

## NİTROFURANTOİNİN İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINA *IN VITRO* ETKİNLİĞİ

### *IN VITRO* EFFICACY OF NITROFURANTOIN ON *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM URINE CULTURES

Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>  
Oğuz Reşat SİPAHİ<sup>1</sup>

Şöhret AYDEMİR<sup>2</sup>  
Feriha ÇİLLİ<sup>2</sup>

Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>  
Sercan ULUSOY<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

<sup>1</sup>Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** Nitrofurantoin, üriner sistem infeksiyonu, *Escherichia coli*, GSBL

**Keywords:** Nitrofurantoin, urinary tract infections, *Escherichia coli*, ESBL

Geliş: 07 Eylül 2007

Kabul: 31 Ekim 2007

## ÖZET

*Escherichia coli* toplum ve hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında (ÜSİ) en sık soyutlanan etkindir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E. coli*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisi göreceli olarak güçtür. Nitrofurantoin komplike olmayan ÜSİ'lerde kullanılan bir antibakteriyel ilaçtır. Bu çalışmada, nitrofurantoinin Ege Üniversitesi Bakterioloji Laboratuvarında Ocak-Aralık 2006 döneminde idrardan soyutlanan *E. coli* kökenlerine *in vitro* etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. *Escherichia coli* kökenlerinin tanınması ve nitrofurantoinin etkinliği otomatize VITEK 2 sistemi kullanılarak belirlenmiştir. GSBL üreten *E. coli* kökenlerinin tanısı ve nitrofurantoin duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre belirlenmiştir. Toplam 594 *E. coli* kökeninin 70'i (%11.8) nitrofurantoin dirençli bulunmuştur. Nitrofurantoin direnç oranı GSBL (+) kökenlerde daha yüksektir (27/409 a karşılık 43/185, ki kare testi,  $p<0.05$ ). Nitrofurantoin *E. coli* kökeninin karşı iyi bir *in vitro* etkinlik göstermiştir. Nitrofurantoinin *E. coli* kökenlerine karşı güncel antibiyotiklere iyi bir alternatif olup olmadığına karar verebilmek için klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## SUMMARY

*Escherichia coli* is the most common pathogen isolated from nosocomial and community acquired urinary tract infections. It is relatively difficult to treat infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-(ESBL) producing *E. coli* strains. Nitrofurantoin is used for non-complicated urinary tract infections. The aim of this study was to determine the *in vitro* activity of nitrofurantoin against *E. coli* strains isolated from urine in the Bacteriology Laboratory, Ege University Hospital, January-December 2006. Identification of *E. coli* strains and activity of nitrofurantoin were studied using the automated VITEK 2 system. Identification of ESBL (+) *E. coli* and susceptibility to nitrofurantoin were determined and interpreted according to the CLSI criteria. Of 594 *E. coli* isolates, 70 (11.8%) were resistant to nitrofurantoin. Resistance to nitrofurantoin was higher in ESBL (+) strains (27/409 vs 43/185, Chi-square,  $p<0.05$ ). Nitrofurantoin showed very favorable *in vitro* activity against ESBL producing *E. coli*. Further clinical evaluation is needed to decide whether this agent can be a good alternative to the presently used agents in urinary infections.

## GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonlarında (ÜSİ) en sık soyutlanan etken %90 oranıyla *Escherichia coli*'dir (1, 2). En sık kullanılan antimikrobisidler ise amoksisilin, kotrimoksazol, amino-

glikozitler, sefalosporinler ve kinolonlardır (3). Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisine sıklıkla empirik olarak başlanmakta, kültür sonucuna ve klinik duruma göre tedavi gözden geçirilmektedir. Özellikle basit sistitlerde kültür

yapılmaksızın empirik olarak uygulanan kısa süreli tedavi hem klinik olarak hem de maliyet-etkinlik açısından etkili bulunmaktadır (4).

Üriner sistem infeksiyonlarında sık tercih edilen kinolonlar ve kotrimoksazol karşı artan direnç empirik tedavide başarısızlıklara yol açmaktadır. Özellikle genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* infeksiyonlarının tedavisi oldukça zor olup morbidite, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Bu nedenle, belirli dönemlerde ÜSİ'lere neden olan mikro-organizmaların antibiyotik duyarlılıkları gözden geçirilmelidir.

