



Aziz Ramazan DİLEK<sup>1</sup>  
Kazım ŞAHİN<sup>1</sup>  
Nursel DİLEK<sup>2</sup>  
İlkay BAHÇECİ<sup>1</sup>  
Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan  
Üniversitesi,  
Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Rize, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Recep Tayyip Erdoğan  
Üniversitesi,  
Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı,  
Rize, TÜRKİYE

## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.  
2014; 28 (2): 43 - 45  
http://www.fusabil.org

### Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Cinsi Bakterilerin Fosfomisin Duyarlılığının Araştırılması\*

**Amaç:** *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella* cinsi bakteriler geniş spektrumlu beta laktamazları (GSBL) ihtiva etmesi nedeniyle mortalitesi yüksek hastane enfeksiyonlarının en önemli etkenlerindedir. Bu çalışmada *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerin fosfomisine karşı duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Örneklerde etken mikroorganizma tanısı konvansiyonel yöntemlerle yapılmış, antibiyotik duyarlılığında Mueller Hinton Agarda disk difüzyon yöntemi ile Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) kriterlerine göre yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen 189 idrar, 47 yara ve 28 balgam olmak üzere 264 örnek çalışmaya alınmıştır. Çalışılan tüm suşlardan sadece 4 tanesinde fosfomisin direnci saptanmış olup bu suşlar 2 tane *E. coli* 1 tane *Klebsiella pneumoniae* ve bir tanede *Klebsiella oxytoca*'dır.

**Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışma fosfomisin direncinin son derece düşük olması nedeniyle fosfomisinün üriner enfeksiyonlar dışında diğer enfeksiyonlarda da güvenle kullanılabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Fosfomisin, *E. coli*, *Klebsiella*, enfeksiyon.

#### Investigation of Fosfomycin Susceptibility of *Escherichia Coli* and *Klebsiella* Strains Isolated from Various Clinical Sample

**Objective:** *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella spp* are the most important causes of nosocomial infections with high mortality rates due to their extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBL) content. We aimed to investigate the susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella* bacteria towards fosfomycin.

**Materials and Methods:** The diagnosis of microorganisms was made by conventional methods and antibiotic susceptibility was investigated by performing the disc diffusion method on Mueller Hinton Agar according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

**Results:** A total of 264 sample (189 urine, 47 wound, 28 sputum) which were sent us from various clinics were included to the study. Fosfomycine resistance was determined in only 4 of all strains, these strains were 2 *E. coli*, 1 *Klebsiella pneumoniae* and 1 *Klebsiella oxytoca*.

**Conclusion:** As a conclusion, this study suggests that fosfomycin can be safely used by infections at locations other than in the urinary tract due to the low resistance rate.

**Key Words:** Fosfomycine, *E. coli*, *Klebsiella*, infection.

Geliş Tarihi : 29.11.2013  
Kabul Tarihi : 21.03.2014

#### Yazışma Adresi Correspondence

Aziz Ramazan DİLEK  
Recep Tayyip Erdoğan  
Üniversitesi,  
Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Rize-TÜRKİYE

ar.dilek@hotmail.com

#### Giriş

Geniş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) daha çok *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ve *Escherichia coli* (*E. coli*) de bulunan ve bütün penisilinleri sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize edebilen enzimlerdir (1). Bu enzimler tüm dünyada yaygındır ve yüksek düzeyde mortal seyreden hastane enfeksiyonlarının majör sebebidir (2). *E. coli* ve *K. pneumoniae* üriner enfeksiyonların sık sebeplerinden olduğu halde GSBL üreten suşlarda maalesef oral tedavi seçenekleri sınırlıdır (3). Fosfomisin Tromethamin (FOT), enolpiruvat transferaz inhibisyonu yaparak hücre duvarı sentezini engelleyen fosfonik asit derivativesi olan ve oral olarak kullanılabilen bir ilaçtır. İdrarda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmesi, toksisitesinin ve diğer antibiyotiklerle çapraz direncinin düşük olması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir ajandır (4, 5). FOT nin in-vitro olarak GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* suşlarında etkili olduğu gösterilmiştir (4). Pek çok Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin eradikasyonunda iyi bir alternatiftir (6). Üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı bilinen endikasyonu olmasına rağmen, vücudun başka bölgelerindeki enfeksiyonlarında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (7).

\* 28. Ankem Kongresi, 22-26 Mayıs 2013, Antalya.

Mevcut çalışmada çeşitli klinik örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerin fosfomisine ve sık olarak kullanılan bazı antimikrobiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Laboratuvarımıza gönderilen örneklerden mikrobiyolojik inceleme için Gram preparasyonu hazırlanmış, kültür için %5 koyun kanlı agar, EMB ve çukolata besiyerlerine ekim yapılmıştır. Etken mikroorganizmaların tanısı klasik konvansiyonel yöntemlerle yapılmış ve antibiyotik duyarlılığı ise Mueller Hinton agar da disk diffüzyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre yapılmıştır.

