

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİNOLON DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI*' LERDE
DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANI

GÜLŞAH ALTAN

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. KÂZİM ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI




RİZE-2018

“Her Hakkı Saklıdır”

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİNOLON DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI*' LERDE
DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANI**

Yrd. Doç. Dr. Kâzım ŞAHİN danışmanlığında, Gülşah ALTAN tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 25/01/2018 tarihinde Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı	Adı Soyadı	İmzası
Başkan :	Yrd. Doç. Dr.	Kâzım ŞAHİN	
Üye :	Doç. Dr.	Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK	
Üye :	Yrd. Doç. Dr.	Şahin DİREKEL	


Doç. Dr. Hüseyin Avni UYDU
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında soyutlanan kinolon dirençli *E. coli* klinik izolatlarının diğer antibiyotik gruplarına direnç oranını belirlemeyi amaçlayan çalışmada her türlü yardım ve desteğini esiremeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Kâzım ŞAHİN'e , tezin tüm aşamalarında yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ ve Doç. Dr. Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK'e, tez çalışmamda her zaman yanımda olan canım aileme, gurbette destek ve yardımlarını benden esirgemeyen bütün tanıdıklarına, özellikle büyük bir anlayış, sabır ve fedakarlıkla beni destekleyen mesai arkadaşlarıma, tezimin her kademesinde şahsıma gösterdikleri iyi niyet, yakın arkadaşlık ve yardımları için Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına minnet, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Gülşah ALTAN

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan Kinolon dirençli *Escherichia coli*'lerde diğer antibiyotik gruplarına direnç oranı başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 25/01/2018

Gülşah ALTAN



Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

KİNOLON DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI*' LERDE DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANI

Gülşah ALTAN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Kâzım ŞAHİN

İnsanların normal bağırsak florasında bulunan *Escherichia coli* birçok doku ve organda enfeksiyona sebep olan fırsatçı bir patojendir. *E. coli* daha çok toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu olmakla birlikte, altta yatan ağır hastalığı olan hastalarda hastane enfeksiyonu etkeni de olabilmektedir. Son yıllarda kinolon grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması bu türlerin antibiyotiğe karşı direncini giderek arttırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kinolon dirençli *E. coli* klinik izolatlarının diğer antibiyotiklere direnç oranını araştırmaktır.

Bu çalışmaya; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 153 kinolon dirençli *E. coli* suşu alındı. Suşların identifikasyonları, konvansiyonel yöntemler kullanılarak doğrulandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, Rize ilinde izole edilen kinolon dirençli klinik *E. coli* suşlarının diğer antibiyotik gruplarında en yüksek direnç oranı β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerinde, en düşük direnç oranı karbapenemlerde saptanmıştır.

2018, 44 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, Kinolon direnci, β -laktam/ β -laktamaz inhibitör, Karbapenem.

ABSTRACT

RESISTANCE RATE TO OTHER ANTIBIOTICS IN QUINOLONE RESISTANT *ESCHERICHIA COLI*

Gülşah ALTAN

Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Health Sciences
Department of Microbiology

Master's Thesis

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Kâzım ŞAHİN

Escherichia coli is one of the major components of normal intestinal microflora. It is also a opportunistic organism that can cause infections in distant tissues and organs. Even though *E. coli* is frequently associated with community acquired urinary tract infections, it is also an important cause of nosocomial infections in patients with underlying severe disease. The widespread use of quinolons for therapy in recent years has contributed to the acquisition of resistance to these antibiotics by *E.coli*. The aim of this study was to investigate the other antibiotics resistance of clinical isolates of quinolone resistant *E.coli*.

A total of 153 quinolone resistant clinical isolates of *E. coli* was used in this study. The isolates were provided by the Microbiology Laboratory of the Teaching and Research Hospital of Recep Tayyip Erdogan University. The identification of these isolates was made by conventional methods.

The results demonstrated that some of the quinolone resistant clinical isolates of *E. coli* from the Rize Province acquired resistance mostly to β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and to a lesser extent to carbapenem.

2018, 44 pages

Keywords: *Escherichia coli*, Quinolone resistance, β -lactam/ β -lactamase inhibitory, Carbapenem

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar DİZİNİ	VIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. GirişveAmaç.....	1
1.2. <i>Escherichia coli</i>	1
1.2.1. Mikrobiyolojik özellikleri	2
1.2.1.1. Morfolojisi.....	2
1.2.1.2. Kültür ve üreme özellikleri.....	2
1.2.1.3. Biyokimyasal özellikleri	3
1.2.2. Antijenik yapısı.....	3
1.2.3. Patogenez ve immünite	4
1.2.4. Epidemiyoloji	4
1.2.5. Klinik hastalıklar.....	5
1.2.5.1. Gastroenterit	5
1.2.5.1.1. ETEC: Enterotoksijenik <i>E. coli</i>	5
1.2.5.1.2. EPEC: Enteropatojenik <i>E. coli</i>	6
1.2.5.1.3. EAEC: Enteroagregatif <i>E. coli</i>	6
1.2.5.1.4. EHEC: Enterohemorajik <i>E. coli</i>	7
1.2.5.1.5. EIEC: Entroinvaziv <i>E. coli</i>	8
1.2.5.2. Ekstraintestinal enfeksiyonlar	8
1.2.5.2.1. Üriner sistem enfeksiyonu.....	8

1.2.5.2.2. Neonatal menenjit	9
1.2.5.2.3. Septisemi	9
1.3. Antibiyotikler.....	9
1.3.1. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması.....	10
1.3.1.1. Bakteriyostatikler:.....	10
1.3.1.2. Bakterisidler:	10
1.3.2. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları	11
1.3.2.1. Bakterilerin hücre duvarının sentezini inhibe edenler	11
1.3.2.2. Protein sentezini inhibe edenler	11
1.3.2.3. Sitoplazma membranının geçirgenliğini artırarak etki gösterenler	12
1.3.2.4. DNA veya mRNA sentezini bozanlar	12
1.3.2.5. Bakterinin metabolizması için gerekli maddelerin sentezini önleyenler	12
1.3.3. Hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler	12
1.3.3.1. Beta laktamlar	12
1.3.3.2. Penisilinler	13
1.3.3.3. Sefalosporinler	13
1.3.3.4. Monobaktamlar	14
1.3.3.5. Karbapenemler	14
1.3.3.6. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları	15
1.3.3.7. Glikopeptitler	15
1.3.3.8. Diğerleri –Fosfomisin	15
1.3.4. Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler	16
1.3.4.1. 50S ribozomal alt üniteye bağlananlar	16
1.3.4.1.1. Makrolidler ve ketolidler	16
1.3.4.1.2. Linkozamidler	16
1.3.4.1.3. Streptograminler	17
1.3.4.1.4. Kloramfenikol.....	17

1.3.4.1.5. Oksazolidinonlar	17
1.3.4.2. 30S ribozomal alt üniteye bağlananlar	17
1.3.4.2.1. Aminoglikozidler	17
1.3.4.2.2. Tetrasiklinler.....	18
1.3.4.2.3. Glisilsiklinler	18
1.3.4.2.4. Nitrofurantoin	18
1.3.5. Antimetabolitler	19
1.3.5.1. Trimetoprim-sülfametoksazol	19
1.3.6. Membran bütünlüğünü bozan antibiyotikler	19
1.3.6.1. Polimiksinler.....	19
1.3.6.2. Daptomisin	19
1.3.7. Kinolonlar.....	20
1.3.7.1. Kinolonların etki mekanizması.....	20
1.3.7.2. Kinolonların direnç mekanizması.....	21
1.3.7.3. Kinolon türevlerinin kullanıldığı enfeksiyon hastalıkları	24
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	26
2.1. Klinik bakteri suşları.....	26
2.3. Antibiyotik diskleri.....	26
2.4. Diğer kullanılan malzeme ve cihazlar.....	27
2.5. Örneklerin toplanması ve identifikasyonu	27
2.6. Antibiyotik duyarlılık testi	27
2.6.1. Disk difüzyon yöntemi.....	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	31
5. ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	44

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. İzole edilen kinolon direçli <i>E. coli</i> suşlarının gönderildiği polikliniklere göre dağılım oranları.....	28
Tablo 2. İzole edilen kinolon direçli <i>E. coli</i> suşlarının gönderildiği servislere göre dağılım oranları.....	29
Tablo 3. İzole edilen kinolon direçli <i>E. coli</i> suşlarının gönderildiği yoğun bakım ünitelerine göre dağılım oranları.....	29
Tablo 4. İzole edilen kinolon direçli <i>E. coli</i> suşlarının gönderildiği numunelere göre dağılım oranları.....	29
Tablo 5. İzole edilen kinolon direçli <i>E. coli</i> suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları.....	30

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyonunu
MBK	Minimum Bakterisid Konsantrasyon
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
UPEC	Üropatojenik <i>E. coli</i>
EHEC	Enterohemorajik <i>E. coli</i>
EIEC	Enteroinvaziv <i>E. coli</i>
EPEC	Enteropatojenik <i>E. coli</i>
ETEC	Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
EAEC	Enteroagregatif <i>E. coli</i>
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNase	Deoksiribonükleaz
IMVC	İndol, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer Ve Sitrat Testler
KCN	Potasyum siyanür
H₂S	Hidrojen sülfür
ONPG	Orto-nitrofenil-β-galaktozid
EMB	Eozin Metilen Blue
PH	Hidrojenin Gücü
ST	Stabil Toksin
LT	Labil Toksin
ADP	Adenozindifosfat
Camp	Siklik adenozinmonofosfat
cGMP	Siklik guanozinmonofosfat
BFP	Bundle forming pili
LEE	Enterosit effacement patojenite adacığı lokusu
Tir	Translokeintimin reseptör
AAFI	Agregatif yapışma fimbriyası
EAST	Enteroagregatif heatstable toksin
PET	Plazmitile kodlanan toksin
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş ve Amaç

E. coli'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı dirençte son yıllarda ülkemizde ve dünyada artış gözlenmektedir. Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hastane kaynaklı enfeksiyonların başında gelmektedir. Bu enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin başında da *E. coli*, özellikle üropatojen *E. coli* (UPEC) gelmektedir. Oluşan direnç nedeniyle tedavide yetersizlik ve ampirik tedavinin değiştirilme ihtiyacı, tedavi maliyetlerinde artış, hastanede yatış süresinde uzama, morbidite ve mortalitede artış olarak karşımıza gelmektedir. (Deveci vd.,2011)

E. coli insanların normal gastrointestinal sistem florasında bulunan ve birçok doku ve organda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Hastane kökenli enfeksiyonların etkenleri arasında ön sıralarda yer alan *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere direnç gelişimi bizi farklı antibiyotiklerle tedaviye yönlendirmiştir. Özellikle son yıllarda üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* tedavilerinde kinolonlar tedavi ön plana çıkmış ancak bu süreçte kinolonların da sıklıkla kullanımı, bu antibiyotiğe karşı da direnç artışına neden olmuştur.(Kayser vd.,1998) Çalışmamızda kinolon dirençli *E. coli*'lerin diğer antibiyotiklere direnç durumunu da belirleyerek elde ettiğimiz veriler sonucunda kliniğe yol göstermek amacıyla tedavi yaklaşımının nasıl olması gerektiği hedeflenmiştir.

1.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli, *Escherichia* cinsinin en önemli ve en sık görülen üyesidir. Bu organizma gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit ve sepsis gibi birçok hastalık ile ilişkilidir. Çok sayıda suş hastalık yapabilir ancak bazı serotiplerin (*E. coli* O157 en fazla hemorajik kolit yapan etkindir) virülansı daha fazladır. (Murray vd., 2010)

1.2.1. Mikrobiyolojik özellikleri

1.2.1.1. Morfolojisi

E. coli; 2–6 µm boyunda, 1–1, 5 µm eninde, Gram negatif çomak şeklinde, sporsuz, fakültatif anaerob bakterilerdir. Granülsüz hücre yapıları bakteriyolojik boyalarla homojen boyanır. Genellikle kapsülsüz olan *E. coli*'ler nadiren de olsa kapsül oluştururlar. Mikrokapsül yapıları M antijenine sahiptir ve slime tabakaları polisakkarit yapıda K antijeni içerir. Serolojik deneyler sonucunda saptanabilen bu yapılar, mikroskopta görülmez. (Erdem, 1999a; Bilgehan, 2000a; Bilgehan, 2002; Töreci, 2002) Çoğunlukla hareketli olan bakteri suşları peritrich kirpiklerine sahiptir. (Arda vd., 1997) Protein yapısında olan hareket organelleri fimbriya adını alır ve bunlar bakterinin hücre ve yüzeylere tutunmasını sağlar. Bu yapıların morfolojik ve antijenik özellikleri birbirinden farklıdır. Bir bakteri çoklu fimbriyaya sahip olabilir. (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005; Strohl vd., 2006; Fındık, 2008)

1.2.1.2. Kültür ve üreme özellikleri

Yoğun bir şekilde buyyon ve peptonlu suda fakültatif anaerob üreyip, homojen bulanıklık meydana getirirler. Optimum 37°C'de üreyen *E. coli*, 7-45°C arasında üreyebilir. *E. coli* laktozu 44°C'de fermente ederken diğer koliform bakteriler (*Enterobacterspp.* ve *Serratia spp.*) 35-37°C'de laktozu fermente ederek asit ve gaz üretirler. (Erdem, 1999a; Bilgehan, 2000a) Katı besiyerlerinde hafif kabarık, yuvarlak, düzgün, 2–3 mm çapında parlak S (Smooth) tipi koloni yapar. Tekrarlanan pasajlarda R tipi kolonilere dönüşürler. (Bilgehan, 1992; Baron vd., 1994; Ryan, 1994). Bazı *E. coli* suşlarının kolonileri mukoid olan M koloni halindedir. (Bilgehan, 2002; Russo ve Johnson, 2002) Bazı tipleri idrar yolu enfeksiyonlarından izole edildiklerinde kanlı agarda hemoliz yapabilirler. Glikoz ve diğer karbonhidratları asit ve gaz yaparak parçalar. Nişastadan gaz oluşturmazlar. (Bilgehan, 1992; Baron vd., 1994; Ryan, 1994). İndikatör boya ve laktoz katılarak hazırlanan Mac Conkey ve Eozin Metilen Blue agar gibi besiyerlerinde laktoz pozitif bakteriler besiyeri içindeki indikatörün rengini açığa çıkararak koyu renkli kolonilerin oluşmasına neden olur. EMB agarda koyu mor-yeşil metalik refleli, Mac Conkey agarda pembe- kırmızı koloniler oluşturur.