Çalışmada son yıllarda kullanımı oldukça azalmış olan, hatta birçok antibiyotik duyarlılık sonuçlarında bildirilmeyen nitrofurantoinin *E. coli* kökenlerine etkinliğinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan çalışmada Ocak-Aralık 2006 döneminde poliklinik ve kliniklerden Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agara kantitatif yöntemle ekilmiştir. İzole edilen bakterilerin tanısı, nitrofurantoin duyarlılıkları ve GSBL üretimi VI-TEK2 (bioMérieux, Marcy L'etoile, Fransa) otomatize sistemle CLSI kriterlerine göre yapılmıştır (5). Kontrol kökeni olarak *E. coli* ATCC 35218 kullanılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 13.0 programıyla değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirme için ki kare testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Yatan hastalardan 298, poliklinik hastalarından 296 olmak üzere toplam 594 *E. coli* kökeni çalışmaya alınmıştır. Bu kökenlerde nitrofurantoin direncin %11.8 olduğu saptanmıştır. Yatan hastalardan soyutlanan kökenlerde nitrofurantoin direnç %15.1 iken poliklinik hastalarından izole edilenlerde %8.4 olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bakteriler GSBL üretip/üretmemelerine göre sınıflandırıldığında; GSBL üretmeyen kökenlerde nitrofurantoin direncin % 6.6 (poliklinik hastalarında %4.4-yatan hastalarda %9.3), üreten kökenlerde ise %23.2 (poliklinik hastalarında %21.4-yatan hastalarda %24.3) olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Ancak GSBL üreten kökenler kendi içinde değerlendirildiğinde, yatan hastalarla poliklinik hastaları arasında nitrofurantoin direnç oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Has-

taların ve bakterilerin gruplandırılmasına göre nitrofurantoin direnç durumları Tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** *E. coli* kökenlerinin hasta gruplarına göre ve GSBL üretip üretmemelerine göre nitrofurantoin *in-vitro* direnç oranları.

	GSBL(-)	GSBL(+)	Toplam
Poliklinik Hastaları	% 4.4 (10/226)	%21.4 (15/70)	%8.4 (25/296)
Yatan hastalar	%9.3 (17/183)	%24.3 (28/115)	%15.1 (45/298)
Toplam	%6.6 (27/409)	%23.2 (43/185)	%11.8 (70/594)

\* Yatan hastalarda poliklinik hastaları arasında:

GSBL üretmeyen kökenler arasındaki fark anlamlı ( $p<0.05$ )

GSBL üreten kökenler arasındaki fark anlamsız ( $p>0.05$ )

Tüm kökenler değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlı ( $p<0.05$ )

## TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonlarına neden olan bakteriler sıklıkla Gram-olumsuz enterik basiller ve enterokoklardır. En sık izole edilen etken *E. coli*'dir, diğer etkenler arasında sıklık sırası değişmekle birlikte *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Enterokok*, *Proteus*, *Pseudomonas* türleri bulunmaktadır (1-6). Son yıllarda en sık kullanılan antibiyotikler arasında kotrimoksazol, siprofloksasin, aminoglikozitler, sefalosporinler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar bulunmaktadır (7). *E. coli* için direnç oranları gözden geçirildiğinde, hastanemizde yapılmış olan çalışmalarda (3, 6) siprofloksasin direnci 2004-2005 yıllarında poliklinik hastalarında %30, yatan hastalarda %47 olarak saptanmıştır. 1994-2004 yılları arasında Türkiye'den yayınlanmış ya da bildirilmiş çalışmaların havuz analizi yöntemiyle değerlendirildiği çalışmada (8) 2000-2004 arası verileri 14129 kökende %20.6 olarak bildirilmiştir. Kotrimoksazol direnci ise daha ciddi durumdur: Yukarıdaki çalışmada aynı dönemdeki kotrimoksazol direnci %49.6'dır. Hastanemizde 2004-2005 yıllarında yatan hastalarda %58.4, poliklinik hastalarında %45 olan kotrimoksazol direnci Türkiye genelinde ise %23-67.5 arasındadır (9, 10). Sefuroksim için ise hastanemizde yapılmış çalışmalarda yatan hastalarda %26.5, poliklinik hastalarında %19 direnç oranları görülmektedir (3, 6). Aynı çalışmalarda (3, 6) GSBL oranı ise yatan hastalarda %24.8, poliklinik hastalarında %17.7'dir. Tüm bu oranlar göz önüne alındığında, eskiden daha sık kullanılıp halen çok az kullanılan antibiyotiklerle yeni kullanıma giren antibiyotiklerin kullanılması

gündeme gelmiştir. Bunlar arasında ise en çok dikkat çekenler fosfomisin, nitrofurantoin ve aminoglikozitlerdir.

