

## TOPLUMSAL KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA FOSFOMİSİN, NİTROFURANTOİN VE SİPROFLOKSASİNİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

Ömer KURT<sup>1</sup>, Hayati GÜNEŞ<sup>2</sup>, Abdullah GÜMÜŞ<sup>2</sup>, Reyhan MUTLU<sup>2</sup>, Aynur EREN TOPKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

<sup>2</sup>Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ

### ÖZET

*Escherichia coli*, üriner sistem infeksiyonlarından (ÜSİ) en sık izole edilen mikroorganizmadır. Son zamanlarda ülkemizde üropatojen *E.coli* suşlarında, ÜSİ tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkta azalma görülmektedir. Bu çalışmada, ÜSİ ön tanısıyla üroloji polikliniğinden gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının siprofloksasin, nitrofurantoin ve fosfomisin duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiş; genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üretimi çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. İncelenen *E.coli* izolatlarında en yüksek direnç oranı % 32.1 ile siprofloksasine karşı saptanmış, bunu % 5.1 ile nitrofurantoin ve % 4.5 ile fosfomisin takip etmiştir. ESBL pozitiflik oranı % 22.5 olarak tespit edilmiştir. Direnç oranları ESBL pozitif ve negatiflerde sırasıyla siprofloksasine karşı % 85.3 ve % 17.3 nitrofurantoina karşı % 12.6 ve % 2.9, fosfomisine karşı ise % 13.9 ve % 1.9 olarak saptanmıştır. Bölgemizde siprofloksasine direnç oranında yükselme gözlenmesine karşın fosfomisin ve nitrofurantoin, ÜSİ tedavisinde iyi birer alternatif olmayı sürdürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, fosfomisin, nitrofurantoin, siprofloksasin, üriner sistem infeksiyonu

### SUMMARY

#### In-vitro Activity of Fosfomycin, Nitrofurantoin and Ciprofloxacin Against *Escherichia coli* Strains Isolated From Community Acquired Urinary Tract Infections

*Escherichia coli* is the most commonly isolated microorganism in cases of urinary tract infection (UTI). Currently, in our country, susceptibility of uropathogenic *E.coli* strains to commonly used antibiotics in the treatment of UTIs has decreased. In this study, the resistance rates of *E.coli* strains isolated from urine samples of patients with UTI from urology outpatient clinic were determined for ciprofloxacin, nitrofurantoin and fosfomycin by disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was tested by double-disk synergy method. In *E.coli* strains the highest resistance rate was found for ciprofloxacin (32.1 %). This was followed by nitrofurantoin (5.1 %) and fosfomycin (4.5 %). ESBL positivity rate was found as 22.5 %. Resistance rates for ESBL positive and negative cultures were determined as, 85.3 % and 17.3 % for ciprofloxacin, 12.6 % and 2.9% for nitrofurantoin, 13.9 % and 1.9 % for fosfomycin. Despite the increased resistance observed for ciprofloxacin in our region, fosfomycin and nitrofurantoin continue to be a good alternative in the treatment of UTIs.

**Keywords:** *Escherichia coli*, fosfomycin, nitrofurantoin, ciprofloxacin, urinary tract infection

Üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ), toplum ve hastane kökenli infeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer alır ve yaygın olarak antibiyotik kullanımını gerektirir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2004 yılı verilerine göre ÜSİ, solu-

num ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarından sonra üçüncü sıklıkta saptanmıştır<sup>(7)</sup>. Bu infeksiyonların en sık rastlanan etkeni *Escherichia coli*'dir. Gelişmiş ülkelerde reçete edilen antibiyotiklerin yaklaşık % 15'inin ÜSİ tedavisinde