(Erdem, 1999b; Töreci, 2002; Fındık, 2008; Öngen, 2008) *E. coli* soğuğa karşı dirençli olmasının yanı sıra 60°C'de 30 dk. canlı kalabilir. (Erdem, 1999b; Bilgehan, 2002; Bozkaya, 2005)

1.2.1.3. Biyokimyasal özellikleri

Enterobacteriaceae'ye ait türler kendilerine özgü biyokimyasal özelliklerine bakılarak tanımlanır. Bu özellikler bakteri kromozomunda bulunan genler tarafından belirlenir. *E. coli*'nin en önemli biyokimyasal özelliği glikozdan gaz ve asit oluşturması ve laktoz pozitif olmasıdır. *E. coli*, D-mannitol, D-sorbitol, L-arabinoz, L-ramnoz, D-ksiloz, maltoz, trehaloz, D-mannoz'u fermente eder. İnositol, sellobioz, eritrol, D-arabinozu fermente etmez. Katalaz, lizin dekarboksilaz, ONPG deneyleri pozitifdir. Oksidaz, üreaz veya fenilalanin deaminaz, lipaz ve 25°C'de DNase deneyleri negatiftir. (Töreci, 2002; Günaydın, 2004) Genellikle H₂S için ayıraçlı besiyerlerini (TSİ) siyahlaştıracak kadar H₂S üretmeseler de, sisteinli besiyerlerinde az miktarlarda H₂S ürettikleri saptanmıştır. (Bilgehan, 2000b) Karbon kaynağı olarak sitratı kullanamazken, asetatı kullanabilirler. Potasyum siyanür (KCN) varlığında üremezler ve jelatini hidrolize etmezler. İndol (I), Metil Kırmızısı (M), Voges Proskauer (V) ve Sitrat (C) birlikte incelenir (IMVC testleri). *E. coli* için IMVC testleri (+, +, -, -) olarak saptanır. (Erdem, 1999a; Bilgehan, 2000a; Cabral, 2010) *E. coli* suşları fakültatif anaerob olduğu için hem oksijenli hem oksijensiz ortamda üreyebilirler. Fermentasyon yapabildiği için kontamine olmuş gıdalarda ve içeceklerde, diğer gastrointestinal patajonlere göre daha kolay tespit edilmektedirler. (Torres, 2011)

1.2.2. Antijenik yapısı

E. coli'de karmaşık, fakat iyi bir antijen yapısı ve değişik antijen tipleri bulunmaktadır. Somatik (O), kirpik (H) ve kapsül (K) antijenlerine sahiptir. (Erdem, 1999; Bilgehan, 2000; Sonnenberg, 2005; Kayser, 2002). O antijenlerini, dış hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tabaka oluşturur. O antijenleri termostabil olup 100°C ısıya 2,5 saat dayanır. *E. coli*'de 170'in üzerinde O serogrubu tespit edilmiştir. H antijenleri (kirpik antijenleri) protein yapıda olup sıcaklığa duyarlıdır. *E. coli*'de 60'a yakın H antijeni belirlenmiştir. Kirpikler (H3 ile H16, H4 ile

H16 arasında rastlanan faz değişikliği dışında) tek fazlıdır; bir bakteri daima aynı H antijenini içeren kırıpk oluşturur. Serolojik sınıflandırma, O ve H antijenleri temeline dayanır. O antijeni bakterinin serogrubunu, H antijeni ise serotipini ifade eder. Serogrup, serotip ve virulans arasında bir ilişki söz konusudur. Örneğin O86 serogrubu üyeleri insan florası bakterileri olup nadiren hastalığa neden olurlar. O55 serogrubu üyeleri ise florada nadir bulunan, hastalık etkeni bakterileri kapsar. K antijenleri (kapsül antijenleri) grup I ve grup II kapsüller polisakkaritler olarak gruplandırılır. Grup I kapsüller polisakkaritler, az sayıda serogrup tarafından oluşturulan, kaynatılmaya ve pH 6'ya dayanıklı antijenlerdir. Bunlar, bakterinin O antikorları ile aglutinasyonunu engeller. Grup II kapsüller polisakkaritler ise çok sayıda serogruba bulunan, sıcaklık ve pH 6'ya daha duyarlı yapıda antijenlerdir. (Töreci, 2002; Salyers, 2002)

1.2.3. Patogenez ve immünite

E. coli geniş bir virülans faktörü yelpazesine sahiptir. Enterobacteriaceae üyelerinin sahip oldukları genel faktörlere ek olarak 2 genel kategoride sınıflanabilecek bazı özel virülans faktörlerine de sahiptir: Adhezinler ve Ekzotoksinler. (Murray vd., 2010)

1.2.4. Epidemiyoloji

Gastrointestinal kanalda çok sayıda *E. coli* vardır. Her ne kadar bu bakteriler fırsatçı patojen olsalar da barsak perfore olup bakteri peritona geçtiği zaman çoğu *E. coli* gastrointestinal ve ekstraintestinal hastalık yapabilir. Bu özellikleri plazmit aracılı, patojenite adacığı ya da bakteriyofaj DNA'sı kökenli özel virülans faktörü edinmelerine bağlıdır. *E. coli*'nin patojen olarak etkinliği řu faktörlerle açıklanabilir:

1. Sepsiste en sık izole edilen gram negatif bakteridir.
2. Toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının %80'den fazlasının ve hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının çoğunun etkenidir.
3. Gelişmekte olan ülkelerde en önemli gastroenterit etkenlerinden biridir. Neonatal menenjit ve gastroenterit dışındaki tüm enfeksiyonlar endojendir, kişinin normal florasındaki *E.coli* suşları savunma mekanizmaları ortadan kalkarsa virülan hale gelebilir. (Murray vd., 2010)

1.2.5. Klinik hastalıklar

1.2.5.1. Gastroenterit

Gastroenterit yapan *E. coli* suşları 5 büyük gruba ayrılır: enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve enteroinvaziv *E. coli* (EIEC). İlk 3 grup ince barsağı tutan sekreatuar diyare yaparken, son 2 grup primer olarak kalın barsağı tutmaktadır. (Murray vd., 2010)

1.2.5.1.1. ETEC: Enterotoksijenik *E. coli* hastalıkları en sık gelişmekte olan ülkelerde görülür (tahmini yılda 650 milyon vaka). ABD’ de yılda yaklaşık 80.000 vaka seyahat etmiş kişilerden bildirilir, hastalık nativ Amerikan populasyonunda endemiktir. Enfeksiyonlar sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda ya da bu bölgelere seyahat edenlerde görülür. Hastalık için inokulum miktarı fazladır bu nedenle hastalık daha çok dışkı ile kontamine gıda ve su yolu ile bulaşır. Kişiden kişiye bulaş yoktur. ETEC ‘nin neden olduğu sekreatuar diyarenin inkübasyon süresi 1-2 gündür ve yaklaşık 3-5 gün sürer. Semptomlar (sulu diyare ve abdominal kramplar; bulantı-kusma daha nadir görülür) koleraya benzerdir. Ancak özellikle erişkinlerde olduğu gibi çok daha hafiftir. Barsak mukozasında ne histolojik değişiklikler ne de inflamasyon bulgusu görülmez. ETEC 2 sınıf enterotoksin üretir: **ısıya duyarlı toksin** (LT-I ve LT-II) ile **ısıya dirençli toksin** (STa ve STb). LT-II insanda hastalık ile ilişkili değildir ancak LT-II fonksiyonel ve yapısal olarak kolera toksinine benzer ve insanda hastalık yapar. Bu toksin bir A subünitesi ve beş adet birbirinin aynı olan B subünitesinden oluşur. B subünitesi kolera toksini (GM1 gangliosid) ile aynı reseptöre bağlanmanın yanı sıra ince barsakta epitel hücrelerinin yüzey glikoproteinlerine de bağlanır. Endositoz sonrası LT-I’in A subünitesi vakuol membranından geçer. Bu ünitenin adenosin difosfat (ADP)-ribozil transferaz aktivitesi vardır ve adenilat siklazı düzenleyen membran proteinine (Gs) bağlanır. Etkisini siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyinin artması ile birlikte klor sekresyonunda artma ve sodyum ile klor emiliminde azalma şeklinde göstermektedir. Bu değişiklikler kendisini sulu diyare olarak gösterir. Toksin aynı zamanda prostaglandin sekresyonu ile inflamatuvar sitokin salınımını artırır, bu durum daha da fazla sıvı kaybına yol açar. İnsanda hastalık yapan STb değil STa’dır. ST

küçük, monomerik peptittir, transmembran guanilat siklaz reseptörüne bağlanır, siklik guanozin monofosfatta (cGMP) artışa yol açarak sıvı kaybına sebep olur. LT-I ve STa genleri transfer edilebilen bir plazmit ile kodlanır, bu aynı zamanda kolonizasyonu faktörleri adhezinleri (CFA/I, CFA/II, CFA/III) için gerekli genleri taşır. Bu kolonizasyon faktörleri spesifik konakçı membran glikoprotein reseptörlerini tanıyan fimbriyalardır (konakçı spesifitesini sağlar). Hem toksin hem dekolonizasyon faktörleri hastalık oluşumu için şarttır. Sıcağa dirençli toksin tarafından oluşturulan hastalık hali ile sıcağa duyarlı toksinin yaptığı hastalık klinik olarak birbirinden ayrılamaz. (Murray vd., 2010)

1.2.5.1.2. EPEC: Enteropatojenik *E. coli* diyareli hastalıkla ilişkilendirilmiş ilk *E. coli*'dir ve yoksul ülkelerde infant diyaresinin en önemli sebebidir. Hastalık gelişmiş ülkelerde kreşlerdeki salgınlar ve erişkin ve büyük çocuklar haricinde tahminen gelişmiş immüniteye bağlı olarak nadirdir. ETEC'nin yarattığı hastalığın aksine EPEC kişiden kişiye bulaşabilir; enfektif doz miktarı düşüktür. Hastalık sulu diyare ile karakterizedir, ciddi ve uzun süreli olabilir. Ateş ve kusma eşlik edebilir. Enfeksiyon bakterinin ince barsak epiteline yapışması ile başlar ve mikrovillus harabiyeti ile devam eder. Bakterilerin toplanması ve epitelyum hücre yüzeyinde mikrokoloni oluşturması plazmit ile kodlanan "**bundle forming pili (BFP)**" aracılığıyla olur. Hücreye bağlanmada bunu izleyen basamaklar "**enterosit effacement patojenite adacığı lokusunda (LEE)**" bulunan genler tarafından kontrol edilir. Kırktan fazla geni içeren bu ada konakçı hücrelerine yapışma ve hasardan sorumludur. BFP tarafından başlatılan hafif dereceli yapışmayı takiben bakterinin tip III sekresyon sistemi tarafından konakçı hücrelerine aktif protein sekresyonu gerçekleşir. **Transloke intimin reseptör (Tir)** adı verilen bir protein epitelyum hücre membranına takılır ve dış membran bakteriyel adhezini, intimin için bir reseptör görevi görür. İntimin proteininin Tir'e bağlanması aktin polimerizasyonuna ve bağlı olan bakterinin altında sitoskeletal yapıların toplanmasına yol açar, bu hücre yüzey bütünlüğünün kaybına ve sonuçta hücre ölümüne sebep olur. (Murray vd., 2010)

1.2.5.1.3. EAEC: Enteroagregatif *E. coli* gelişmekte olan ülkelere ve bu ülkelere seyahat edenlerde persistan diyare etkeni olarak infantlarda dehidrasyona yol açması ile bilinir. EAEC'ye bağlı gastroenterit salgınları Amerika Birleşik Devletleri'nden,

