

# Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Fosfomisin Trometamol Duyarlılığının Araştırılması

Arzu İRVEM\*, Eyüp Veli KÜÇÜK\*\*, Emin PALA\*\*\*, Şenol ÇOMOĞLU\*\*\*\*, Behiye DEDE\*\*\*\*, Gül KARAGÖZ\*\*\*\*, F.Muhterem YÜCEL\*

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü

\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü

\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü

## ÖZET

**Amaç:** *Escherichia coli*, gerek toplum gerekse hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizmadır. Çalışmamızda, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* bakterilerinde genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) pozitifliği ve fosfomisin Trometamol (FT) direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2012-2013 yılları arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirilen idrar kültürlerinde üropatojen olduğu düşünülen bakterilerin identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistem ile çalışılmıştır. İzole edilen 1085 *E. coli* suşunda FT direnci ve GSBL pozitifliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışılan 1085 *E. coli* suşundan 303'ü GSBL pozitif (%27.9), 782'si GSBL negatif olarak tespit edilmiştir. FT dirençli suş sayısı 15 (%1.38), duyarlı suş sayısı 1070'tir. GSBL pozitif ve negatif suşların fosfomisine duyarlılıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda FT direnci diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmasının yanı sıra GSBL direnci ile ilişki görülmemiştir. Bu durum FT direnç az sayıda görülmesi, ilacın kimyasal yapısı, diğer antimikrobiyal ilaçlara göre farklı hedef bölgesine sahip olması ve çapraz direnç geliştirilememesi ile açıklanabilir.

**Anahtar kelimeler:** *Escherichia coli*, fosfomisin trometamol, üriner sistem

## SUMMARY

**Investigation of Fosfomycin Trometamol Susceptibility in *Escherichia coli* Strains Isolated from Urinary Tract Infections**

**Objective:** *Escherichia coli* is the most common microorganism isolated from both community and hospital-acquired urinary tract infections. In our study, it was aimed to investigate the extended spectrum beta lactamase (ESBL) positivity and fosfomycin trometamol (FT) resistance rates in *E. coli* strains isolated from urine cultures sent to microbiology laboratory of our hospital.

**Materials and Methods:** The identification and antibiotic susceptibility testing of the bacteria considered to be uropathogenic in the urine cultures investigated in microbiology laboratory of our hospital between 2012 and 2013 were performed with VITEK 2 (BioMérieux, France) automated system. FT resistance and ESBL positivity were evaluated retrospectively in 1085 *E. coli* strains isolated.

**Results:** Three hundred and three of 1085 *E. coli* strains studied were determined to be ESBL positive (27.9%) and 782 ESBL negative. Fifteen (1.38 %) *E. coli* strains were resistant to FT, while 1070 *E. coli* strains were susceptible to FT is 1070. The difference between susceptibilities of ESBL positive and ESBL negative strains to fosfomycin was not found to be statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In our study, FT resistance was found to be low which is compatible with other studies and also was found to have no relation with ESBL resistance. This can be explained with low level of resistance to FT, the chemical structure and different target regions of the drug compared with other antimicrobial agents and the absence of cross-resistance.

**Key words:** *Escherichia coli*, fosfomycin trometamol, urinary system

**Alındığı tarih:** 24.06.2015

**Kabul tarihi:** 02.03.2016

**Yazma adresi:** Arzu İrvem, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ümraniye / İstanbul

**Tel:** (0216) 632 18 18 / 1308

**e-posta:** arzuirve93@gmail.com

§ Bu araştırma 2.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (10-13 Kasım 2013, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonlarında (ÜSE), en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir. Komplike olmamış sistit ve pyelonefritlerin %80'inden fazlasından *E. coli* sorumludur. *E. coli* izolatlarında artan antimikrobiyal direnç nedeni ile yaygın kullanılan antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilecek ilaçlara gereksinim doğmuştur. Fosfomisin trometamol (FT) bir fosfonik asittir ve üriner sistem patojenlerinin çoğuna karşı etkilidir<sup>(1)</sup>. Fosfomisin, peptidoglikan sentezinin ilk basamağında üridin difosfat-N-asetilmuramik asit formasyonunu katalize eden bakteriyel sitoplazmik bir enzim olan, purivil transferazı inhibe eden bakterisidal bir ajandır<sup>(2)</sup>. Fosfomisin ve diğer antibakteriyel ajanlar arasında çok az çapraz direnç vardır çünkü kimyasal yapısı ve etki yeri diğer ajanlardan farklıdır. *E. coli* ve *Citrobacter* suşlarına karşı %90'dan daha çok, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif Stafilokoklar ve *Enterococcus* suşlarının %70'den fazlasına karşı etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşları ise fosfomisine daha dirençlidir<sup>(2)</sup>. Kimyasal yapısı ve etki şekilleri muhtemel farklı olduğu için fosfomisin ve diğer antimikrobiyal ajanlar arasındaki çapraz direncin az olduğu görülür<sup>(2)</sup>. Çalışmamızda mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrarlarda izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği ve FT direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz 2012-2013 yılları arası poliklinik ve servislerden mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar numuneleri kalibre öze ile kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue) agara kantitatif ekim yapılarak 35±2°C ısı aralığındaki inkübatörde ve normal atmosfer koşullarında 18-24 saat süresince inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrası üro-

