

İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Bazı *Enterobacteriaceae* Türlerinin Fosfomisin ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Some *Enterobacteriaceae* Species Isolated from Urine Cultures and Their Susceptibilities to Fosfomycin and Other Antibiotics

Sayın Editör,

Üriner sistem infeksiyonları, üriner sistemde piyüri varlığı ve inflamasyonla uyumlu klinik bulgular olarak tanımlanan ve yaygın antibiyotik kullanımı gerektiren hastalıklardan biridir^[1,2]. Başta *Escherichia coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesinden gram-negatif bakteriler üriner sistem infeksiyonlarının en sık etkeni olarak karşımıza çıkarken, gram-pozitif bakteriler ve kandida cinsi mayalar da önemli patojenler arasındadır^[2,3]. Bu infeksiyonların tedavisinde en fazla kullanılan antibiyotikler amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlardır^[4]. Son yıllarda komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kısa süreli antibiyotik tedavilerinin de etkin olduğu bildirilmiştir. Fosfomisin, yan etkisi ve bakteriyel direnç gelişim riski az olan, tek doz kullanılan, düşük maliyetli bir antibiyotiktir ve özellikle komplike olmayan, *E. coli*'ye bağlı üriner sistem infeksiyonlarında konvansiyonel tedavi yaklaşımlarıyla aynı oranda kür sağladığı gösterilmiştir. Tek doz tedaviden sonra en az 24-36 saat idrarda terapötik konsantrasyonda bulunur. Fosfomisin, antimikrobiyal etkisini, bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağını katalize eden UDP-N-asetilglukozamin enolpirüvil transferaz (MurA) enzimini inhibe ederek gösterir ve gram-negatif ve gram-pozitif aerob mikroorganizmalara bakterisidal etkilidir^[5,6].

Ocak 2012-Temmuz 2012 tarihleri arasında, çeşitli poliklinik ve kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinin kültürü yapılmış, kültürde üreme tespit edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmış, Kirby-Bauer disk-difüzyon yöntemiyle "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"'ün önerilerine göre antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir^[7]. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmış, karbapenem duyarlılığı E-test ile doğrulanmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmış, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İdrar kültürlerinden 229 (%80.7)'ü *E. coli*, 37 (%13)'si *Klebsiella* spp., 12 (%4.2)'si *Enterobacter* spp. ve 6 (%2.1)'si *Proteus* spp. olmak üzere toplam 284 *Enterobacteriaceae* türü izole edilmiştir. Hastaneye yatış süresinde infeksiyon hastalığı veya hastalığının inkübasyon dönemine ilişkin bulguları olmayan hastalarda, hastaneye yattıktan 48 saat sonra gelişen infeksiyonlar nozokomiyal infeksiyon olarak değerlendirilmiştir^[8]. Nozokomiyal kökenli suşlar, yatışta infeksiyonu, kolonizasyonu veya asemptomatik bakteriyüresi olmayan ve 48-72 saat hastanede yatmış olan hastaların idrar kültürlerinden izole edilmiştir. On gün içinde hastaneye yatan, sevk edilen veya son bir ay içinde cerrahi girişim geçiren poliklinik hastalarından izole edilen suşlar nozokomiyal kö-

kenli suşlara dahil edilmiştir. Toplam 284 *Enterobacteriaceae* türünün 235 (%82.8)'i toplum, 49 (%17.2)'u nozokomiyal kökenli suşlardır. Toplum kökenli 235 *Enterobacteriaceae* türünün 192 (%81.7)'si *E. coli*, 28 (%11.9)'i *Klebsiella* spp., 11 (%4.7)'i *Enterobacter* spp. ve 4 (%1.7)'ü *Proteus* spp.'dir. Nozokomiyal kökenli mikroorganizmaların sayısına bakıldığında; ilk sırayı 37 (%75.5) suş ile *E. coli* almaktadır. Bunu, 9 (%18.3) suş ile *Klebsiella* spp., 2 (%4.1) suş ile *Proteus* spp., 1 (%2.1) suş ile *Enterobacter* spp. izlemektedir. *E. coli* suşlarının 49 (%21.3)'ü, *Klebsiella* spp. suşlarının 17 (%46)'si, *Enterobacter* spp. suşlarının 6 (%50)'sı ve *Proteus* spp. suşlarının 1 (%16.7)'i GSBL pozitifdir. GSBL negatif *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları, GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* türlerinin göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Toplum ve nozokomiyal kökenli *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 1'de, GSBL pozitif ve negatif *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde uygun-suz antibiyotik kullanımı, artan antibiyotik direncine