Avrupa'dan ve Japonya'dan da bildirilmiştir ve bu organizma gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı diyaresinin önemli etkenlerinden biridir. Bu bakteri, kronik diyare ve çocuklarda **büyüme geriliği** ile ilişkili birkaç bakteriden biridir. Bakteri "stacked-brick (tuğla yığını)" yapısında otoaglutinasyon yapması ile tanınır. Bu EPEC'nin mikrokoloni oluşturmaya yardımcı olan BFP benzeri adheziner "**agregatif yapışma fimbriyası (AAFI)**" aracılığıyla olur. Başka agregatif yapışma fimbriyaları (AAF/ II, AAF/ III) da tanımlanmıştır. EAEC barsak yüzeyine yapıştıktan sonra mukus sekresyonu artar, bu kalın bir biyofilm tabakası oluşturur. Bu tabaka bakteriyi antibiyotik ve fagositik hücrelerden korur. Ek olarak 2 grup toksin EAEC ile ilişkilidir: "**enteroagregatif heatstable toksin (EAST)**" ve "**plazmit ile kodlanantoksin (PET)**". EAST sıvı sekresyonunu artırır ve ETEC'nin sığağa dirençli toksini ile antijenik olarak benzerdir. PET de sıvı sekresyonunu artırır. (Murray vd., 2010)

1.2.5.1.4. EHEC: Enterohemorajik *E. coli* gelişmiş ülkelerde hastalık yaptığı sık görülen suşlardır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 ölüm ve 73.000 enfeksiyona sebep oldukları tahmin edilmektedir. EHEC hastalığı en sık sıcak aylarda görülür ve en fazla insidans 5 yaş altı çocuklardır. Çoğu enfeksiyon az pişmiş biftek yada diğer et ürünleri, su, pastörize olmayan süt ve meyve suları, ıspanak gibi pişmemiş sebzeler ve meyveler yoluyla bulaşır. Kişiden kişiye bulaş mümkündür. 100'den az bakterinin alınması enfeksiyon için yeterlidir. EHEC'ye bağlı enfeksiyonlar hafif şiddetli komplike olmayan diyardan, ciddi abdominal kramplar ve kanlı ishal ile giden hemorajik kolite kadar geniş bir yelpazede görülür. İlk olarak 3-4 günlük inkübasyon periyodundan sonra karın ağrısı ile birlikte diyare başlar. Başlangıçtan sonra 2 gün içinde vakaların %30-65'inde ciddi karın ağrısı ile birlikte ishal görülür. Çoğu tedavi edilmemiş bireyde 4-10 gün sonra tam remisyona izlenir. Akut böbrek yetmezliği, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi ile karakterize Hemolitik Üremik Sendrom (**HÜS**), 10 yaşından küçük çocukların %5-10'unda bir komplikasyon olarak görülür. Çoğu tedavi edilmemiş bireyde 4-10 gün sonra semptomlar düzelir. HÜS'da ölüm, vakaların %3-5'inde görülebilir, %30 kadar HÜS vakasında ciddi sekel (böbrek hastalığı, hipertansiyon, SSS bulguları) kalabilir. EHEC'nin en sık suşu serotip O157:H7'dir. Bu suş EPEC'den evrimleşmiş bir klon olup "**attachment/effacement**" özelliklerine ek olarak Shiga toksinine (Stx-1, Stx-2 ya da her ikisi de) sahiptirler. Stx-1 *Shigella dysenteriae*'nin Shiga toksini ile aynıdır. Stx-2 %60 homolojiye sahiptir. Her

iki toksin de lizojenik bakteriyofajlardan kazanılmıştır. Her iki toksinde bir A subünitesi ve konakçı hücrelerine spesifik bir glikoproteine (GB3) bağlanan beş B subünitesi vardır. Barsak villusları ve renal endotel hücrelerinde yüksek oranda GB3 reseptörü bulunur. A subünitesi hücre içine girdikten sonra iki farklı moleküle ayrışır, A1 fragmanı 28S ribozomal ribonükleik asite (rRNA) bağlanır ve protein sentezini duraklatır. Hem Shiga toksini sentezleyen hem de yapışma ve yaklaşma yeteneği olan EHEC suşları sadece toksin sentezleyen suşlardan daha virülandır. HÜS özellikle glomerüler endotel hücrelerine hasar veren Stx-2 yapımı ile ilişkilidir. Endotel hücre hasarı trombosit aktivasyonuna ve trombin birikimine yol açar, bu sonuçta glomerüler filtrasyonu azaltır ve akut renal yetmezlik yapar. Shiga toksini ayrıca inflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü [TNF]- γ , interlökin[II]-6) salınımını arttırarak GB3 ekspresyonunu da arttırır. (Murray vd., 2010)

1.2.5.1.5. EIEC: Entroinvaziv *E. coli* ABD’de ve gelişmekte olan ülkelerde nadirdir. Patojenik suşları az sayıda O serotipi ile kısıtlıdır: O124, O143 ve O164. Bu suşlar fenotipi ve patojenik özellikleri ile *Shigella spp.* ile benzerdir. Bakteriler kolon epiteline invazyon yapma ve zarar verme yetisine sahiplerdir, bu nedenle sulu diyare yaparlar. Vakaların az bir kısmında ateş, abdominal kramplar ve dışkı örneklerinde kan ve lökosit ile karakterize dizanterik hastalık görülür. Plazmit üzerine yerleşmiş bir grup gen (**pInv genleri**) kolon epiteline invazyondan sorumludur. Bakteri daha sonra fagositik vakuölü eritir ve hücre sitoplazmasında çoğalır. Sitoplazma içinde ve komşu hücrelere hareket aktin filamanları ile kontrol edilir. Bu inflamatuvar infiltrasyon ile epitel hücrelerine zarar verme kolonik ülserasyona yol açabilir. (Murray vd., 2010)

1.2.5.2. Ekstraintestinal enfeksiyonlar

1.2.5.2.1. Üriner sistem enfeksiyonu

Üropatojenik *E. coli* (UPEC) suşları idrar yolları enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. (Al-Dulaimi, 2015) UPEC, idrar yolu enfeksiyonlarının %90’ı ve erişkinlerde görülen komplike vakaların %80’inden sorumludur. UPEC idrar yolu epitel hücrelerine özellikle bağlanabilen fimbriyalara sahiptir. Üriner sisteme bağlı olarak en fazla sistit ve piyelonefrit görülür. Safra ve safra yollarına yerleşmeleri ile kolesistit ve kolanjite

neden olabilirler. (Kara, 2007) Çoğu idrar yolu enfeksiyonu etkeni Gram negatif çomak bakteri kolondan köken alır üretrayı kontamine eder, yukarı mesaneye yayılır, böbreğe yada prostata ulaşabilir. Çoğu *E. coli* suşu idrar yolu enfeksiyonu yapabilse de hastalık bazı spesifik serotipler ile daha siktir. Bu bakteriler, mesaneyi ve üst üriner sistemi kaplayan hücrelere tutunmayı sağlayan **adhezinlere** (öncelikle P pilisi, AAF/ I, AAF/ III ve Dr) sahip olmaları (idrar ile birlikte atılmayı önler) ve eritrositler ile diğer hücre tiplerini eriten **hemolizin HlyA** üretmeleri nedeniyle virülandırlar. (Murray vd., 2010)

1.2.5.2.2. Neonatal menenjit

E. coli ve grup B streptokoklar 1 aydan küçük infantlarda SSS enfeksiyonlarının çoğunun nedeni olan organizmalardır. *E. coli* suşlarının yaklaşık %75'i KI kapsüler antijene sahiptirler. Bu serogrup ayrıca gebe kadınların ve yeni doğmuş infantların gastrointestinal sistemlerinde sıklıkla bulunur. Ancak bu serogrubun yenidoğanlarda nasıl hastalık yaptığı anlaşılamamıştır. (Murray vd., 2010)

1.2.5.2.3. Septisemi

Tipik olarak *E. coli* gibi Gram negatif çomaklara bağlı septisemiler, idrar yolu ya da gastrointestinal kanal kökenlidir (intra abdominal enfeksiyona yol açan intestinal perforasyon). İmmun yetmezliği olan bireylerde ve primer enfeksiyonun abdomende yada santral sinir sisteminde olduğu vakalarda *E. coli* septisemisinin mortalitesi yüksektir. (Murray vd., 2010)

1.3. Antibiyotikler

Antibiyotikler mikroorganizmaların üremesini durduran ya da öldüren biyolojik kaynaklı ya da sentetik olarak elde edilen çok etkili biyoaktif maddelerdir. (Saygı vd.,2012)

1.3.1. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması

Vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre antibiyotikler iki gruba ayrılır. (URL-1, 2017)

1.3.1.1. Bakteriyostatikler: Bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önleyen bakteriyostatikler vücudun savunma mekanizmasına etki ederek bakterileri kolayca yok ederler. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi “*Minimum İnhibitör Konsantrasyon*=MİK’dur. (URL-1, 2017)

Bakteriyostatik etki gösteren antibiyotikler:

Makrolitler

Tetrasiklinler

Linkozamidler

Sülfonamidler

Amfenikoller

Mikonazol

Metronidazol

1.3.1.2. Bakterisidler: Bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok eden bakterisidlerde etki gücü göstergesi “*Minimum Bakterisid Konsantrasyon* = MBK’dur. (URL-1, 2017)

Bakterisid etki gösteren antibiyotikler:

Penisilinler

Monobaktamlar

Karbapenemler

Sefalosporinler

Beta-laktamaz inhibitörleri (Sulbaktam, Tazobaktam, Klavulanik Asid)

Florokinolonlar

Rifamisin

Vankomisin

Teikoplanin

1.3.2. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Etki mekanizmalarına göre antibiyotikler beş gruba ayrılır.

1.3.2.1. Bakterilerin hücre duvarının sentezini inhibe edenler

Penisilin, sefalosporin, sulbaktam, karbapenemler, klavulonik asit, beta-laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonları, vankomisin, aztreonam, teikoplanin, fosfomisin, basitrasin, sikloserin bu grupta yer alır. Bakterisid etkili olan bu ilaçlar sadece gelişmekte olan bakterilere etkilidir, çünkü gelişmesini tamamlamış olanlarda hücre duvarı sentezi de tamamlanmıştır. (URL-1, 2017)

1.3.2.2. Protein sentezini inhibe edenler

Antibiyotik duyarlılığı açısından bakterilerin 70 S ribozomu, insanlardaki 80 S ribozomuna göre daha fazladır. 70S ribozomunda 23 S, 16 S ve 5 S proteinleri bulunur ve 70 S protein sentezi sırasında 30 S ve 50 S alt birimlerine ayrılır. (URL-1, 2017)

30 S alt ünitesine bağlananlar: Aminoglikozidler, tetrasiklin.

50 S alt ünitesine bağlananlar: Kloramfenikol, tiamfenikol, azitromisin, eritromisin, klindamisin, linkomisin, spiramisin, klaritromisin. (URL-1, 2017)

Bu gruptaki ilaçların temel özelliği memeli hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan 55S ribozomları aracılığıyla meydana gelen protein sentezini inhibe etmesidir, fakat sitoplazmada bulunan 80S ribozomlarındaki protein sentezine etkili değildir. En etkili üyesi kloramfenikoldür. (URL-1, 2017)

Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler içinde sadece aminoglikozidler bakterisid etkilidir. (URL-1, 2017)

1.3.2.3. Sitoplazma membranının geçirgenliğini artırarak etki gösterenler

Polimiksinler, gramisidin, nistatin, siklosporin A, amfoterisin B, katyonik deterjanlar bu grubun üyeleridir. Bakterisid etki gösteren bu ilaçlar, sitoplazmada bulunan amino asit ve nükleotidler gibi önemli bileşiklerin hücre dışına çıkmalarına neden olur. (URL-1, 2017)

1.3.2.4. DNA veya mRNA sentezini bozanlar

Kinolonlar (nalidiksik asid, florokinolonlar): DNA giraz enzimini inhibe ederek, bakterinin ölümüne neden olurlar. (URL-1, 2017)

Aktinomisinler ve rifamisinler: DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek mRNA sentezini (transkripsiyon) önler. (URL-1, 2017)

Mitomisinler: DNA zincirini alkilleyerek DNA moleküllerinin birbirinden ayrılmasını önler. Böylece DNA replikasyonu durur. (URL-1, 2017)

1.3.2.5. Bakterinin metabolizması için gerekli maddelerin sentezini önleyenler

Sülfonamidler, sülfonlar, izoniazid, p-aminosalisilikasid, trimetoprim bu grubun üyeleridir. (URL-1, 2017)

1.3.3. Hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler

1.3.3.1. Beta laktamlar

Bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdururlar. Bu gruptaki ilaçlar bakterisid etkilidir. (URL-1, 2017)

1.3.3.2. Penisilinler

Doğal penisilinler: Başlıca üyeleri penisilin G (parenteral penisilin) ve penisilin V (oral penisilin) dir. Beta laktamaz üretmeyen Gram pozitif kok ve basiller, anaeroblar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus* türleri ve *Pasteurella multocida* gibi Gram negatif bakterilerle *Treponema spp.* ve *Leptospira spp.* gibi spiroketlere etkilidir. Enterekoklar ve beta laktamaz üreten bakteriler dirençlidir. (URL-1, 2017)

Penisilinaza dirençli penisilinler: Metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve flukloksasilin bu grubun üyeleridir. Penisilinaz üreterek penisilinlere direnç geliştiren bakterilerin tedavisinde kullanılabilirler. Özellikle, stafilokoklar ve streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. (URL-1, 2017)

Aminopenisilinler: Bu grupta ampisilin ve amoksisilin yer alır. Etki spektrumu doğal penisilinlere benzer. Bununla birlikte, enterokoklara, *Listeria* ve *Haemophilus* türlerine, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ve *Escherichia coli* gibi enterik basillere karşı etkinlikleri penisilinden daha yüksektir. (URL-1, 2017)