patojen olduğu düşünülen koloniler VİTEK 2 (BioMérieux, Fransa) identifikasyon ve antibiyogram cihazında çalışılmıştır. İzole edilen 1085 *E. coli* suşu çalışmaya dâhil edilmiştir. FT dirençli izolatlar, "Clinical and Laboratory Standart Institute" (CLSI) kriterlerine göre disk (200 µg fosfomisin/50 µg glikoz-6-fosfat) difüzyon testi (BioMaxima, Polonya) kullanılarak yinelenmiştir. Sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiki değerlendirmede Fisher exact test kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışılan 1085 *E. coli* suşundan 303 (%27.9)'ü GSBL pozitif, 782 (%72)'si GSBL negatif olarak tespit edilmiştir. FT dirençli suş sayısı 15 (%1.38), duyarlı suş sayısı 1070 (%98.6)'tir (Tablo 1). GSBL pozitif ve negatif suşların fosfomisine duyarlılıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.143). VİTEK 2 cihazında FT dirençli tespit edilen izolatlar disk difüzyon testinde de dirençli saptanmıştır. FT disk difüzyon ve VİTEK 2 antibiyogram sonuçları %100 uyumlu bulunmuştur.

Tablo 1. *E. coli* GSBL pozitifliği ve FT direnci.

	FT duyarlı	FT dirençli	Toplam
GSBL pozitif	296	7	303
GSBL negatif	774	8	782
Toplam	1070	15	1085

## TARTIŞMA

Hastaneden ve toplumdan kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarına en sık neden olan etken mikroorganizma geçmişte olduğu gibi günümüzde de *E. coli*'dir. Üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere direnç oranları bölgesel olarak değişmekle birlikte, *E. coli* suşlarında 1996-2012 yılları arasında siprofloksasin, sefepim, kotrimaksazol ve GSBL oranlarında artış istatistiki olarak anlamlı

bulunmuştur<sup>(3)</sup>. GSBL pozitifliği 1996-2001 yılları arasında oran %8.09, 2002-2007 yılları arasında %10.61, 2008-2012 yılları arasında %28.17 olarak tespit edilmiştir<sup>(3)</sup>. Çalışmamızda da GSBL pozitifliği %27.9 olarak saptanmış ve Baykan ve ark.<sup>(3)</sup>'nin yaptığı meta analizle uyumlu bulunmuştur. Dirençte yıllara göre artış olması yeni antimikrobiklerin gündeme gelmesini gerektirmiştir. Fosfomisinün üriner sistem enfeksiyonlarından (ÜSE) izole edilen çoğu gram pozitif ve gram negatif bakteriye geniş spektrumlu etkisi vardır. *E. coli*, *Serratia* spp, *Klebsiella* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *S. aureus* ve enterokoklar genellikle düşük fosfomisin konsantrasyonunda inhibe olurlar<sup>(1,4,5)</sup>. Etkinliği trimetoprim ve nalidiksik asitten güçlü ancak norflaksasin ve kotrimaksazole benzerdir<sup>(4)</sup>. Multipl doz kullanımında fosfomisine bakteriyel direnç hızlıdır ve kromozomal veya ender olarak plasmid ilişkili olabilir<sup>(6)</sup>. FT'nin USE tedavisinde kullanımındaki avantajları arasında; tek doz (3 g) kullanım nedeniyle hasta uyumunun daha iyi olması, çapraz direnç göstermemesi, gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilmesi, iyi emniyet profiline sahip olarak toksik etki yapmaması, yan etkilerinin az olması, tolere edilebilirliğinin yüksek olması, idrarda yüksek konsantrasyona ulaşması ve ürolojik girişimlerde ayrıca profilaktik olarak kullanılabilmesi sayılabilir<sup>(7)</sup>. Fosfomisin uzun yıllardan beri Amerika'da ve Avrupa'da nonkomplike üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. "Food and Drug Administration (FDA)", Amerika Birleşik Devletleri'nde, FT'nin yalnızca komplike olmayan sistitlerin tedavisinde kullanılmasını uygun bulmaktadır<sup>(7)</sup>. Kahlmeter<sup>(8)</sup>'in 2003 yılında 17 ülkeden çok merkezli, 2500 *E. coli* izolatında yaptıkları çalışmada, fosfomisine duyarlılık %99.3 olarak bildirilmiştir. Hoşbul ve ark.<sup>(9)</sup>'nin yaptığı çalışmada, *E. coli* izolatlarında %0.4 (3/771) gibi oldukça düşük bir oranda FT direnci bulmuşlardır. Tekin ve ark.<sup>(10)</sup>'nin yaptığı çalışmada, 3279 *E. coli* izolatında %2.2 olarak tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan diğer çalış-

