

SEMPATOMATİK İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN KADINLARIN TEDAVİSİNDE TEK DOZ FOSFOMİSİN ETKİNLİĞİNİN SİPROFLOKSASİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON EFFICACY OF SINGLE DOSE FOSFOMYCIN WITH CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION IN SYMPTOMATIC WOMEN

Ömer Faruk BOZKURT*, Cengiz KARA*, Süleyman AKARSU**, Mete ÇAĞLAR**, Ali ÜNSAL*

* Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

** Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: The efficacy and tolerability of fosfomycin in a single dose of 3 g was compared with ciprofloxacin 500 mg for three days in the treatment of adult female patient with uncomplicated urinary infections.

Materials and Methods: 100 female patients with a mean age of 36.2±4.53 years who presented symptoms of dysuria and frequency with documented pyuria and bacteriuria on urinalysis (>100.000 cfu/ml of urine) were initially included in the study. The total number of clinically and bacteriologically evaluable patient was 100, of which 50 received fosfomycin trometamol and 50 ciprofloxacin.

Results: One to two days after the double blind medication schedule for seven days 48 of 50 patients (96%) in the fosfomycin trometamol group and 47 of 50 patients (94%) in the ciprofloxacin group were clinically cured. No side effect was seen in fosfomycin group but gastrointestinal side effect was seen in 3 patients in ciprofloxacin group.

Conclusion: Single dose fosfomycin in treatment of uncomplicated urinary infection in women shows that similar efficacy and more tolerability than does three days ciprofloxacin treatment.

Key words: Urinary tract infection, Fosfomycin, Single dose treatment

ÖZET

Bu çalışmada, komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastada tek doz 3 gr fosfomisin ile 3 günlük siprofloksasin 500 mg tedavileri etkinlik ve tolerabilite açısından karşılaştırılmıştır. İdrar yaparken yanma ve sık idrara çıkma şikayetleri ile başvuran ve idrar tetkikinde >100.000 cfu/ml bakteri saptanan 100 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Klinik ve laboratuvar olarak incelenen 100 hastanın 50'sine tek doz 3 gr fosfomisin, 50'sine de 500 mg siprofloksasin 3 gün süre ile günde iki kez verildi. Tedavinin bitiminden bir veya iki gün sonra yapılan idrar kültüründe, fosfomisin alan grupta hastaların %96'sında, siprofloksasin alan grupta ise hastaların %94'ünde üreme olmamıştır. Fosfomisin alan hiçbir hastada belirgin bir yan etki görülmezken, siprofloksasin alan 3 hastada gastrointestinal sistem yan etkiler gözlemlendi. Ancak bu yan etkiler tedaviyi bırakıracak şiddette değildi.

Anahtar kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, Fosfomisin, Tek doz tedavi

GİRİŞ

Ürolojik pratikte idrar yolu enfeksiyonu (İYE) en sık rastlanılan hastalık gruplarından biridir. Ayrıca nosokomial enfeksiyonların en sık nedenlerinden biridir¹. İYE nedeniyle ABD'de her yıl hekim muayenelerine 7 milyondan fazla başvuru ve 1 milyondan fazla hastaneye kabul gerçekleşmektedir^{2,3}. Neonatal dönem hariç İYE'leri kadınlarda erkeklere göre daha sıktır⁴. Semptomatik İYE'leri 20-40 yaş arası kadınların %30'unda görülür. Bu oran erkeklerin 30 katıdır. Fakat yaşla beraber oran azalır. 65 yaşından büyük kadınların %20'sinde erkeklerin de %10'unda bakterüri var-

dır⁵. Hastaneye yatırılan ve eşzamanlı başka hastalığı olanlarda bakterüri prevalansı artar⁶. Yaklaşık 30 yıldır İYE olan hastalara tek doz antibiyotik tedavisi yapılmaktadır⁷. Kolay uyum sağlanması, düşük maliyet ve yan etki nedeniyle tek doz tedavi oldukça ilgi çekicidir⁸.

Fosfomisin bakteri duvar sentezini erken basamaklarda bloke ederek bakterisit etki gösterir. Gram (-) ve gram (+) etkinliği vardır. Hücre içinde L gliserofosfat transport sistemini ve heksos fosfat uptake sistemini kullanarak etkinliğini gösterir. Bir fosforik asit derivativesidir ve suda yüksek oranda çö-

TEK DOZ FOSFOMİSİN ETKİNLİĞİNİN SİPROFLOKSASİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI
(Comparison Efficacy of Single Dose Fosfomycin With Ciprofloxacin)

zünür. Tek doz fosfomisin tedavisi ile elde edilen başarı oranı trimethoprim, amoksisilin, florokinolon ve sefalosporinler ile elde edilen başarı oranları ile aynı bulunmuştur⁹⁻¹¹. Fosfomisin dünyada 20 yıldır kullanımda olmasına karşın ülkemizde son birkaç yıldır kullanımdadır.