Karboksipenisilinler: Karbenisilin, tikarsilin. (URL-1, 2017)

Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin. (URL-1, 2017)

Bu son iki grup, anti-pseudomonal penisilinler olarak adlandırılır ve Gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri diğerlerinden daha yüksektir. Direncin özellikle sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidirler. (URL-1, 2017)

1.3.3.3. Sefalosporinler

Penisilinlere kıyasla Beta-laktamazlara karşı penisilinlerden daha dirençlidirler. Sefalosporinler antimikrobiyal etki spektrumuna göre 4 grupta toplanır. Gram pozitif etkinlik birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru azalırken, Gram negatif etkinlik artar. (URL-1, 2017)

Birinci kuşak sefalosporinler (sefadroksil, sefradin, sefaleksil, sefalotin sodyum, sefazolin, sefapirin); enterekoklar, MRSA (Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*) ve penisiline dirençli pnömokoklar hariç tüm gram pozitif bakterilere etkilidir. (URL-1, 2017)

İkinci kuşak sefalosporinlerin (sefaklor, sefprozil, lorakarbef, sefuroksimaksetil, sefamandol, sefonisid, seforanid) ve sefamisinlerin (sefoteten, sefoksitin, sefmetezol) Gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilere benzemekle beraber Gram negatif etkinlikleri arttırılmıştır. (URL-1, 2017)

Üçüncü kuşak sefalosporinlerde (sefiksim, sefditoren pivoil, seftibuten, sefdinir, sefpodoksim proksetil, seftazidim, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim, seftriakson, moksolaktam) Gram negatif etkinlik güçlüdür. Seftazidim, sefoperazon ve seftizoksim, pseudomonaslara karşı da etkilidir. (URL-1, 2017)

Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, sefpirom), Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterir. (URL-1, 2017)

1.3.3.4. Monobaktamlar

Kullanımdaki tek monobaktam aztreonamdır. Sadece Gram-negatif aerob mikroorganizmalara etkilidir. (URL-1, 2017)

1.3.3.5. Karbapenemler

En geniş spektruma sahip olan antibiyotikler bu grupta yer alır. İmipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem bu grubun üyeleridir. Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. İmipenem, Gram pozitif koklara, meropenem ise Gram negatif çomaklara karşı daha etkilidir. Vankomisine dirençli enterokoklar, metisiline dirençli stafilokoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ve *Flavobacterium spp.* karbapenemlere dirençlidir. Ertapenem, birçok beta-laktamazdan etkilenmemesi nedeniyle diğerlerine üstündür ve bu özelliği ile komplike üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı için onay almıştır. Ertapenemin *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* ve enterekoklara karşı etkinliği

yoktur. Doripenem, meropenem ile benzer etki spektrumuna sahiptir, ancak anti-stafilokokal ve anti-pseudomonal etkinliği diğer karbapenemlerden daha yuaksektir. *Acinetobacter* türleri ve *S. maltophilia*'ya karşı etkinliği zayıftır. (URL-1, 2017)

1.3.3.6. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları

Beta-laktam halkasını parçalayan beta-laktamazlar antibiyotiği etkisiz hale getiren enzimlerdir. Beta-laktam antibiyotikler β -laktamaz inhibitörleri ile kombine edildiklerinde bu parçalanma engellenir. β -laktamaz inhibitörlerinin etkisi β -laktam antibiyotiklerle benzerdir. Klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktam en sık kullanılan beta laktamaz inhibitörleridir. Klavulanik asit/amoksisilin, sulbaktam/ampisilin veya sefoperazon, piperasilin/tazobaktam kombinasyonları kullanılmaktadır. İçlerinde en geniş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu, piperasilin/tazobaktamdır. (URL-1, 2017)

1.3.3.7. Glikopeptitler

Bu gruptaki antibiyotikler aerob ve anaerob Gram pozitif bakteriler (metisiline dirençliler dahil stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, *Corynebacterium* ve *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes*, peptostreptokoklar, *Actinomyces* ve *Clostridium* türleri) üzerinde etkilidir. Gram negatif bakterilerde etkisi yoktur çünkü onların hücre duvarından nüfuz edemezler. Bu grupta, büyük polar moleküller olan vankomisin ve teikoplanin yer alır. (URL-1, 2017)

1.3.3.8. Diğerleri –Fosfomisin

Bakterisidal etkiye sahip olan fosfomisin hücre duvarı sentezinde gerekli olan MurA enzimine bağlanır. Ayrıca, üropatojenitede önemli role sahip bakteri fimbriyalarının sentez ve hareket yeteneğini de azaltır. Gram negatif etkinliği (*Pseudomonas* türleri hariç) daha fazladır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretenler dahil *E. coli* ve *Klebsiella spp.* gibi enterik basillere ve vankomisine dirençli enterokoklara etkilidir. Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarında

oral tek doz tedavi avantajı vardır, ancak üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı önerilmemektedir. (URL-1, 2017)

1.3.4. Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler

1.3.4.1. 50S ribozomal alt üniteye bağlananlar

1.3.4.1.1. Makrolidler ve ketolidler

Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) ve ketolidler (telitromisin, setromisin), ribozomlara bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatik etkilidir. Gram pozitif bakterilere ve hücre içi yerleşen atipik mikroorganizmalara (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* türleri gibi) karşı etkilidirler. MRSA, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* türleri ve penisiline dirençli pnömokoklara etkisi yoktur. Hidrofobik yapıları nedeniyle, Enterobacteriaceae üyeleri, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi çoğu Gram negatif bakterinin hücre duvarından geçemezler. Eritromisin; *Neisseria* türlerine, *Bordetella pertussis*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi* ve bazı riketsiya türlerine etkilidir. Klaritromisinin etki spektrumu eritromisine benzer ancak, streptokoklara, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori* ve *B. burgdorferi*'ye daha güçlü etkilidir. Azitromisinin *H. İnfluenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı etkisi eritromisin ve klaritromisinden daha yüksek, Gram pozitiflere etkisi daha azdır. (URL-1, 2017)

1.3.4.1.2. Linkozamidler

Linkozamidlerin iki üyesi linkomisin ve klindamisindir. Klindamisinin antibakteriyal etkinliği linkomisinden daha iyidir. Antibakteriyel spektrum ve etki mekanizmaları makrolidlere benzer. Gram pozitif bakteriler, anaeroblar, bazı mikoplazma türleri ve protozoonlara etkilidirler. Stafilokok, pnömokok, alfa ve beta hemolitik streptokoklara etkinlikleri eritromisinden daha iyidir. Klindamisin, *B. fragilis*'e en etkili antibiyotiklerden biridir. Enterobacteriaceae üyelerine etkisizdir, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri linkozamidlere doğal olarak dirençlidir. (URL-1, 2017)

1.3.4.1.3. Streptograminler

Quinupristin (streptogramin A) ve dalfopristin (streptogramin B) ribozom üzerinde makrolid ve linkozamidlerle aynı bölgeye bağlanır. Bu nedenle bu üç grup içinde çapraz direnç sıktır. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli pnömokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium* türleri, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *M.catarrhalis*, *Legionella pneumophilia* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya etkilidir. Vankomisine dirençli *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etkili, *E. faecalis*'e etkisizdir. (URL-1, 2017)

1.3.4.1.4. Kloramfenikol

Geniş spektrumludur. *H. influenzae*, *N. meningitidis*, stafilokok ve pnömokoklara bakterisidal etkilidir. *B. Fragilis* dahil anaerob bakterilere en etkili antimikrobiyallerdendir. Memeli hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan 55S ribozomları aracılığıyla protein sentezini inhibe ederek kemik iliği depresyonu gibi ciddi yan etkileri nedeniyle tedavide ilk tercih olarak kullanılmaz. (URL-1, 2017)

1.3.4.1.5. Oksazolidinonlar

Grubun tek üyesi bakteriyostatik etkili linezolidir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, *L. pneumophilia*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *H. influenzae*, *Nocardia* türleri ve hızlı üreyen atipik mikobakterilere etkilidir. (URL-1, 2017)

1.3.4.2. 30S ribozomal alt üniteye bağlananlar

1.3.4.2.1. Aminoglikozidler

Bu grupta streptomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, gentamisin, sisomisin, isepamisin, neomisin, paramomisin ve spektinomisin yer alır. Etkisi bakterisidaldir. Özellikle Gram negatif aerop basillere, stafilokoklara ve mikobakterilere karşı etkilidir. Anaeroblara ve Gram pozitif basillerin çoğuna karşı etkisizdirler. Beta laktam antibiyotiklerle kombine kullanılmaları halinde sinerjik etki

gösterirler. Gentamisin, tobramisin ve amikasinin etkinlikleri benzer olmakla birlikte, *Pseudomonas spp.* enfeksiyonlarında tobramisin öncelikli olarak tercih edilir. Amikasin, diğer aminoglikozidlere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde denenebilir. Streptomisin; tularemi, veba, bruselloz ve tüberküloz tedavisinde tercih edilir. (URL-1, 2017)

1.3.4.2.2. Tetrasiklinler

Bakteriyostatik etki gösteren, geniş spektrumlu antimikrobiyallerdir. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, anaerobların çoğuna, klamidya, mikoplazma, riketsiya türlerine ve bazı parazitlere (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis* ve *Toxoplasma gondii* gibi) etkilidirler. Enterobacteriaceae üyeleri, *Pseudomonas*, *Neisseriae*, *Haemophilus* ve *Vibrio* türleri gibi Gram negatif bakterilerde tetrasiklin direncine sık rastlanır. (URL-1, 2017)

1.3.4.2.3. Glisilsiklinler

Tetrasiklin molekülünde yapısal değişiklikler yapılarak elde edilen semisentetik tetrasiklin analoglarıdır. Tetrasiklinlerden daha stabildir, ribozomlara tetrasiklinlerden daha yüksek afinite ile bağlanırlar ve tetrasiklinleri etkisizleştiren direnç mekanizmalarından etkilenmezler. Grubun temsilcisi tigesiklidir. Geniş etki spektrumuna sahiptir. Birçok Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. *Acinetobacter* türleri, GSBL üreten bakteriler, MRSA ve enterekoklar gibi çoklu dirençli patojenlere karşı yüksek etkinlik gösterirler. Bununla birlikte, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cepacia*, *Providencia* türleri, *Serratia marcescens*, *S. maltophilia* ve *P. mirabilis*'e karşı etkinliği yoktur veya çok düşüktür. (URL-1, 2017)

1.3.4.2.4. Nitrofurantoin

DNA ve RNA sentezinde, karbonhidrat metabolizması ve diğer metabolik yollarda görev yapan bakteriyel enzimleri inhibe eder. Nitrofurantoinin birçok yol üzerine etki etmesi, direnç gelişimini güçleştirir. Üropatojenleri de kapsayan geniş Gram pozitif ve Gram negatif etkinliği vardır. *P. mirabilis*'e ve *Pseudomonas* türlerine

etkinliği dūřüktür. Oral alımdan kısa süre sonra glomerüler filtrasyon ve túbüler sekresyonla yüksek seviyede idrara geçmesi nedeniyle alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır. Renal parankimde yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamaması nedeniyle üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılması önerilmemektedir. (URL-1, 2017)

1.3.5. Antimetabolitler

1.3.5.1. Trimetoprim-sülfametoksazol

Bakteri hücresi, DNA sentezinde gerekli olan folik asidi kendi sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezinde görev alan dihidrofolatredüktaz enzimini, sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederek bakterilerde DNA sentezini engeller. Bakteriyostatik etkili bu iki ajanın beraber kullanımı ile güçlü antimikrobiyal etki sağlanmış olur. Renal dokulara ve idrara yüksek konsantrasyonda geçmesi ve sıklıkla etken olan *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi bakterilere karşı etkili olması nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonlarında öncelikle tercih edilirler. (URL-1, 2017)

1.3.6. Membran bütünlüğünü bozan antibiyotikler

1.3.6.1. Polimiksinler

Sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) insanlarda kullanılır. Tedavisi güç olan çoklu dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi non-fermenter Gram negatiflerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak saklanmalıdır. *Proteus* ve *Providencia* türleri, *Morganella morganii*, *S. marcescens* ve *B. cepacia* hızlı direnç geliştirir. Gram pozitif bakteriler, *Neisseria* türleri, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri ve anaeroblar doğal olarak dirençlidir. (URL-1, 2017)

1.3.6.2. Daptomisin

Kullanıma yeni giren sikliklipopeptid ajanların ilk üyesidir. Bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar

oluşturarak bakteri membranının sentezini önler. Etkisi bakterisidaldir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar gibi Gram pozitif koklara; *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, *Bacillus* ve *Corynebacterium* türlerine ve anaeroblara (peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* ve diğer klostridiumlar) etkilidir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile *S. aureus* bakteriyemisinde kullanımı onaylanmıştır. (URL-1, 2017)

1.3.7. Kinolonlar

Canlı mikroorganizmalardan elde edilen birçok antibiyotikten, kimyasal yollarla elde edilen sentetik maddeler olmasıyla ayrılırlar. Sentetik oluşları antibiyotik değil, kemoterapötik madde olduklarını gösterir. Kimyasal özelliklerinden dolayı birçok kinolon molekülü laboratuvar koşullarında sentezlenebilir. Kinolonların ilk üyesi olan nalidiksik asit Leshner ve arkadaşları tarafından 1962 yılında antimalarial bir ajan olan klorokinin sentezi sırasında tesadüfen keşfedilmiştir. Günümüzde ise kinolonların üyesi sayıca fazladır ve kullanımları oldukça yaygındır. 1970'lerin başında sadece üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırken artık tüm sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Hem oral, hem parenteral olarak hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlarda tedavi edici özelliğe sahiptir. (Andriole, 2005)

1.3.7.1. Kinolonların etki mekanizması

Kinolonlar etki mekanizmalarına göre dört kuşakta toplanmıştır. Birinci kuşak kinolonlar nalidiksik asit ve ardından sentezlenen oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin gibi kinolon türevlerinden oluşmaktadır. Gram negatif aerob bakterilere iyi etki gösteren bu grup, Gram pozitif aerob bakterilere ve anaerob bakteriler üzerinde etkili değildir. Etki güçleri, salınımı, dağılımı ve dönüşümü zayıf olduğundan sadece üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılırlar. Günümüzde kullanımı yoktur. (Ulusoy, 2010)

1980'den sonra geniş etki spektrumlu ve yaygın kullanım alanına sahip, aynı zamanda iyi farmakokinetik özellikleri olan kinolonlar kullanıma girmeye başlamıştır. İkinci kuşak kinolonlar olarak adlandırılan bu grup molekülün C-6 pozisyonuna bir flor eklenmesiyle elde edilmiş ve aynı zamanda florokinolonlar olarak adlandırılmıştır.