kullanılanlar olduğu gözlenmiştir<sup>(12)</sup>. Bu hastalığın tedavisinde birinci seçenek olarak düşünülen antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, *E.coli* izolatlarında artan antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarına yol açmıştır. Ayrıca genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten bakteriler başta beta-laktam antibiyotikler olmak üzere birçok ilaca direnç göstermiş ve ÜSİ'lerden artan oranlarda izole edilmeye başlanmıştır<sup>(13)</sup>. Bu problem, hekimleri rutinde kullanılan beta-laktam ve kinolon grubuna alternatif tedavilere yöneltmiştir. Nitrofurantoin, üriner antiseptik olarak kullanılan en eski ilaçlardandır. Yukarıda belirtilen direnç sorunu nedeniyle tekrar ön plana çıkmıştır. Fosfomisin ise üriner sistemden izole edilen *E.coli* basillerinin tedavisinde kullanılması önerilen bir antibiyotiktir<sup>(6)</sup>. Bu çalışmada hastanemizde ÜSİ hastalarından izole edilen *E.coli* izolatlarında kullanılmış olan fosfomisin ve nitrofurantoin ile geleneksel olarak yaygın kullanılan siprofloksasine direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Mart 2014 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ÜSİ ön tanısıyla üroloji polikliniğinden gönderilen idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarında siprofloksasin, nitrofurantoin ve fosfomisin direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada 18 ve üstü yaş grubundaki hastalardan gönderilen örnekler incelenmiş, çocuk hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Her izolat için tüm antibiyotik diskleri kullanılamamış; net sayının elde edilmesi için her antibiyotiğe direnç oranı, teker teker belirlenmiştir. Aynı hastadan 15 gün içinde tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Uygun koşullarda alınmış orta akım idrar örnekleri, % 5 koyun kanlı ve eozin metilen mavisi agar besiyerlerine ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben anlamlı üreme ( $\geq 10^4$  cfu/ml) saptanan kültürlerde üreyen bakteriler çalışmaya alınmıştır<sup>(21)</sup>. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel biyokimyasal yöntemler (laktoz fermentasyonu, üreye etki,

sitrata etki, üç şekerli besiyerine etki, indol oluşturma) ve/veya Crystal™ Enteric/Nonfermenter ID Kit (BBL™, ABD) yarı otomatize identifikasyon testinden yararlanılmıştır. Bakterilerin adı geçen ilaçlara direnç durumları, CLSI önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton agar da değerlendirilmiştir<sup>(6)</sup>. Zon çapına göre orta derecede duyarlı olarak saptananlar dirençli olarak kabul edilmiştir. İzolatların ESBL yönünden incelenmeleri için çift disk sinerji testi hasta sonuçlarında gecikme yaşanmaması için antibiyogramla aynı anda yapılmıştır. ESBL tespiti için seftazidim/seftazidim klavulanik asit ve sefotaksim/sefotaksim klavulanik asit diskleri kullanılmış, beta-laktamaz inhibitörlü ve inhibitörsüz antibiyotik zon çapları arasındaki farkın 5 mm veya üzerinde çıkması durumunda sonuç pozitif olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya toplumsal kaynaklı ÜSİ etkeni 846 *E.coli* izolatı dahil edilmiştir.

İzolatların 751'ine siprofloksasin, 836'sına nitrofurantoin ve 819'una da fosfomisin için antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Suşların siprofloksasin, nitrofurantoin ve fosfomisine karşı direnç oranları sırasıyla % 32.1 (241/751), % 5.1 (43/836) ve % 4.5 (37/819) olarak saptanmıştır. 846 izolatın 191'inin (% 22.5) ESBL pozitif olduğu tespit edilmiştir. ESBL pozitif ve negatiflerde direnç oranları sırasıyla siprofloksasine karşı % 85.3 (139/163) ve % 17.3 (102/588), nitrofurantoin karşı % 12.6 (24/190) ve % 2.9 (19/646), fosfomisine karşı ise % 13.9 (25/180) ve % 1.9 (12/639) olarak tespit edilmiştir. *E.coli* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo'da gösterilmiştir.

**Tablo.** İncelenen izolatların direnç sayı ve oranları [n (%)].

Antibiyotikler	Genel	ESBL (+)	ESBL (-)
Siprofloksasin	241 (32.1)	139 (85.3)	102 (17.3)
Nitrofurantoin	43 (5.1)	24 (12.6)	19 (2.9)
Fosfomisin	37 (4.5)	25 (13.9)	12 (1.9)