Siprofloksasin ise, DNA giraz enzim inhibisyonu yaparak DNA sentezini bozar ve bakterinin ölümüne neden olur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat-Ağustos 2006 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji ve Jinekoloji polikliniklerine idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, ani idrar yapma hissi ve kasık ağrısı şikayetleri ile başvuran ve İYE tespit edilen 100 hastayı kapsamaktadır.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri olarak pyüri ve alınan orta akım idrar kültür sonucunda 100.000 cfu/ml bakterinin üremesi esas alındı. Çalışmaya alınan hastalara mikroskopik idrar analizi, idrar kültürü, antibiyotik duyarlılık testi ve kan sayımı yapıldı. Belirgin lökositoz, yan ağrısı, yüksek ateşi olan ve üst üriner sistem enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan idrar tetkiki ve idrar kültürü için orta akım idrarı alındı.

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra randomize olarak 50 hastaya tek doz (3 gr) fosfomisin trometamol oral yoldan verildi. 50 hastaya ise siprofloksasin 500 mg (12 saat ara ile) 3 gün verildi.

Tedavi sonrası 10. günde hastalara tekrar idrar tahlili ve idrar kültürü yapılarak ilaçların yan etkileri kaydedildi. Hastaların başlangıçta var olan üriner şikayetlerinin kaybolması klinik başarı, ilk pozitif idrar kültüründen 10 gün sonra yapılan idrar kültüründe üreme olmaması ise bakteriyolojik eradikasyon olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U ve ANOVA testleri kullanıldı. P değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Fosfomisin trometamol alan gruptaki hastaların yaş ortalaması 35±5.47 yıl iken siprofloksasin alan gruptaki hastaların yaş ortalaması ise 37±4.77

yıl idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). En sık üreyen mikroorganizma her iki grupta da E.Coli idi. Siprofloksasin kullanılan grupta 47 (%94) hastada E.Coli ürerken, 2 (%4) hastada staphylococcus aureus, 1 (%2) hastada klebsiella oxytoca üredi. Fosfomisin trometamol kullanılan grupta ise E.Coli 48 (%96) hastada ürerken, 2 (%4) hastada da staphylococcus aureus üredi. İzole edilen mikroorganizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Siprofloksasin verilen gruptaki hastaların 48'sinde (%96) klinik ve laboratuvar başarı sağlanırken, fosfomisin verilen gruptaki hastaların 47'sinde (%94) başarı sağlanmıştır. Bu sonuçlarda Tablo 2'de özetlenmiştir. Siprofloksasin verilen gruptaki hastalardan staphylococcus aureus üreyen 1 hasta ve klebsiella oxytoca üreyen 1 hasta tedaviye cevap vermemiştir. Fosfomisin verilen gruptaki hastalardan ise staphylococcus aureus üreyen 2 hasta, E.Coli üreyen 1 hasta tedaviye cevap vermemiştir.

Tablo 1: İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların idrar kültüründe izole edilen mikroorganizmalar

İzole edilen üropatojen	Fosfomisin (n)	Siprofloksasin (n)
E.Coli	48	47
Staph. Aureus	2	2
Klebsiella Oxytoca	-	1
Toplam hasta	50	50

Tablo 2: İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyolojik eradikasyon

Tedavi	Doz	Bakteriyolojik eradikasyon	%
Fosfomisin	3 gr tek doz	47/50	%94
Siprofloksasin	500 mg 2 doz (3 gün)	48/50	%96

Tedavi başarısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Yan etkiler karşılaştırıldığında, fosfomisin verilen grupta herhangi bir yan etkiye rastlanmazken siprofloksasin verilen grupta 3 hastada gastrointestinal yan etkiler gözlemlendi. Bu yan etkiler bulantı, kusma ve hafif derecede karın ağrısıydı. Bu yan etkiler hiçbir hastada tedavinin kesilmesine neden olmadı.