Gram negatif bakteriler üzerindeki etki güçleri birinci kuşak kinolonlardan daha iyidir ve ek olarak Gram pozitif bakteriler üzerinde de etkinlikleri vardır. Bu grubun ilk üyesi norfloksasindir ve 1986'da keşfedilmiştir. 1987'de keşfedilen siprofloksasin ve 1988'de keşfedilen ofloksasin de bu gruba ait kinolon türevleridir. Kinolonlar içinde en güçlü antipsödomonal etkiye sahip olan siprofloksasin bu özelliğiyle belirgin bir şekilde diğer üyelerden ayrılmaktadır. Enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin, pefloksasin ve rufloksasin de ikinci kuşak kinolon grubundadır. (Ulusoy, 2010)

Üçüncü kuşak kinolonlar 1990'dan sonra keşfedilmiştir. Bu grup levofloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin, sparfloksasin, temafloksasin, tasufloksasin ve pazufloksasinden oluşmaktadır. Pnömonoklara karşı oldukça etkin olan bu grup Gram pozitif anaeroblara karşı orta derecede etkilidir. Fakat, bu moleküller levofloksasin hariç yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Levofloksasin ise sorunsuz bir şekilde yıllardır kullanılmakta ve günümüzde de kullanımına devam edilmektedir. (Ulusoy, 2010)

Trovafloksasin, klinafloksasin, sitafloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasinden oluşan dördüncü kuşak kinolonlar 1990'ların sonu ve 2000'li yıllarda keşfedilmiştir. Bu grubun üyeleri pnömokoklar üzerinde çok güçlü antianaerob etkiye sahiptir. Fakat günümüzde sadece moksifloksasin ve gemifloksasin kullanılmaktadır. Diğerleri yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. (Ulusoy, 2010)

1.3.7.2. Kinolonların direnç mekanizması

DNA'nın replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımında görev alan enzim DNA girazdır. Diğer adı topoizomeraz II olan bu enzim gyrA geni tarafından kodlanan iki A alt birimi ile gyrB geni tarafından kodlanan iki B alt biriminden meydana gelir. Replikasyon sırasında oluşan yavru DNA iplikçiklerinin birbirinden ayrılarak yavru hücrelere geçmelerine yardım eden enzim ise topoizomeraz IV'tür. Bu enzim parC geni tarafından kodlanan iki parC alt birimi, parE geni tarafından kodlanan iki parE alt biriminden meydana gelir. Kinolon grubu antibiyotiklerin hedefini bu iki enzim oluşturmaktadır. Topoizomeraz-DNA kompleksine bağlanan kinolonlar DNA sentezini hızla inhibe ederler. DNA sentezinin inhibisyonu kinolonların bakterisidal etkilerini

ortaya çıkarır. Bununla beraber farklı mekanizmalarda hücre ölümünde etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çok yüksek antibiyotik konsantrasyonlarında RNA ve protein sentezinin inhibisyonu ile bakteriyostatik etki gösterdikleri belirlenmiştir. Kinolon grubu antibiyotiklerin Gram negatif bakterilerde öncelikli hedefinin DNA giraz, Gram pozitiflerde ise topoizomeraz IV olduğu bilinmektedir. (Nazik vd., 2010)

Topoizomerazları kodlayan kromozomal genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda bakterilerde kinolon direnci ortaya çıkar. Geri atım pompaları ve porinlerin kaybı da kinolon direncinin gelişmesine katkıda bulunur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise kinolon direncindeki artışın plazmit aracılı olabileceği yönündeki görüşler hakim olmuştur. Plazmit aracılı kinolon direnci ile ilgili bugüne kadar *qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA* olmak üzere üç gen tanımlanmıştır. Martinez ve ark. 1998'de plazmit aracılı kinolon direnci genini (*qnrA*) keşfetmişlerdir. Bu gen tekrarlayan pentapeptid dizilerinin oluşturduğu 218 aminoasitlik bir proteini kodlar. Çoklu dirençli bir *Klebsiella pneumoniae* suşunda florokinolonların bakteriyel topoizomerazlar üzerine etkisini bloke eder. *QnrA* proteini, kinolonlara dirence, florokinolonların da MİK'lerinde artışa neden olmaktadır. Enterobacteriaceae'den dünya genelinde tespit edilen *qnrA* genini, diğer plazmit aracılı kinolon direnci genleri olan *qnrS*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* takip etmiştir. 2006 yılında keşfedilen bir diğer plazmit aracılı kinolon direnç geni *aac(6')-Ib-cr*'dir. *aac(6')-Ib'*nin-*cr* varyantı olan bu gen norfloksasin ve siprofloksasin gibi bazı kinolonların enzimatik inaktivasyonu yoluyla duyarlılıklarında azalmaya yol açan bir aminoglikozit asetiltransferazı kodlar. Japonya ve Belçika'da *E. coli* suşlarında tanımlanan bir diğer direnç geni olan *qepA* 14 transmembran geri atım pompasıyla ilişkili olan 511 aminoasitlik bir proteini kodlar ve norfloksasin ve siprofloksasin gibi hidrofilik kinolonların hücre dışına pompalanması yoluyla atılmasına neden olarak, bu antibiyotiklerin MİK'larını arttırır. Son zamanlarda *smaqnr* isminde kromozom kaynaklı yeni bir gen tespit edilmiştir. *S.marcescens* Db11 suşunda bulunan bu genin *QnrB1* ile % 80 oranında benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Bunun dışında *qnrB* ve *qnrS* ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya çıkan plazmit aracılı kinolon direnç genlerindedir. (Nazik vd., 2010)

Martinez-Martinez ve ark. Tarafından plazmid aracılı kinolon direncinin varlığı ilk kez 1998 yılında Alabama Üniversitesi'ndeki bir hastanın idrar örneğinden 1994

yılında izole edilen siprofloksasine dirençli *K. pneumoniae* suşunda gösterilmiştir. Bu suşta tespit edilen pMG252 plazmidinin kinolonlara, beta-laktamlara, aminoglikozitlere, sülfonamidlere, trimetoprim ve kloramfenikole direnç genlerini taşıdığı gözlemlenmiştir. Benzer plazmit aynı zamanda ve aynı kurumda izole edilen başka bir *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşunda da saptanmıştır. Yapılan araştırmalarla bu plazmitlerin konjugasyon yolu ile *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella enterica serovar typhimurium* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi farklı cins ve türden suşlara aktarılabildiği gösterilmiştir. Transkonjugatlarda nalidiksik asit, norfloksasin, siprofloksasin, klinafloksasin, levofloksasin, pefloksasin, trovafloksasin için MİK'larının 4-16 kat arttığı saptanmıştır. pMG252 plazmidinin klonlanması sonucu, 218 aminoasitten oluşan tekrarlayan pentapeptid ailesine ait bir proteini kodlayan ve qnr (qnrA1) ismi verilen gen bölgesinin plazmit aracılı kinolon direncine neden olduğu belirlenmiştir. (Martinez vd., 1998)

İn-vitro çalışmalarla saflaştırılmış Qnr proteininin *E. coli* DNA girazını siprofloksasinin inhibisyonundan koruduğu gösterilmiştir. (Martinez vd., 1998; Martinez vd., 2008; Robicsek vd., 2006) QnrA gibi 218 aminoasitten oluşan QnrS proteini, QnrA ile %58 aminoasit benzerliği göstermektedir. QnrB Güney Hindistan (Coimbatore)'da 2002 yılında izole edilen ve CTX-M-15 beta-laktamazını üreten bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanmıştır. (Jacoby ve vd., 2006) qnrB, pentapeptid ailesinden 226 aminoasitlik bir proteini (QnrB) kodlar. QnrB'nin QnrA ile %40, QnrS ile %37 oranında aminoasit benzerliği gösterdiği bildirilmiştir. (Wang vd, 2009; Robicsek vd, 2006) qnrC'nin kodladığı 221 aminoasitlik proteinin qnrA1, qnrB1, qnrS1 ve qnrD tarafından kodlanan proteinlerle sırasıyla %64, %42, %59, %43 oranında amino asit benzerliği taşıdığı saptanmıştır. qnrD ise 2009 yılında Çin'de (Henan) 2006-2007 yıllarında insandan izole edilen *Salmonella enterica serovar Bovismorbificans* (n:3) ve Kentucky (n:1) suşlarında saptanmıştır. Genel olarak Qnr proteinleri nalidiksik aside dirence ve norfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin gibi florokinolonların duyarlılığında azalmaya neden olmasına rağmen qnrD pozitif suşların siprofloksasine azalmış duyarlılık gösterdikleri, nalidiksik asite ise duyarlı oldukları bildirilmiştir. (Cavaco vd., 2009)

2006 yılında farklı bir direnç geni olan *aac(6')-Ib-cr* geni keşfedilmiştir. *aac(6')-Ib* geni kanamisin, tobramisin ve amikasin direncine neden olan bir aminoglikozit asetiltransferazı kodlar. Bu genin bir varyantı olan *aac(6')-Ib-cr* geni ise norfloksasin ve siprofloksasin gibi bazı kinolonların enzimatik inaktivasyonuna ve sonuçta duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır. (Robicsek vd., 2006)

Diğer plazmit aracılı kinolon direncine neden olan *qepA* (quinolon efflux pump) geni ise 2007 yılında Japonya ve Belçika'da *E.coli* suşlarında gösterilmiştir. *qepA* geni 14 transmembran geri atım pompalarının MF (major facilitator) ailesiyle ilişkili olan 511 aminoasitlik bir proteini kodlayarak norfloksasin ve siprofloksasin gibi hidrofilik kinolonların hücre dışına pompalanmasına neden olmakta, böylece bu antibiyotiklerin MİK'lerini arttırmaktadır. (Yamane vd., 2007) Bundan bir yıl kadar sonra Fransa'dan *qepA*'nın bir varyantı olan *qepA2*'nin varlığı bildirilmiştir. (Cattoir vd., 2008)

Çok yakın zamanda Velasco ve ark. *Serratia marcescens* suşlarında kromozom kaynaklı *smaqr* genini keşfetmişler, bu genin kinolon ve florokinolonlarda azalmış duyarlılığa neden olduğunu göstermişlerdir. *S. marcescens* Db11 suşunda bulunan *Smaqr* proteinin *QnrB1* proteini ile % 80 oranında aminoasit benzerliği gösterdiği saptanmıştır. (Velasco vd., 2009)

A.baumannii'nin kinolonlara özgü direncinde, ilacın hedefi DNA giraz enziminde değişikliğe yol açan mutasyonlar önemli yere sahiptir. Bu mutasyonlar, *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonları kapsamaktadır. Sadece *gyrA*'da ortaya çıkan bir mutasyon orta düzey kinolon direncine yol açarken; *gyrA* ve *parC*'nin ikisinde birlikte ortaya çıkan mutasyon yüksek düzey kinolon direncine yol açmaktadır. (Peleg vd., 2008, Pelez vd., 2007)

1.3.7.3. Kinolon türevlerinin kullanıldığı enfeksiyon hastalıkları

Genitoüriner enfeksiyonlar, gastrointestinal enfeksiyonlar (tifo, paratifo dahil), akciğer enfeksiyonları, osteomyelitler, menenjit, endokardit, oftalmik enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kinolon türevleri sıklıkla kullanılmaktadır. (İnan, 2003)