### Bulgular

Toplam 264 suş (189 idrar, 47 yara, 28 balgam) değerlendirmeye alınmıştır. 4 suşta fosfomisin direnci saptanmıştır (2 *E. coli*, 1 *K. pneumoniae*, 1 *K. oxytoca*). Suşlardan 3 ü idrar (2 *E. coli*, 1 *K. oxytoca*) 1 tanesi balgam örneğinden (1 *K. pneumoniae*) izole edilmiştir (Tablo1).

**Tablo 1.** Çeşitli örneklerde üreyen fosfomisin dirençli etkenler

Örnek	n	Dirençli suş-n
İdrar	189	<i>E. coli</i> -2 <i>K. oxytoca</i> -1
Yara	47	-----
Balgam	28	<i>K. pneumoniae</i> -1

### Tartışma

Düzenli olarak artan antibiyotik direnci günümüzde klinisyenleri uygun antibiyotik seçiminde çok zor durumda bırakmaktadır (8). Uygunsuz ve aşırı antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direncin en önde gelen

sebebidir. Tüm dünyada artan antimikrobiyal direnç, özellikle Gram negatif mikroorganizmalar başta olmak üzere tüm mikroorganizmalarda, global bir problem olarak çözüm beklemektedir. Direnç artışı; tedavi seçeneklerini daraltmakta, pahalı ve sağlık uygulama tebliği'ne göre hastanede yatarak tedaviyi zorunlu kılan karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasına neden olmaktadır. (9). Bu durum uygulayıcıları dirençli suşlara karşı etkili yeni antibiyotik araştırmalarına ya da kolitsin ve fosfomisin gibi eski bir antibiyotiğin yeniden kullanıma girmesine zorlamaktadır (7). Fosfomisin trometamol, bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikan sentez enzimlerinden pirüvil sentetazı inhibe ederek etkisini gösteren bakterisidal bir fosfonik asit türevidir olup, üriner sistem patojenlerinin çoğuna, özellikle *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* ve Gram pozitif mikroorganizmalardan *S. aureus*, enterokok türlerine etkili bir ajandır ve geniş antimikrobiyal etkiye sahiptir (6, 9). Fosfomisin trometamolün tedavide tek doz olarak kullanımı, toksik etki yapmaması, farmakokinetik açıdan avantajları, tolerabilitesinin yüksek olması, anti-adheziv özelliği ile ürolojik girişimlerde de profilaktik olarak kullanılabilmesi pek çok Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin eradikasyonunda iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir (6). Üriner sistem enfeksiyonları haricinde menenjit, göz enfeksiyonları, artrit gibi enfeksiyonlarda kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir (10-12).

Mevcut çalışmada üriner sistemle birlikte diğer bölge enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerin fosfomisine duyarlılıkları irdelenmiş 264 suşdan 4 tanesinde fosfomisin direnci tespit edilmiştir. Bu sonuç araştırmacılara, yapılacak *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalarla, günümüzde önemli bir sorun olan çoklu dirençli bakterilere karşı üriner sistem enfeksiyonlarının yanında vücudun başka bölgelerindeki enfeksiyonlarda da fosfomisin'in iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür.

### Kaynaklar

1. Tharavichitkul P, Khantawa B, Bousoung V, Boonchoo M. Activity of fosfomycin against extended-Spectrum-β lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. J Infect Dis Antimicrob Agents 2005; 22: 121-126.
2. Gray KJ, Wilson LK, Phiri A, Corkill JE, French N, Hart CA. Identification and characterization of ceftriaxone resistance and extended-spectrum – β – lactamases in Malawian bacteraemic Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2006; 57: 661–665.
3. Cueto M, Lo'pez L, Herna'ndez JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Comparison of susceptibility testing procedures. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006; 50: 368–370.
4. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, et al. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents 2007; 29: 62–65
5. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin *in-vitro* etkinliği. ANKEM Derg 2009; 23: 172-176.
6. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg 2007; 21: 219-222

7. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis 2008; 46: 1069-1077.
8. Falagas ME, Michalopoulos A. Polymyxins: Old antibiotics are back. Lancet 2006; 367: 633-634.
9. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen gsbl pozitif *escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg 2011; 25: 12-16.
10. Tremeaux JC, Portier H, Sautreaux JL, Pechinot A, Kazmierczak A. Cerebrospinal fluid diffusion kinetics of cefotaxime and fosfomycin in *Staphylococcus aureus* meningitis with otorrhea. Pathol Biol (Paris) 1984; 32: 556-558.
11. Depeyre C, Mancel E, Besson-Leaud L, Goursaud R. Abrupt visual loss in children: Three case studies of ocular bartonellosis. J Fr Ophtalmol 2005; 28: 968-975.
12. Badelon O, Bingen E, Sauzeau C, et al. Choice of first-line antibiotic therapy in the treatment of bone and joint infections in children. Pathol Biol 1988; 36: 746-749.