*Escherichia coli* için aminoglikozitlerdeki direnç oranları düşük olmasına rağmen, sadece parenteral uygulanabilmeleri ve ciddi yan etkileri nedeniyle kısıtlı endikasyonlarda kullanılmaktadırlar (3, 6). Fosfomisin ise Türkiye'de son yıllarda kullanıma girmiş olan ve direnç oranları ülkemiz için oldukça düşük olan fosfonik asit derivesidir. Deveci ve ark. (11) ÜSİ etkeni 100 *E. coli* kökeni ile yaptıkları bir çalışmada, fosfomisine karşı direnç saptamamıştır. Taşbakan ve ark. (3) toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında fosfomisinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada, fosfomisine dirençli köken saptamadıklarını belirtmişlerdir. Pullukçu ve ark. (12) GSBL üreten 344 *E. coli* kökeninde %3.4 direnç saptamıştır. Pullukçu ve ark. (13) yaptıkları başka bir çalışmada, GSBL üreten *E.coli*'nin etken olduğu ÜSİ tedavisinde gün aşırı olarak üç kez uygulanan fosfomisin tedavisiyle klinik olarak %94.3, mikrobiyolojik olarak %78.5 başarı sağlanmıştır.

Nitrofurantoin idrar yolları için spesifik bir antibakteriyel maddedir. Düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, bunun üzerindeki konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterir. Oral yoldan verildiğinde hızla absorbe olur, %60 oranında plazma proteinlerine bağlanır, karaciğerde metabolize olur ve verilen dozun %30-50'si süratle idrar ile atılır. Oral dozu takiben 30 dakika içinde idrarda 50-150 mcg/ml'lik bir konsantrasyon sağlanır (14). Türkiye'deki preparatı maliyet olarak ucuzdur. Bunların yanı sıra 50-100 mg'lık 4 dozda verilmesi, idrar ve böbrek dışındaki dokularda yeterli konsantrasyonlara ulaşmaması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. *Escherichia coli* için direnç oranlarına bakıldığında, çalışmada %11.8 olarak saptanmıştır (%15.1, poliklinik hastalarında %8.4). Türkiye literatürüne bakıldığında, 1994-2004 yıllarında 6145 *E. coli* kökeninde ortalama direncin %21.8 (2000-2004 döneminde %18.7) olduğu görülmektedir (8). Nitrofurantoin direnç oranlarının belirtildiği diğer çalışmalara bakıldığında, Ay ve ark. (15) poliklinik hastalarında %13, yatan hastalarda %22; Ertuğrul ve ark (16, 17) 2003 yılında yaptıkları çalışmada poliklinik hastalarında %17, yatan hastalarda %23, 2004 yılında poliklinik has-

taalarında %5 direnç bildirmişlerdir. Bu düşük oranların yanı sıra Baykan ve ark. (10) poliklinik hastalarından izole ettikleri kökenlerde %26, Bozkurt ve ark. (18) %30.4 gibi yüksek oranlar bildirmişlerdir.

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kökenler ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde, direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, Koçoğlu ve ark. (19) GSBL üreten kökenlerin kotrimoksazol ve gentamisine daha dirençli olduğunu belirtmişlerdir. Mumcuoğlu ve ark. (20) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *E. coli* kökenlerinde amikasin, aztreonam, kloramfenikol, trimetoprim-sülfamtoksazol ve siprofloksasin duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında; GSBL üreten kökenlerin daha dirençli olduklarını göstermişler ve siprofloksasin dışındaki antibiyotikler için bu kökenler arasında istatistiksel fark olduğunu bildirmişlerdir. Yetkin ve ark. (21) GSBL üreten kökenlerde kotrimoksazole %63, siprofloksasine %79, nitrofurantoin %12 direnç olduğunu, GSBL üretmeyen kökenlerde ise bu oranların sırasıyla %44, %22 ve %3 olduğunu belirtmişlerdir.