Nalidiksik asit sadece ürener sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırdı. Norfloksasin sadece ürener sistem ve sindirim sistemi enfeksiyonlarında kullanılır. Çünkü yeterli sistemik yoğunluğa ulaşamamıştır. Sistit tedavisinde siprofloksasin, ofloksasin ve norfloksasinin 3 günlük kullanımı etkili olmaktadır. Komplike olmayan piyelonefritte 7-10 gün kullanımları yeterliyken, komplike enfeksiyonlarda uzun süre kullanılmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonlarından korunmak amacıyla profilaksi amacıyla uygulanabilirler. Prostatit tedavisinde oldukça etkilidirler. Barsak patojenlerden çoğuna etkildirler. Turist ishali tedavi ve profilaksisinde diğer bakteriyel barsak enfeksiyonlarında, kolerada başarıyla kullanılabilirler. Tifo tedavisinde oldukça hızlı ve etkili bulunmuşlardır. Bakteriyel eradikasyon oranı yüksek ve tedavi süresi daha kısadır. Batın içi enfeksiyonlarda metronidazol ile kombinasyonları oldukça başarılı bulunmuştur. Yüksek dozdaki kinolonlar uzun süre oral olarak kullanıldığında kemik-eklem ve protez enfeksiyonlarında oldukça başarılı sonuçlara neden olur. Tek doz kinolon tedavisi gonorede yeterli ve etkilidir. Metronidazol ile kombine olarak pelvik inflamatuvar hastalık tedavisinde başarıyla kullanılabilirler. Dirençli tüberküloz olgularında, bazı atipik mikobakteri enfeksiyonlarında oldukça başarıyla kullanılmışlardır. Bruselloz olgularının tedavisinde kinolonlar kombinasyonlar arasında yer alır. Febril nötropenik, düşük riskli hastaların oral tedavilerinde amoksisilin/klavulanat ile başarıyla kullanılmaktadır. Kemik iliği alıcılarında, meningokok olgularıyla teması olan kişilerde profilaktik olarak önerilmektedir. (İnan, 2003)

Artan Gram pozitif etkinlikleri sayesinde yani kuşak kinolonlar (levofloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin) özellikle penisiline dirençli pnömokoklara etkinlikleri, atipikleri ve anaeroplara kapsayabilen etkileri ile toplum kökenli ve hastane kökenli pnömonilerde önemli yere sahiptir. KOAH akut alevlenmeleri, kistik fibroz hastalarında alevlenmeler sırasında başarıyla kullanılmışlardır. *P. aeruginosa* ile gelişen yüzeysel enfeksiyonlarda ve ürener enfeksiyonlarda oral seçenek olarak sık kullanılırlar. (İnan, 2003)

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Klinik bakteri suşları

Bu çalışma Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı'nda gerçekleştirilmiştir.

RTEÜ 600 yataklı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yoğun bakım, servis ve poliklinik hastalarının idrar, kan, balgam, lavaj, abse, yara kültürlerinden elde edilen 08.06.2016- 01.07.2017 tarihleri arasında Merkez Rutin Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda toplanan her hastadan tek suş olmak üzere, konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonları yapıp *E. coli* olduğu belirlenen kinolon dirençli 153 suş çalışmaya dahil edilmiştir.

2.2. Besiyerleri

Bakteri suşlarının üretilmesinde, identifiye edilmesinde ve antibiyotik duyarlılığının tespit edilmesinde kullanılan besiyerleri; Koyun Kanlı Agar, Eozin Metilen Blue Agar, Citrat Agar, Triple Sugar Iron (TSI) Agar, Üre Agar, İndol Üreme Testi, Müller Hinton Agar kullanıma hazır şekilde ticari olarak temin edilmiştir.

2.3. Antibiyotik diskleri

Siprofloksasin (5µg), Norfloksasin (10µg), Levofloksasin (5µg), Ofloksasin (5µg), Amikasin (30µg), Gentamisin (120µg), Seftazidim (30µg), Seftriakson (30µg), İmipenem (10µg), Meropenem (10µg), Amoksisilin/klavulanikasit (10µg), Sulbaktam/ampisilin (30µg), Piperasilin/tazobaktam (10µg), Kolistin (10µg), Tigesiklin (15µg) kullanıldı.

2.4. Diğer kullanılan malzeme ve cihazlar

Steril eküvyonlu çubuk, bek alevi, iğne öze, steril öze, gram boyama seti (kristal viyole, lügol, alkol- aseton, sulandırılmış fuksin), etüv, mikroskop, steril pudrasız tek kullanımlık eldiven kullanılmıştır.

2.5. Örneklerin toplanması ve identifikasyonu

Çalışmamıza; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Rutin Laboratuvarına yoğun bakım, servis ve polikliniklerden gelen örneklerin toplanmasıyla başlanılmıştır. Koyun kanlı agar ve EMB agarda üreyip identifikasyon sonrası *E. coli* olarak belirlenen suşlardan 153 adeti ayrılarak bu çalışmaya dahil edildi. Bakterilerin identifikasyonu: Gram negatif çomak olarak belirlenen bakteriler; tek koloni olarak alınıp, karbohidratlara etkileri, hidrojen sülfür yapımı, sitrat kullanımı, üreaz aktivitesi, indol üretme ve hareket ve fermantasyon sonucu gaz oluşturma yeteneklerine göre tür identifikasyonları yapıldı.

2.6. Antibiyotik duyarlılık testi

2.6.1. Disk difüzyon yöntemi

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılarak değerlendirildi. 18-20 saatlik taze kültür pasajlarından elde edilen bakteri kolonileri ticari olarak elde edilen 4 mm'lik kalınlıkta Müller Hinton agara yüzeyi kurutulduktan sonra 0,5 MacFarland eşeline göre hazırlanan bakteri süspansiyonu steril eküvyonla plak yüzeyine yayıldı. Diskler aralarında en az 24 mm olacak şekilde ve 150 mm'lik çaptaki plaklara en fazla 12 disk olacak şekilde yerleştirildi ve yerleştirilen antibiyotik diskleri 35-37 °C etüvde 18- 24 saat arasında inkübe edildi.

Antibiyogramların, 18-24 saatlik inkübasyonu sonunda zon çapları CLSI standartlarına göre ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak rapor edilmiştir.

3. BULGULAR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında 82'si polikliniklerden, 38'i servislerden ve 33'ü de yoğun bakım ünitelerinden gelen örnekler olmak üzere toplam 153 kinolon dirençli *E. coli* suşlarının gönderildiği poliklinikler Tablo-1, servisler Tablo-2 ve yoğun bakım üniteleri Tablo-3'te gösterilmiştir. Gönderilen numuneler Tablo-4'te özetlenmiştir.(Not: Tablolardaki dağılım yüzdesi toplam numuneye göre hesaplanmıştır. n=153)

Tablo-1. Polikliniklere göre numunelerin dağılımı

Poliklinik	İdrar	Yüzde
Enfeksiyon	39	%25,49
Üroloji	22	%14,38
Aile Hekimliği	4	%2,61
Onkoloji	4	%2,61
Nefroloji	3	%1,96
Fizik Tedavi	3	%1,96
Hemodiyaliz	2	%1,31
Kadın Doğum	2	%1,31
Çocuk Cerrahisi	2	%1,31
Dahiliye	1	%0,65
Toplam	82	%53,59

Tablo-2. Servislere göre numunelerin dağılımı

Servis	İdrar	Kan	Balgam	Katater	Lavaj	Abse	Toplam	Yüzde
Dahiliye	10	2	-	-	-	-	12	%7,84
Üroloji	5	-	-	-	-	-	5	%3,27
Nefroloji	2	1	-	-	-	-	3	%1,96
Enfeksiyon	1	-	-	1	-	1	3	%1,96
Onkoloji	2	1	-	-	-	-	3	%1,96
Nöroloji	2	-	-	-	-	-	2	%1,31
Hematoloji	1	-	1	-	-	-	2	%1,31
Göğüs Hastalıkları	-	-	1	-	1	-	2	%1,31
Kadın Doğum	1	1	-	-	-	-	2	%1,31
Gastroenteroloji	-	1	-	-	-	-	1	%0,65
Kardiyoloji	1	-	-	-	-	-	1	%0,65
Fizik Tedavi	1	-	-	-	-	-	1	%0,65
Endokrin	1	-	-	-	-	-	1	%0,65
Toplam	27	6	2	1	1	1	38	%24,84

Tablo-3. Yoğun bakım ünitelerine göre numunelerin dağılımı

Yoğun Bakım	İdrar	TAK*	Kan	Lavaj	Yara	Toplam	Yüzde
Dahiliye	8	2	5	-	-	15	%9,80
Anestezi	3	4	2	-	-	9	%5,88
Koroner	4	-	-	-	-	4	%2,61
Palyatif	2	-	-	1	1	4	%2,61
Cerrahi	-	1	-	-	-	1	%0,65
Toplam	17	7	7	1	1	33	%21,57

*TAK: Trakeal Aspirat Kültürü

Tablo-4. İzole edilen *Escherichia coli* 'lerin numunelere göre dağılımı

Klinik Örnekleri	Sayı	Yüzde
İdrar	126	%82,35
Kan	13	%8,50
TAK*	7	%4,58
Lavaj	2	%1,31
Balgam	2	%1,31
Katater	1	%0,65
Abse	1	%0,65
Yara	1	%0,65

*TAK: Trakeal Aspirat Kültürü

İzole edilen 153 adet *E. coli* izolatının antibiyotik direnç yüzdeleri siprofloksasine ve norfloksasine %100, levofloksasin ve ofloksasine %97,39, amikasine %3,27, gentamisine %37,25, seftazidime %58,17, seftriaksona %62,75, imipeneme ve meropeneme %1,31, amoksisilin/klavulanik aside %41,18, sulbaktam/ampisiline %62,09, piperasilin/tazobaktam %17,65, kolistin ve tigesikline %2,61 olarak bulundu.

Tablo-5. *Escherichia coli*'lerin antibiyotiklere duyarlılık oranları

Antibiyotik adı	Dirençli suş	%	Orta duyarlı suş	%	Duyarlı suş	%
Siprofloksasin	153	100,00	0	0,00	0	0,00
Norfloksasin	153	100,00	0	0,00	0	0,00
Levofloksasin	149	97,39	0	0,00	4	2,61
Ofloksasin	149	97,39	0	0,00	4	2,61
Amikasin	5	3,27	0	0,00	148	96,73
Gentamisin	57	37,25	2	1,31	94	61,44
Seftazidim	89	58,17	1	0,65	63	41,18
Seftriakson	96	62,75	2	1,31	55	35,94
İmipenem	2	1,31	1	0,65	150	98,04
Meropenem	2	1,31	0	0,00	151	98,69
Amoksisilin/klavulanikasit	63	41,18	18	11,76	72	47,06
Sulbaktam/ampisilin	95	62,09	10	6,54	48	31,37
Piperasilin/tazobaktam	27	17,65	20	13,07	106	69,28
Kolistin	4	2,61	2	1,31	147	96,08
Tigesiklin	4	2,61	0	0,00	149	97,39

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Hem hastane, hem de toplum kökenli enfeksiyonlara sebep olan *E. coli* laboratuvarlarda en sık izole edilen bakterilerin başında gelmektedir. (İnan, 2003) Üriner sistem enfeksiyonlarının(ÜSE) dünyada görülme oranı %2-3'tür. ÜSE'dan kaynaklanan yaklaşık 100 milyon vaka oldukça yüksek sağlık harcamaların neden olmaktadır. (Chambers vd., 2004) ÜSE' nun %75-95'inde *E. coli* etkili olur. O,K ve H antijenlerinde genetiksel olarak değişiklik gösteren *E. coli* sistit ve piyelonefrite neden olur. (Sobel vd., 2000) *E. coli* idrar yolu enfeksiyonu dışında çeşitli sistemik ve lokal enfeksiyonlara da sebep olabilir. Hastane kökenli sepsislerin %15 nedeni olan *E. coli* ayrıca cerrahi alan enfeksiyonları, intra abdominal apseler, peritonit ve pnömoni, bu enfeksiyonlardan türeyen sekonder bakteriyemiler ve nöroşirürji sonrası menenjitlere yol açabilirler. (Kayser vd., 2002)

Çin'de 2010-2014 yıllarını kapsayan yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmalarında *E. coli* %10,9 ile ikinci sıklıkla izole edilen etken olmuştur. (Guovd., 2016). Güney Afrika'da 2012-2013 yılları arasında yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmada *E. coli*'yi %14,8 ile ikinci sırada etken olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada idrar yolu enfeksiyonunda %41,7, ETEC %1,4, EPEC %7,6, EAEC %7,6 oranlarında izole edilen bakteri olmuştur. (Adefisoye vd., 2016) Japonya'da 2010-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada pnömoni etkeni olarak *E. coli* %10,3 oranında tespit edilmiştir. (Yateravd., 2017) Bulgaristan' da 45 hastane ve 6 özel laboratuvarın katıldığı ve 98,928 etkenin değerlendirildiği bir süurveyans çalışmasında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenini %28,9 ile *E. coli* olarak saptamışlardır. (Petrov ve vd., 2005)

Türkiye'de yapılan bir çalışmada yatan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarının %49,6' sının idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu olduğu saptanmıştır. (Rifaioğlu vd., 2009) Sakarya'da 2008-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada toplumsal kökenli idrar yolu enfeksiyonuna sebep olan *E. coli* %84,7 oranında tespit edilmiştir.(Sağlam vd., 2012)