ve tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır^[1,4]. Bozkurt ve arkadaşları, fosfomicinin kadınlarda komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında güvenle kullanılabilceğini ve gebelikteki kullanımının florokinolonlara ve sefuroksime üstün olduğunu bildirmişlerdir^[6]. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, üriner sistem infeksiyonu tanısı alan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarında fosfomicin duyarlılığını Taşbakan ve arkadaşları %100, Köken ve arkadaşları %99.4, Bozkurt ve arkadaşları %94 olarak bulmuşlardır^[4-6]. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, idrar kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin fosfomicin duyarlılığına bakıldığında, *E. coli* suşlarının tamamı fosfomicine duyarlı bulunurken, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.'de bu oran sırasıyla %96.7, %82.3 ve %75'tir. Ayrıca fosfomicinin GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarına da etkili olduğu bildirilmiş ve bu antibiyotiğin birçok ülkede üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde yaygın kullanımından dolayı, çalışmada bildirilen direnç oranlarının dikkate alınması önerilmiştir^[9]. Çalışmamızda toplum ve nozokomiyal kökenli *E. coli* suşlarında fosfomicin duyarlılığı sırasıyla %95.8 ve %81.1'dir. *Enterobacter* spp. ve *Proteus* spp.'de

Tablo 1. Toplum ve nozokomiyal kökenli *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları (%)

	Toplum kökenli/Nozokomiyal (%)							
	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.		<i>Enterobacter</i> spp.		<i>Proteus</i> spp.	
	(n= 192)	(n= 37)	(n= 28)	(n= 9)	(n= 11)	(n= 1)	(n= 4)	(n= 2)
Fosfomicin	95.8	81.1	71.4	66.7	100	100	100	100
Amikasin	98.9	97.3	100	100	100	100	100	100
İmipenem	99.4	94.6	100	100	100	100	100	100
Siprofloksasin	80.7	51.3	67.9	66.7	90.9	0	75	50
Gentamisin	91.7	59.4	82.1	55.6	63.7	0	75	50
Seftriakson	83.9	54.1	64.3	44.4	54.5	0	100	100
Sefotaksim	83.9	54.1	64.3	44.4	54.5	0	100	100
Sefoksitin	83.3	54.1	53.6	33.3	54.5	0	75	50
Sefuroksim	82.3	54.1	57.1	33.3	54.5	0	75	50
Sefazolin	78.1	45.9	42.9	11.1	54.5	0	25	50
TZP	98.4	83.8	100	92.9	100	100	100	100
AMC	80.7	45.9	42.9	22.2	63.7	0	50	50
SXT	59.3	40.5	53.6	22.2	54.5	0	50	0

TZP: Piperasilin-tazobaktam, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

Tablo 2. GSBL pozitif ve negatif *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları (%)

	GSBL pozitif/GSBL negatif (%)							
	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i> spp.		<i>Enterobacter</i> spp.		<i>Proteus</i> spp.	
	(n= 49)	(n= 180)	(n= 17)	(n= 20)	(n= 6)	(n= 6)	(n= 1)	(n= 5)
Fosfomisin	69.4	99.4	35.3	75	83.3	100	100	100
Amikasin	91.8	99.4	100	100	100	100	100	100
İmipenem	93.9	100	100	100	100	100	100	100
Siprofloksasin	38.8	86.7	58.9	75	66.7	83.3	100	80
Gentamisin	55.1	95.0	52.9	95	50	83.3	100	80
Seftriakson	4.1	100	11.8	100	0	100	0	100
Sefotaksim	4.1	100	11.8	100	0	100	0	100
Sefoksitin	2.1	100	0	90	0	83.3	0	80
Sefuroksim	2.1	98.9	0	95	0	83.3	0	80
Sefazolin	0	93.3	0	65	0	66.7	0	60
TZP	81.7	100	88.2	100	100	100	100	100
AMC	24.5	88.9	5.9	70	33.3	83.3	0	60
SXT	14.3	67.8	35.3	75	33.3	66.7	0	0

TZP: Piperasilin-tazobaktam, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol.

her iki grupta da fosfomisin direnci saptanmamıştır. *Klebsiella* spp. suşlarındaki oran diğerlerinden düşük bulunmuş olsa da bunun dışındaki üriner izolatlardaki fosfomisin duyarlılık oranı yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *E. coli*'de GSBL pozitifliğini çalışmamızla uyumlu olarak Küçükbaşmacı ve arkadaşları %24.4, Bayram ve arkadaşları %29.9 olarak bulmuşlardır. Küçükbaşmacı ve arkadaşlarının çalışmasında *Klebsiella* spp. için GSBL pozitifliği, çalışmamızda elde edilen orandan düşük bulunmuştur (%33.3)^[2,3]. Bayram ve arkadaşları, idrar kültürlerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını, GSBL pozitif ve negatiflerde sırasıyla %85 ve %95 olarak saptamışlar, amikasin ve karbapenemlerden sonra en etkili antibiyotik olarak fosfomisini bulmuşlardır^[2]. Çalışmamızda da izole edilen suşlara en etkili antibiyotikler karbapenemler, amikasin, piperasilin-tazobaktam ve fosfomisindir.