malarda da %0-11.5 arasında değişen oranlarda FT direnci bildirilmektedir<sup>(11-19)</sup>.

GSBL pozitifliği ve negatifliği ile fosfomisin direnci arasında anlamlı bir fark bulunmayan çalışmalar<sup>(20,21)</sup> olduğu gibi, diğer yandan GSBL-pozitif suşlardaki fosfomisin direncinin GSBL-negatif suşlardakine göre anlamlı ( $p<0.01$ ) düzeyde daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar<sup>(10,22)</sup> da vardır. Bizim çalışmamızda da anlamlı bir fark görülmemiştir. Oteo ve ark.<sup>(22)</sup> moleküler çalışmalarla fosfomisin direncinin dolaşımdaki CTX-M-15 tipi GSBL üreten *E. coli* O25b-ST131-filogrup B2'den kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda FT direnci diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmuş, GSBL direnci ile anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum FT direnç sıklığının az sayıda görülmesi, ilacın kimyasal yapısı, farklı hedef bölgesine sahip olması ve dolayısıyla çapraz direnç geliştirilememesi ile açıklanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Pastel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin trometamine. A review of its anti bacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997; 53:637-56.
2. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med* 2002; 176:51-5. <http://dx.doi.org/10.1136/ewjm.176.1.51>
3. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinde izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta analiz. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:603-18. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.6383>
4. Barry AL, Brown SD. Antibacterial spectrum of fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:228-30. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/35.1.228>
5. Stapley EO, Hendlin D, Mata JM, et al. Phosphonomycin. I. Discover and in vitro biological characterization. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1969;9:284-90.
6. Tas T, Mengelöglü Z, Kocoğlu E, Bucak Ö. In vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* strains isolated from recurrent urinary tract infections. *SEEHJ* 2013; 3:147-51. [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(13\)70285-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(13)70285-1)

7. Baylan O. Fosfomisin: dün, bugün ve geleceği. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:311-21.
8. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe: The ECO. SENS Study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl 2):S49-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00229-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00229-2)
9. Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O, ve ark. *Escherichia coli* nedenli komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin trometamolün in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43:645-9.
10. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin invitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2012; 26:61-8. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.061>
11. Pullukcu H, Taşbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinarytract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:62-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039>
12. Taşbakan MI, Pullukcu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM* 2004; 18:216-9.
13. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *ANKEM* 2007; 21:219-22.
14. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. *ANKEM* 2008; 22:23-7.
15. Pullukcu H, Aydemir S, Işıkgöz Taşbakan M, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Turk J Med Sci* 2008; 38:175-80.
16. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. *Escherichia coli*'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. *ANKEM* 2005; 19: 77-9.
17. Aykut Arca E, Karabiber N. Üriner sistem *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41:115-9.
18. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Kaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:914-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki344>
19. Deveci O, Taşkın SS, Kaygusuz S, Kılıç D, Ağalar C. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni *E. coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *Klinik Dergisi* 2005; 18(Kongre Özel Sayısı): S266.
20. Kart Yaşar K, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. *ANKEM Derg* 2011; 25:12-6.
21. Özel Y, Vardar Ünlü G. Üriner sistem enfeksiyonlarından Soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin in vitro etkinliği; *ANKEM Derg* 2015; 29:95-8.
22. Oteo J, Orden B, Bautista V, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:712-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp288>