TARTIŞMA

Son yıllarda bazı yazarlar komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kısa süreli antibiyotik tedavilerinin de etkin olduğunu bildirmişlerdir. İdrar yolu enfeksiyonlarında pek çok değişik antibiyotik kullanılmaktadır. Tek doz antibiyotik tedavisi ilk kez Grüneberg ve Brumfitt tarafından 1967 yılında bildirilmiştir¹². Uzun bir süre tek doz antibiyotik tedavisinde sülfadoxinler kullanılmıştır. Cotrimoxazole-trimetoprim, amoksisilin, sefalosporinler ve florokinolonlar tek doz tedavide daha önceleri kullanılmıştır ve %55-100 arasında başarı oranları bildirilmiştir⁹⁻¹¹. Co-trimoxazol yayınlarında tek doz tedavide en çok çalışılan antibiyotiktir. Bu ajan idrarda 48 saat boyunca MIC üzerinde bulunur. Fosfomisin de yarılanma ömrü 7 saattir. Tek doz tedaviden sonra en az 24-36 saat idrarda terapötik konsantrasyonda bulunur. Fosfomisin trometamol bakterisidal etkiye sahip geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Privil transferazı inhibe ederek bakteri hücre duvarının oluşmasına engel olur. Tek doz fosfomisin trometamolün oral alımının ardından ilk 12 saatte idrarda 700 mg/l'den fazla konsantrasyon gösterirken, 24-48 saat süre ile idrarda ortalama 150 mg/l düzeyinde etkin dozda bulunur. Oral olarak alındıktan sonra tamamına yakını değişmeden idrara geçer ve atılır. Çok az bir kısmı ise (%0,5) safra ile atılır. Böbrek, mesane, prostat ve seminal vezikülde oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Buna karşın kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistemlere etkisi hemen hemen hiç yoktur¹³. Bu çalışmada tek doz fosfomisin ile siprofloksasin 500 mg (12 saat ara ile) 3 günlük tedavi karşılaştırılmış ve her ikisinde de %90'ın üzerinde eradikasyon sağlanmıştır. Mükemmel kür oranları ve tek doz kullanılması nedeniyle fosfomisin kadınlarda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında güvenle kullanılabilir¹⁴. Ayrıca gebelikteki¹⁵⁻¹⁷ kullanımında fosfomisin florokinolonlara ve sefuroksim aksetile üstün olduğu görülmektedir.

Düşük yan etki profili, kolay uygulanabilirlik ve yüksek eradikasyon oranları nedenleri ile fosfomisin komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, et al:** Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect*, 38: 37-49, 1998.
- 2- **Hoonton TM, Stamm WE:** Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 11: 551, 1997.
- 3- **Patton JP, Nash DB, Abrutyn E:** Urinary tract infections: Economic considerations. *Med Clin North Am*, 75: 495-513, 1991.
- 4- **Scappert SM:** Ambulatory care visits to physician offices hospital outpatient departments and emergency departments: United States, 1997. *Vital Health Stat* 13, 143: 1-39, 1999.
- 5- **Boscia JA, Kaye D:** Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*, 1: 893-905, 1987.
- 6- **Sedor J, Mulholland SG:** Hospital-Acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am*, 26: 821, 1999.
- 7- **Ronald A, Nicolle LE, Harding G:** Single dose treatment failure in women with acute cystitis. *Infection*, 20 (Suppl 4): 276-279, 1992.
- 8- **Hatton J, Hughes M, Raymond CH:** Management of bacterial urinary tract infections in adults. *Ann Pharmacother*, 28: 1264-1272, 1994.
- 9- **Naber KG:** Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Current Opinion in Urology*, 9: 57-64, 1999.
- 10- **Naber KG:** Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46 (Suppl 1): 23-27, 2000.
- 11- **Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay B, et al:** A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Ag*, 10: 39-47, 1998.
- 12- **Grüneberg S, Brumfitt W:** Single dose treatment of urinary tract infection: a controlled trial. *Brit Med J*, 3: 649-651, 1967.
- 13- **Schito GC:** Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Ag* 22: 79-83, 2003.
- 14- **Boerema JBJ, Williams FTC:** Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection*, 18 (Suppl 2): 80-88, 1990.
- 15- **Bayrak O, Ersin Çimentepe E, İnegöl İ, et al:** Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J*, 18: 525-529, 2007.
- 16- **Tütüncü L, Ardıç N, Müngen E, et al:** Gebelikte üriner enfeksiyon. *Perinatoloji Dergisi*, 13: 1-6, 2005.
- 17- **Bayrak Ö, Çimentepe E, İnegöl İ, et al:** Semptomatik bakteriyürlü gebelerde fosfomisin trometamol ve sefuroksim aksetil etkinliğinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi*, 21: 329-331, 2004.