Özellikle GSBL üreten *E. coli*'nin etken olduğu ÜSİ tedavisi hem güçleşmekte hem de maliyet oranı artmaktadır. Gün aşırı 3 kez verilen fosfomisin ile 33 YTL (kutu başına 11 YTL), 10 gün nitrofurantoin ile 4 YTL'ye başarılı bir şekilde tedavi edilebilecek hastalar genellikle daha geniş spektrumlu ilaçlar ile tedavi edilmekte ve tedavi maliyeti oldukça yükselmektedir. Kliniğimizde devam eden bir çalışmada, GSBL üreten *E. coli*'nin etken olduğu 26 alt ÜSİ tanılı olguda nitrofurantoin tedavisi (50mg kapsül 3x1-14 gün) ile %73 mikrobiyolojik, %61.5 klinik başarı sağlanmıştır (yayınlanmamış veri).

Sonuç olarak, yüksek direnç oranları tedavilerde yeni alternatiflerine ve eskiden yoğun olarak kullanılan ancak son yıllarda kullanımı oldukça azalmış olan antibiyotiklere yönelime neden olmuştur. Bizim hastanemizdeki düşük direnç oranları ve tedavi maliyetleri nedeniyle nitrofurantoin ve fosfomisin diğer ilaçlar arasında daha ön planda yer almalıdır. Her hastane ve bölgede direnç oranları saptanarak, hem klinik etkinlik hem de maliyet etkinlik açısından empirik tedavide kullanılacak antimikrobialerin belirlenmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. **Sobel JD, Kaye D.** Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed.* Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 773-800.
2. **Chomorat M.** Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* **2000**; 16: 483.
3. **Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S.** Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında fosfomisinin *in-vitro* etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* **2004**; 18: 216-9.
4. **Akata F.** Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. *KLİMİK Derg* **2001**; 14: 114-23.
5. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Information Supplement. Document M100-A15. Wayne, Pa: CLSI, **2005**.
6. **Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir Ş ve ark.** İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere *in-vitro* duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* **2006**; 20: 26-30.
7. **Canbaz S, Peşken Y, Sunter AT, Leblebicioğlu H, Sünbül M.** Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* **2002**; 20: 407-11.
8. **Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S.** Pooled analysis of resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: Comparison of 1994-1999 and 2000-2004. *ICCAID 2006, Bıшкеk, Kırgızistan, Program and Abstracts* kitabında, **2006**:124.
9. **Demirci M, Arıdoğan BC, Arda M.** Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM Derg* **2000**; 14: 576-9.
10. **Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark.** İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* **2001**; 8: 15-7.
11. **Deveci Ö, Taşkın SS, Kaygusuz S, Kılıç D, Ağalar C.** Üriner sistem infeksiyonu etkeni *E. coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *KLİMİK Derg* **2005**; 18 (Özel Sayı): 266.
12. **Pullukçu H, Aydemir S, Taşbakan MI, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S.** *In-vitro* activity of fosfomycin against extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*. In: 45. *ICAAC Abstracts Book, Washington, DC, 2005*: 167.
13. **Pullukçu 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 urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. **2007**; 29: 62-5.
14. **Kayaalp O.** *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **1994**: 894-9.
15. **Ay S, İşeri LA, Duman B.** İdrar örneklerinden izole edilen Gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* **2003**; 10: 59-62.
16. **Ertuğrul MB, Güleç LA, Akal D ve ark.** Üropatojen *E. coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. *KLİMİK Derg* **2004**; 17: 132-6.
17. **Ertuğrul MB, Çolak N.** İdrardan izole edilen toplum kökenli *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* **2004**; 18: 161-5.
18. **Bozkurt H, Gündüzoğlu H, Gülmez S, Aygül K, İzci H, Berktaş M.** Erişkin yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. *Van Tıp Derg* **2005**; 12: 232-5.
19. **Koçoğlu E, Karabay O, Koç İnce N, Özkardeş F, Yıldırım R.** Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* **2007**; 21: 5-9.
20. **Mumcuoğlu İ, Gündüz T, Baydur H.** *Escherichia, Klebsiella ve Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg* **2004**; 18: 9-11.
21. **Yetgin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A.** İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* **2006**; 13: 249-52.

#### İLETİŞİM

Uz. Dr. Hüsnü PULLUKÇU  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
35100 Bornova, İZMİR  
e-posta: husnu.pullukcu@ege.edu.tr