Enterobacteriaceae ailesindeki bakterilerin %90'ından fazlası karbapenemlere duyarlıdır^[1]. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada, idrar kültürlerinden izole edilen GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarında imipeneme karşı direnç saptanmamıştır^[2,3,5]. Devenci ve arkadaşları, idrar kültürlerinden izole edilen GSBL

pozitif ve negatif *E. coli* suşlarında imipenem direnci sırasıyla %11.1 ve %2.9 olarak bulmuşlardır^[10]. Çalışmamızda GSBL pozitif ve negatif *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Proteus* spp.'de imipenem direnci saptanmamış olup, GSBL pozitif *E. coli*'de imipenem direnci %6.1'dir. Bu oran, Devenci ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan orandan düşük olmakla birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan oranlardan yüksektir. Aral ve arkadaşlarının çalışmasında ise yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında imipenem direnci %12.5'tir ve tüm *E. coli* suşları imipeneme duyarlı bulunmuştur^[1]. Çalışmamızda, toplum ve nozokomiyal kökenli *E. coli* suşlarında imipenem direnci sırasıyla %0.6 ve %5.4'tür, *Klebsiella* spp. suşlarının ise tümü imipeneme duyarlı bulunmuştur. Oranlar arasındaki farklılıkların nedeni, seçilen hasta popülasyonlarının farklılığına ve antibiyotik kullanım politikalarının hastaneler arasında değişiklik göstermesine bağlı olabilir.

GSBL üretiminden dolayı tedavide öncelikli tercih edilen amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolonlara karşı direnç artmaktadır^[2,3]. Çalışmamızda trimetoprim-sülfametoksazol hem toplum hem de nozokomiyal kökenli suşlara en az duyarlı antibi-

yotiktir. Kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle kinolon direncinde de artış olduğu bildirilmektedir. *E. coli*'de siprofloksasin direncini Taşbakan ve arkadaşları %39, Köken ve arkadaşları ise %34.9 olarak bulmuşlardır^[4,5]. Bu oranı, Küçükbaşmacı ve arkadaşları *Enterobacteriaceae* üyelerinde %10'un altında saptamışlardır^[3]. Çalışmamızda siprofloksasin direnci, nozokomiyal suşlarda toplum kökenli suşlardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca GSBL pozitifliği saptanan suşlarda bu antibiyotiğe duyarlılık oranının azaldığı görülmüştür.

Hastanelerde antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi, ampirik tedaviye yol gösterici olacak tedavi maliyetinin düşmesini sağlayacaktır. Fosfomisin, kolay uygulanabilirliği, güvenilir olması ve etkinliğiyle üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde yüksek düzey duyarlılık saptanan geniş spektrumlu antibiyotiklerin yanı sıra tercih edilebilecek, iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aral M, Kireççi E, Doğan SŞ. İdrar örneklerinden izole edilen gram-negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:139-42.
2. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyalere duyarlılık paterni. *ANKEM* 2011;25:232-6.
3. Küçükbaşmacı Ö, Çelik N. Çocuk hastaların idrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009;39:40-3.
4. Taşbakan Mİ, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin'in *in vitro* etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM* 2004;18:216-9.
5. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. *ANKEM* 2008;22:23-7.
6. Bozkurt ÖF, Kara C, Akarsu S, Çağlar M, Ünsal A. Semptomatik idrar yolu infeksiyonu olan kadınların tedavisinde tek doz fosfomisin etkinliğinin siprofloksasin ile karşılaştırılması. *Türk Ürol Derg* 2008;34:360-2.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-first Informational Supplement, CLSI Document M100-S20, CLSI, Wayne PA (2011).
8. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 2012;26:1-9.
9. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4508-10.
10. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. *Klin Den Ar Derg* 2010;1:182-6

Uzm. Dr. Nadire Seval GÜNDEM¹

Uzm. Dr. Aytekin ÇIKMAN²

Yrd. Doç. Dr. Barış GÜLHAN²

¹ Erzincan Devlet Hastanesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,

² Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,

Erzincan-Türkiye

E-posta: drseval82@yahoo.com.tr