## TARTIŞMA

Ampirik antibiyotik tedavisi; hastanın şikayetleri, hikayesi ve lokal antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenir. Avrupa Üroloji Derneği 2014 kılavuzunda komplike olmaması ÜSİ'nin ampirik tedavisinde ilk önerilen ilaçlar arasında nitrofurantoin ve fosfomisin, alternatif olarak kinolon ve direnç oranının % 20'nin altında olduğu bölgelerde trimetoprim/sülfametoksazol bulunmaktadır<sup>(12)</sup>. ÜSİ'de ampirik tedavide en çok kinolonlar tercih edilmektedir<sup>(5)</sup>. Türkiye'de 1990 yılında yapılan bir çalışmada<sup>(2)</sup>, kinolonlara direnç oranı % 2 gibi çok düşük bir oranda tespit edilmiştir. Ayrıca kinolonlar, yüksek mikrobiyolojik ve klinik kür oranından dolayı yaygın olarak kullanılmıştır<sup>(11)</sup>. Ancak son zamanlarda Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde ÜSİ olan hastalardan izole edilen *E.coli*'lerde uygunuz ve aşırı kullanımdan dolayı kinolonlara karşı dirençte artış gözlenmiştir<sup>(7)</sup>.

Gram negatif bakteriler, ESBL enzimiyle beta-laktam grubu antibiyotiklerle beraber kinolonların içinde bulunduğu diğer antibiyotiklere de direnç geliştirebilmektedirler<sup>(1)</sup>. ESBL üreten bakteriler mortalite, morbidite ve buna bağlı tedavi giderlerinde artışa neden olmaktadır<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda *E.coli*'lerde ESBL pozitifliği % 22.5 olarak gözlenmiştir. Taşbakan ve ark.'nın<sup>(18)</sup> yaptığı çalışmada bu oranlar, 1997-2001 arasında % 8, 2002-2007 arasında % 13.1 olarak gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Uyanık ve ark.<sup>(20)</sup> bu oranı, % 26; Bayram ve ark.<sup>(4)</sup> % 29.9; Tekin ve ark.<sup>(19)</sup> ise % 38 olarak saptamışlardır. ESBL sonucumuz, bu değerlerle uyumludur.

Taşbakan ve ark.'nın<sup>(18)</sup> Türkiye'de 1997-2007 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* izolatlarının antibiyotik direnci ile ilgili yapılmış 58 adet çalışmayı değerlendirdikleri makalede, 1997-2001 yılları arasında siprofloksasine direnç ve ESBL pozitifliği oranları sırasıyla % 16.6 ve % 8 olmasına karşın 2002-2007 yılları arasında % 24.1 ve % 13.1 olarak belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda ise siprofloksasine karşı direnç oranlarının % 28-52.2 arasında olduğu gözlenmiştir<sup>(4,19,20)</sup>. Çalışmamızda 751 toplumsal kaynaklı ÜSİ hastasından izole edilen *E.coli*'lerde siprofloksasine karşı

direnç oranı % 32.1 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, ESBL pozitif izolatlarda % 85.3, ESBL negatif olanlarda ise % 17.3 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki oranlar yukarıda anlatılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Fosfomisin, komplike olmaması ÜSİ'de birçok Avrupa ülkesinde eskiden beri kullanılıyor olmasına rağmen ülkemizde son on yılda kullanıma girmiştir. Oral yoldan tek doz şeklinde verilmesi, idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi ve düşük direnç oranı nedeniyle *E.coli* tarafından oluşturulan ÜSİ tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır<sup>(3)</sup>. Uzun yıllardır bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmasına rağmen % 1 gibi düşük direnç oranları bildirilmiştir<sup>(1,15)</sup>. Pullukçu ve ark.'nın<sup>(14)</sup>, ülkemizde 2006-2011 yılları arasında yapılmış olan ve *E.coli*'ye karşı oluşan direnç oranlarını araştıran çalışmalarını inceledikleri makalede, fosfomisine direnç oranları ESBL negatiflerde % 0-5, pozitiflerde % 0-15 arasında tespit edilmiştir. Sonuçlarımız, ESBL pozitiflerde % 13.9, negatiflerde % 1.9 oranlarıyla bu sonuçlarla uyumludur.