Çalışmamızda çeşitli örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 153 *E. coli* suşunun %82,35'i idrar, %8,50'si kan, %4,58'i trakeal aspirat, %1,31'i lavaj, %1,31'i balgam, %0,65'i katater, %0,65'i abse ve %0,65'i yara kültürlerinden izole edilmiştir. Bu oranlar bölgesel ve hastanelere göre farklılıklar göstermekle birlikte ülke genelindeki oranlar arasındadır. Oranlarımız Türkiye'de ve dünyadaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Yeryüzünün en eski canlıları olan mikroorganizmalar değişen koşullara uyum sağlayabildiğinden her yeni antibiyotiklerle baş edebilme yeteneğine sahiptir. Bu durum da enfeksiyonlarla mücadelenin en büyük engeli olan antibiyotiklerde direnç problemine neden olur. (Vahaboğlu, 2004) Özellikle idrar yolu enfeksiyonuyla beraber diğer enfeksiyonlar için uygulanan ampirik antimikrobiyal tedavi komplikasyon gelişme olasılığını azaltmak amacıyla tercih edilse de antibiyogram sonucu ve etken bilinmeden başlanırsa hem gereksiz ve uygunsuz kullanıma hem de antimikrobiyallerdeki direnç oranının artmasına neden olur. (İstanbulu Tosun vd.,2016) Direnç artışı da tedavi seçeneklerini azaltmakta, maliyeti arttırmaktadır. Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre bu problem karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasına neden olur. (Yaşar vd.,2011)

Tüm dünyada *E. coli*'nin direnç oranlarını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Nepal'de 2011-2012 yılları arasında toplum kökenli 60 hastadan ÜSE'dan etken olarak izole ettikleri *E. coli* suşlarıyla yaptıkları çalışmalarında sırasıyla direnç oranlarını amikasine %6,66, gentamisine %23,3, seftazidime %100, seftriaksona %100, ofloksasine %81,66, norfloksasine %90 olarak saptamışlardır. (Chander vd.,2013) Romanya'da çocukların idrar, gaita, boğaz kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarıyla yapılan çalışmalarında direnç oranları amikasine %5,4, gentamisine %34,8, seftazidime %12,5, seftriaksona %14,3, meropeneme %2,7, kolistine %21,4, piperasilin /tazobaktama %18,7, siprofloksasine %8,9, norfloksasine %9,8 olarak tespit edilmiştir. (Cambrea,2014) Fırat Üniversitesi'nde 2014 yılında toplum kökenli 222 hastadan İYE'dan etken olarak izole ettikleri *E. coli* suşlarıyla yaptıkları çalışmada amikasine %5,4, gentamisine %16,7, seftriaksona %27,1, ampisilin/sulbaktama %19,4, siprofloksasine %24,8 olarak saptamışlardır. (Denk vd., 2015)

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2011-2015 yılları arasında dahili servisler, cerrahi servisler ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastane kökenli Gram negatifler üzerine yapılan çalışmada, 308 *E. coli* izolatının kolistine duyarlı olduğu, seftazidime %87,8, seftriaksona % 71,7, amikasine %10,2, gentamisine %42,3, imipeneme %10,7, meropeneme %6,9, tigesikline %8,8, piperasilin/tazobaktama %35,2, levofloksasine %62,4 oranında direnç gözlemlendiğini bildirmişlerdir. (Hazır olan vd., 2016) Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2015-2016 yılları arasında trekeal aspirat kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarıyla yaptıkları çalışmada, seftazidime %57,1, seftriaksona %57,1, amikasine %28,5, gentamisine %38, amoksisilin/klavulanik aside %78,5, piperasilin/tazobaktama %21,4, siprofloksasine %42,8, levofloksasine %35,7 oranında direnç tespit edilmiştir. İmipenem ve meropeneme direnç gözlenmemiştir. (Aydemir vd., 2016).

Erciyes Üniversitesi'nde 2009 yılında yapılan çalışmada kan kültürlerinden izole edilen toplam 95 *E. coli* suşunun 37'sinin GSBL oluşturduğu, amikasine %11, amoksisilin/klavulanik asite %89, gentamisine %46, siprofloksasine %70 ve piperasilin/tazobaktama %59 dirençli olduğu saptanmıştır. İmipenem ve meropeneme direnç gözlenmemiştir. (Sağlam vd., 2011)

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2007 yılında yapılan çalışmada hastane ve toplum kaynaklı yara yeri örneklerinden izole edilen 302 *E. coli* suşunun amikasine %11, gentamisine %51, seftazidime %56, seftriaksona %61, imipenem %3, ampisilin/sulbaktama %72, siprofloksasine %52 oranında dirençli olduğu tespit edilmiştir. (Yurtsever vd.,2009)

Çalışmamızda izole edilen kinolonlara dirençli 153 *E. coli* suşunda, CLSI tarafından önerilen ve tedavide kullanılan antimikrobiyallere direnç oranları siprofloksasine %100, norfloksasine %100, levofloksasine %97,39, ofloksosine %97,39, amikasine %3,27, gentamisine %37,25, ceftazidime %58,17, seftriaksona %62,75, imipenem %1,31, meropenem %1,31, amoksisilin/klavulanik aside %41,18, ampisilin/sulbaktama %62,09, piperasilin/tazobaktama % 17,65, kolistine %2,61 ve tigesikline % 2,61 olarak tespit edilmiştir.

Geniş antibakteriyel spektruma sahip olan kinolonlar bu nedenle son yılların en popüler antibiyotik grubu olmuştur. Gram-negatif etkinliklerine ek olarak yeni kuşak kinolonlar Gram-pozitif ve anaerob bakteri enfeksiyonlarında da etki gösterirler. Günde bir veya iki doz kullanılması hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır. Kinolonlar mükemmel farmakokinetiğe sahiptir. Antibakteriyel alanda beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin en büyük rakibi haline gelen kinolonlar güvenilir yan etki profiline sahiptir. (Günel vd.,2014). Geniş antibakteriyel spektrumları, oral alım ile gastrointestinal sistemden yüksek absorpsiyonu, düşük yan etki insidansına sahip olmalarından dolayı kinolon türevi antibiyotiklerin kullanımları her geçen gün artmaktadır. (Hooper, 2001.) 1995-1997 yılları arasında ülkemizde yapılan bir çalışmada kinolonlara direnç %10 gibi çokdüşük bir oranda tespit edilmiştir. (Şahin vd., 1998) Fakat kinolonların uygunsuz ve aşırı kullanımı direnç problemini ortaya çıkarmaktadır. (Yılmaz,2017)

Dünyada ve Türkiye’de izole edilen *E. coli* suşlarının kinolon direnç oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Brezilya’da 2007-2010 yılları arasında yaptıkları araştırmada 653 *E. coli* suşunun siprofloksasin direnci %24,4, norfloksasin direnci %20,4 olarak tespit edilmiştir. (Cunha vd.,2016) Çin’ de 2009 yılında yapılan bir çalışmada 23 çocuktan, 40 yetiştikten tane izole edilen *E. coli* suşunda siprofloksasin direnci sırasıyla %65.2 ve %72.5, levofloksasin direnci ise %43,5 ve %65 olarak bulunmuştur. (Huang vd., 2015) Londra’ da 2005-2006 yılları arasında toplum ve hastane kökenli 11,565 *E. coli* suşuyla yapılan çalışmada toplum kökenli siprofloksasin direnç oranı %9,3 hastane kökenli siprofloksasin direnç oranı %32,9 olarak belirlenmiştir. (Bean vd.,2008) Arjantin’ de 2010 yılında toplumsal kökenli 63 *E. coli* suşuyla yapılan bir çalışmada siprofloksasin direnci %13 olarak belirlenmiştir. (Marchisio vd.,2015)

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda, 2006 yılında toplum kökenli idrar kültürlerinden izole edilen 385 *E. coli* suşunun siprofloksasin direnci %37,1, hastane kökenli idrar kültürlerinden izole edilen 247 *E. coli* suşunun siprofloksasin direnci %53,8 oranında tespit edilmiştir. (Temiz vd., 2008) Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda 2001-2003 yılları arasında yapılan çalışmada idrar örneklerinden izole edilen 151 *E. coli* suşunun siprofloksasin direnç oranı %17 olarak

bulunmuştur. (Şahin vd., 2004) Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarları'nda 2010-2011 yılları arasında 13,548 idrar örneğinden izole edilen 561 *E. coli* suşunda siprofloksasin direnci %19,4, levofloksasin direnci %18,1 oranında tespit edilmiştir. (Uzun vd., 2012) 2008-2010 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada kan kültürü örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnci %67 ve levofloksasin %69, GSBL negatif *E. coli* suşlarında ise %24 siprofloksasin ve %27 levofloksasin direnci saptanmıştır. (Uyanık vd., 2010)

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler doğrultusunda Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 153 *E. coli* suşunda %100 siprofloksasin, %97,39 levofloksasin, %100 norfloksasin, %97,39 ofloksasin direnci saptanmıştır. Antibiyotiklerin yoğun kullanımı sonucu, günümüzde çoklu direnç gösteren bakteri enfeksiyonları büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. (Aktepe vd., 2006) Kinolon direnci ülkemizde bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların antibiyotik kullanım politikaları, epidemiyolojik faktörler ve enfeksiyon kontrol uygulamalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuçlara baktığımızda antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini, ampirik tedavinin başarısı için sürveyansın önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Kinolon grubu antibiyotiklere dirençli *E. coli* izolatlarının diğer antibiyotiklere direnç oranının her yıl hastanelerde saptanması oldukça önemlidir. Çünkü *E. coli* izolatlarının direnç paternleri çalışmanın yapıldığı bölgeye, hastaneye, yıla, toplumsal ve hastane kökenli olmasına göre farklılık gösterir.

Hastanemizden izole edilen kinolon dirençli *E. coli* suşlarında diğer antibiyotik gruplarına da direnç saptanmıştır. Düzensiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı bu direnç oranlarında giderek artışa neden olmaktadır. Bu durum ülke genelinde ve tüm dünyada da oldukça yaygındır.

5. ÖNERİLER

Hızla gelişen direnç kinolon kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmaların sayısı arttırılmalı, direnç gelişiminin yolları tespit edilmeli ve hastane enfeksiyonları kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda antibiyotik kullanılmalıdır.

Kinolon dirençli *E. coli*'lere ait direnç genlerinin moleküler karakterizasyonu yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

- Adefisoye, M. A. and I. Okoh, A., 2016.** Identification and antimicrobial resistance prevalence of pathogenic *Escherichia coli* strains from treated wastewater effluents in Eastern Cape, South Africa. *Microbiology Open*, 5, 1, 143-51.
- Aktepe, O. C., Tunç, N., Çiftçi, Ş. H., Çetinkaya, Z. ve Altındış, M., 2006.** *E. coli* suşlarında kinolon direnci: iki yıllık izlem. 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı, İstanbul, 49 s., 13-5.
- Al-Dulaimi, A.,2015.** *Escherichia coli* Klinik İzolatlarında Plazmid Aracılı Florokinolon Direnci. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye, 83 s.,70.
- Andriole, V. T., 2005.** The quinolones: past, present and future. *Clinical Infectious Diseases*, 41, 2, 119-9.
- Arda, M.,Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., Özgür, M., Leloğlu, N., Kahraman, M., Ilgaz, A. ve Diker, K. S., 1997.** Özel Mikrobiyoloji. Medisan yayımları, yayın no:26, 4. baskı, 335-45.
- Aydemir, Ö., Demiray, T., Köroğlu, M., Aydemir Y., Karabay, O. ve Altındış, M., 2016.** Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrekeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*,1, 4, 1-8.
- Barnes, J. H., Nolan, K. L. and Vaillancourt, P. J., 2008.** Colibacillosis. In: *Disease of Poultry*. Ed: Saif, M. Y.,Fadly, M. A., Glisson,R. J. , Mcdougald R. L. , Nolan K. L., Swayne E. D. Iowa State: Black wellpublishing. 12th Ed. 691-739.
- Bean, D. C., Krahe, D. and Wareham, D. W., 2008.** Antimicrobial resistance in community and nasocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18, 7-13.
- Baron, E.J., Peterson, L R. and Finegold, S. M., 1994.** Enterobacteriaceae. *Bailey&Scot's Diagnostic Microbiology*, 362-87.
- Bilgehan, H., 1992.** Enterobacteriaceae. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Barış yayımları, 2. baskı, 387-411.
- Bilgehan, H., 2000a.** *Escherichia*. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış yayımları, 10. baskı, 3-17.