Nitrofurantoin, ÜSİ için kullanılan en eski ilaçlardan biridir. Son yıllarda kullanımı azalmış olmakla beraber ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere direnç gelişmesiyle tekrar gündeme gelmiştir. Nitrofurantoin, % 90 oranında böbrekten atılır ve böylece idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu özelliğinden dolayı pek çok gram pozitif ve Gram negatif üriner patojene antimikrobiyal etkinlik gösterir<sup>(9)</sup>. Günümüzde tekrarlayan sistit ve vezikoüretal reflü profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>(10)</sup>. Coşkun ve ark.'nın<sup>(7)</sup> 2001-2008 yılları arasında akut bakteriyel sistit ile ilgili çalışmalarını değerlendirdikleri makalede, nitrofurantoin direnç oranları % 0.05-18 arasında bulunmuştur. Çalışmamızda 836 *E.coli* izolatında bu oran, % 5 ile yukarıdaki değerlerle uyumlu bulunmuştur. Türkiye'de son zamanlarda yapılan çalışmalarda nitrofurantoin direnç oranları ESBL pozitif *E.coli* izolatlarında % 18-38.9, ESBL negatiflerde ise % 6.6-10 arasında bulunmuştur<sup>(4,8,17)</sup>. Çalışmamızda ise bu değerler sırasıyla % 12.6 ve % 2.9 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız bu değerlerden düşük olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, hastanemizde ÜSİ tedavisinde nitrofurantoinin diğer ilaçlara göre daha az tercih edilmesi olabilir.

Sonuç olarak ÜSİ'nin ampirik tedavisinde siprofloksasin, uygunsuz ve fazla kullanımından dolayı artan direnç nedeniyle ilk tercih edilecek ilaçlardan biri olma özelliğini giderek kaybetmektedir. Bundan dolayı ÜSİ'nin alternatif ilaçlarla tedavisi gündeme gelmiştir. Nitrofurantoin ve fosfomisin, uygun endikasyonlarda kullanılacak ilaçlar olarak görünmektedir. Hastanemizde bu ilaçlara direncin düşük olması, bunların ampirik tedavide güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Aşık G, Çiftçi İH, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındış M. In vitro activity of fosfomycin against extended spectrum-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains, *Turk J Immunol* 2008;13(1):1-4.
2. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2001;8:15-7.
3. Baylan O. Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği, *Mikrobiyol Bult* 2010;44(2):311-21. PMID: 20504298
4. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobilyallere duyarlılık paterni, *ANKEM Derg* 2011;25(4):232-6. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2011.232>
5. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial, *BMC Med* 2010;8:30. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-30>
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing: Twenty-First Informational Supplement 2011(31): M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2011).
7. Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey, *Turk J Med Sci* 2011;41(1):149-57. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-0908-158>
8. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci, *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg* 2010;1(3):182-6. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1006-893>
9. Eckentdorf HK, Castringius RG, Spingler HK. Comparative pharmacodynamics, urinary excretion, and half-life determinations of nitrofurantoin sodium, *Antimicrob Agents Chemother* 1962;2: 531-7.
10. Fekete T. Five days of nitrofurantoin was equivalent to three days of trimethoprim-sulfamethoxazole for women with non-complicated cystitis, *Evid Based Med* 2008;13:80. PMID: 18515627 <http://dx.doi.org/10.1136/ebm.13.3.80>
11. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(2):112-7. PMID: 10746497 <http://dx.doi.org/10.1007/s100960050440>
12. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2014. İnternet adresi: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf). Erişim tarihi:29.05.2014
13. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamas producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact, *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(4):320-6. PMID: 20614578 <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283398dc1>
14. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Hall FÇ JR, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in *Escherichia coli*-mediated urinary tract infections? A perspective for 2004-2011, *Turk J Med Sci* 2013;43(4):537-41. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1210-75>
15. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):79-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00231-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00231-0) PMID: 14527776 [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00231-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00231-0)
16. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum-beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control, *J Infect* 2003;47(4):273-95. PMID: 23063743 [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(03\)00096-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(03)00096-3) PMID: 14556752
17. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended spectrum B-lactamase-producing

- Escherichia coli related lower urinary tract infection, *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(6):554-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
18. Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007, *Turk J Med Sci* 2011;41(3):557-64.
  19. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen Escherichia coli izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2012;26(2):61-8.  
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.061>
  20. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia coli suşlarında fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.
  21. Win W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology 6. baskı, s. 85-86. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).