- Bilgehan, H., 2000b.** Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış yayımları, 10. baskı, 285-302.
- Bilgehan, H., 2002.** Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış yayımları, 3. baskı, 427-54.
- Bozkaya, E., 2005.** Tıbbi Mikrobiyoloji-2, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel tıp yayımları, 1. baskı, 65-8.
- Cabral, J. P. S., 2010.** Watermicrobiology. Bacterial pathogen and water. International Journal Environmental Reserarch and Public Health, 7, 10, 3657-700.
- Cambrea, S. C., 2014.** Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated in a pediatric population from South Eastern Romania. Journal of Pediatric Infectious Diseases, 9, 157-62.
- Cavaco, L.M., Hasman, H., Xia, S. and Aerestrup F.M., 2009.** Qnr D, a novel gene conferring transfable quinolone resistance in *Salmonella enterica serovar* Kentucky and Bovismorbificans strains of human origin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy , 53,2, 603-08.
- Cattoir, V., Poirel, L., Nordmann and P., 2008.** Plasmid mediated quinolone resistance pump qepA2 in an isolate from France. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52, 10, 3801-04.
- Chander, A. and Shresta, C. D.,2013.** Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu. BMC Research Notes, 6, 487.
- Chambers, S., 2004.** Cystitis and urethrai syndromes. İn: Cohan, C., Povvderly, G., (eds). Infectious Diseases. 2nd ed. Elsever Lmt, 737-44.
- Clinical and Laboratory Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing (2010).** CLSI document M 100-S20 Wayne, Pennsylvania, USA.
- Cunha, M. A., Assunção, G. L. M., Medeiros, L. M. and Freitas, M. R.,2016.** Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a Brazilian capital. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, 58, 2.
- Denk, A. ve Tartar, A., 2015.** İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 29, 2, 51-5.
- Deveci, Ö., Yula, E., Toka Özer, T. ve Tekin, A., 2011.** Üriner sistem enfeksiyonlarından elde edilen *Escherichia colisuşlarına* fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin invitro etkinliği. Dicle Tıp Dergisi., 38,3, 298-300. DOI:10.5798/diclemedj.0921.2011.03.0035

- Dobrindt,U., Blum-Oehler, G. and Hartsch, T., 2001.** S-fimbria-encoding-determinant sfa I Is located of pathogenicity Island III 536 of uropatogenic *Escherichia coli* strain 536. *Infection and Immunity*, 4248-56.
- Donnenberg, M.S., 2005.** Enterobacteriaceae. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, 6th edition, Mandell, G. L.,Bennett J. E., Dolin R. (Ç. Ed.), 2567-86.
- Erdem, B., 1999a.** Enterobacteriaceae. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş yayınları, 1. baskı, Ustaçelebi, Ş. (Ç. Ed.), 471-515.
- Erdem, B., 1999b.** Enterobacteriaceae. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş yayınları, 1. baskı, Ustaçelebi, Ş. (Ç. Ed.), 480-5.
- Erdem, B., 1999c.** Enterobacteriaceae. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Öncü yayınları, Ustaçelebi, Ş., Mutlu, G., İmir, T. (Ç. Ed.), 535-9.
- Fındık, D., 2008.** Escherichia türleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar., Nobel yayınları, 3. baskı, Willke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. (Ç. Ed.), 2136-47.
- Guo, L.,Wang, Z., Zhang, P., Shi, W., Yao, K., Liu, L., Liu., G. and Yang, Y., 2016.** *International Journal of Infectious Diseases*, 50, 38-43.
- Gül Yurtsever, S., Kurultay, N., Çeken, N., Yurtsever, Ş., Afşar, İ., Şener, A. G. ve Yılmaz. N., 2009.** Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *AnkemDergisi.*, 23, 1, 34-8.
- Günel, E., Erdem H., 2014.** Kinolonlar. İç Hastalıkları Dergisi, 21, 69-85.
- Günaydın, M., 2004.** Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları, Bilimsel Tıp yayınları, Ulusoy, S., Leblebicioğlu, H., Arman, D. (Ç. Ed), 45-67.
- Hazırolan, G.,Kanyılmaz, D., Mumcuoğlu, İ., Bodur, H., Yetkin, M. A. ve Aksu, N., 2016.** Nazokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sürveyans Verisi (2011-2015). *Ankem Dergisi.*, 30, 1, 24-30.
- Hooper, D. C., 2001.** Mechanisms of antibiotic resistance of older and newer quinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 31, 2, 24-8.
- Hooper, D. C. and Strahilevitz J: 2010.** Quinolones.Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, 7 thedition, Mandell, G. L.,Bennett J. E., Dolin R. (Ç. Ed.), 487-510.
- Huang, Y. ve ark., 2015.** Comperative analysis of quinolone resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from Chinese Children andadults. Hindawi Publishing Corporation Biomed Research International, 6 pages.

- İnan, D.,2003.** Genel kavramlar. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi, Bilimsel Tıp yayınları, 1. baskı, Arman, D., Leblebicioğlu, H. (Ç. Ed.) 9-14.
- İstanbullu Tosun, A., Demirci, M., Yılmaz, M., Şen, H., Sirkebasan, L., Gözün Şaylan, E., Gökçeğaçlı, C. ve Şengil, A. Z., 2016.** İdrar yolu enfeksiyonlarından elde edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının Antimikrobiyal direnç oranları. Ankem Derg., 30, 1, 1-6.
- Jacoby, G. A., Walsh, K. E. and Mills, D. M. et al, 2006.** Qnr B, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 50, 4, 1178-82.
- Kara, A., 2007.** Üriner Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıklarındaki Değişiklikler. Uzmanlık Tezi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul, Türkiye, 47 s., 6.
- Kayser, F. K., Bienz, K. A., Eckert, J. and Zinkernagel, R. F., 1998.** Enterobacteriaceae. Medizinische Microbiologie, 9th edition, 274-80.
- Kayser, F. K., Bienz, K. A., Eckert, J. and Zinkernagel, R. F.,2002a.** Genel bakteriyoloji. Tıbbi Mikrobiyoloji, Nobel yayınları, 9 .baskı, 138-220.
- Kayser, F. K., Bienz, K. A., Eckert, J. and Zinkernagel, R. F., 2002b.** Enterobacteriaceae. Tıbbi Mikrobiyoloji, Nobel yayınları, 9 . baskı, Anđ Küçükler, M.,Tumbay, E., Anđ, O., Erturan, Z. (Ç. Ed.), 274-95.
- Marchisio, M., Porto, A., Joris, R., Rico, M., Baroni, M. R. and Conza, J. D., 2015.** Susceptibility to β -lactams and quinolones of Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in outpatients. Brazilian Journal of Microbiology, 46, 4, 1155-59.
- Martinez-Martinez, L., Pascual, A. and Jacoby, G. A., 1998.** Quinolone resistance from a transferable plasmid. The Lancet, 351, 9105, 797-99.
- Martinez-Martinez, L., Eliecer Cano, M., Manuel Rodriguez-Martinez, J., Calvo and J., Pascual, A., 2008.** Plasmid-mediated quinolone resistance. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 6, 5, 685-711.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S. and Pfaller, M. A., 2010.** *Escherichia coli*. Tıbbi Mikrobiyoloji, Atlas yayınları, 6. baskı, Başustaoğlu, A. C., Yıldırım, Ş. T., Tanyüksel, M., Yapar, M. (Ç. Ed.), 303-07.
- Nazik, H. ve Öngen, B., 2010.** Türkiye’ de plazmid aracılı kinolon direnci. Ankem Dergisi., 24, 1, 46-54.
- Öngen, B., 2008.** *Escherichia* enfeksiyonları. Tıbbi Mikrobiyoloji 3, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel yayınları, 2. baskı, Gürlü B. (Ç. Ed.), 197-201.

- Peleg, Y. A., Seifert, H. and Paterson, D. L.,2008.** *Acinetobacter baumannii*: Emergence of successful pathogen. *Clinical Microbiology Review*, 21, 3, 538-582.
- Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M. and Decker, B. K., 2007.** Global challenge of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents. Chemother*, 51, 3741-84.
- Petrov, M., Hadjieva, N., Kantardjiev, T., Velinov, T. and Bachvarova, A., 2005.** Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria a synopsisform. *Euro surveillance*, 10, 6, 548.
- Rice, L. B. and Bonomo, R. A., 2007.** Mechanisms of resistance to antibacterial agents. *Manual of Clinical Microbiology*, 9 thedition, Murray, P. R., Jorgensen, J. H., Landry, M. L., Pfaller, M. A. (Ç. Ed.), 1114-45.
- Rifaioğlu, M. M., Yıldırım, A., Başok, E. K., Keskin, S. K., Özgüneş, N. ve Tokuç, R., 2009.** Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim. *Türk Üroloji Dergisi*, 35, 3, 201-209.
- Robicsek, A., Jacoby, G. A. and Hooper, D. C., 2006a.** The world wide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lanet InfectDis.*, 6, 629-40.
- Robicsek,A.,Strahilevitz, J. and Jacoby, G.A. et al, 2006.** Floroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyl transferase. *Nature Medicine*, 12, 1, 83-8.
- Russo, T. A. and Johnson, J. R., 2000.** Proposalfor a new inclusive designation forex train testinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC.The *Journal of Infectious Diseases*, 181, 5, 1753-4.
- Ryan, K. J., 1994.** Enterobacteriaceae. *Sherris Medical Microbiology (An Introduction Infectious Diseases)*. Prentice-Hall International, 6 th, 323-29.
- Sağlam, D., Durmaz, S., Kılıç, H., Atalay, M. A., Erçal, B. D., Şarlı, Ş. ve Perçin, D.,2011.** Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu β - laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *Ankem Dergisi.*, 25, 4, 250-55.
- Sağlam, H.,Öğütli, A., Demiray, V. ve Karabay, O.,2012.** Üriner sistem enfeksiyonlarında toplum kökenli *Escherichia coli* nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Medicus*, 8, 1, 67-71. DOI: 10.12991/201216406.
- Salyers, A. A.,Whitt, D. D., Wilson, B. A. and Winkler, M. E., 2002.** Bacterial pathogenesis a molecular approach. Washington DC: ASM Press, 3 thedition, 407-36.
- Saygı, Ş.,Battal, D., Özlen ve Şahin, N.,2012.** Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16, 82-90.

- Sobel, J. D. ve Kaye, D.,2000.** Urinary tract infections. Principle and Practice of Infectious Disease, 5 thedition, Mandell, G. L.,Bennet, J. E., Dolin, R. (Ç. Ed.) 773-805.
- Söyletir, G.veTopçu, A .W., 1996.** Akut bakteriyel ishaller. Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel yayınları, 4. Baskı,Topçu, A .W.,Söyletir, G., Doğanay, M. (Ç. Ed.), 608-9.
- Şahin, İ., Şencan, İ., Kaya, D., Gülcan, A. ve Öksüz, Ş., 2004.** Hastane enfeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. Ankem Dergisi., 18, 4, 193-5.
- Şahin, K., Tekerekoğlu, M. S., Durmaz, B., Sönmez, E., Köroğlu. ve M., 1998.** Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. Turkish Journal of Infection, 12 3, 375-9.
- Temiz, H., Akkoç, H., Gül ve K., 2008.** Labotatuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Dergisi, 35, 4, 234-9.
- Torres, A. G., 2011.** Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America. Bentham Books, 5-54.
- Töreci, K., 2002.** *Escherichia* türleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel yayınları, 2. baskı, Topçu, A .W., Söyletir, G., Doğanay, M (Ç. Ed.), 2, 1564-74.
- Ulusoy, S., 2010.** 1986’ dan 2010’a kinolonlar. AnkemDergisi, 24, 0, 96-100.
- URL-1,2017.**<http://www.dicle.edu.tr/Contents/d114e2c9-7c14-4e01-a410-2dda77d449cd.pdf> (28 Aralık 2017)
- Uyanık, M.H., Hancı, H., Yazgı, H. ve Karameşe, M., 2010.** Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem Dergisi., 24, 2, 86-91.
- Uzun, A.,Gülen, D., Tanrıverdi, Y. ve Kaya, A. D., 2012.** Fosfomisin ve bazı antimikrobiyal ajanların üriner *Escherichia coli* izolatlarına in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. Klimik Dergisi., 25, 2, 77-80.
- Vahaboğlu, H.,2004.**Antibiyotiklerde direnç sorunu. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi., 2, 2, 92-6.
- Velasco, C.,Rodriguez-Martinez, J. M., Briales, A., Diazde Alba, J., Calvo, A. and Pascual A.,2010.** Smaqnr, a new chromosome- encoded quinolone resistance determinant in *Serratia marcescens*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 65, 2, 239-342. DOI: 10.1093/jac/dkp424.
- Wang, M.,Guo, Q. and Xu, X. et al, 2009.** New plasmediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinicalisolate of *Proteus mirabilis*. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 53, 5, 1892-7.

- Yamane, K., Wachino, J. and Suzuki, S. et al, 2007.** New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, *qepA*, found in *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 51, 9, 3354-60.
- Yaşar, K. K. ve Pehlivanoglu, F., Şengöz, G., 2011.** Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. *Ankem Dergisi.*, 25, 1, 12-6.
- Yatera, K., Noguchi, S., Yamasaki, K., Kawanami, T., Fukuda, K., Naito, K., Akata, K., Kido and T., Sakamoto, N., 2017.** The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 242, 1, 9-17.
- Yılmaz, E., 2017.** Kinolonlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*, 10, 1, 99-105.
- Yurtsever, S. G., Kurultay., N., Çeken, N., Yurtsever, Ş., Afşar, İ. ve Şener, A. G., 2009.** Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi*, 23, 1, 34-8.

ÖZGEÇMİŞ

Gülşah ALTAN, 16/10/1989 tarihinde Bursa’da doğdu. İlköğretimini 2000 yılında Bursa ilinde Altıparmak Fethi Açıncıçek İlköğretim Okulu’nda ve ortaöğretimini 2006 yılında Bursa ilinde Atatürk Lisesi’nde tamamladı. 17/09/2007 tarihinde başladığı lisans eğitimini 13/06/2011 tarihinde Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde 3.02 derecesi ile tamamladı. 2015 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü’nde başladığı yüksek lisans öğrenimini halen devam ettirmektedir. Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi kurumunda biyolog olarak 2013 yılından beri görev yapmaktadır. Orta seviyede İngilizce bilmektedir.