



TC  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN  
SİPROFLOKSASİN DİRENÇLİ VE DUYARLI *ESCHERİCHİA*  
*COLI* SUŞLARINDA FOSFOMİSİN TROMETAMOL  
DUYARLILIĞI VE BU DUYARLILIĞIN İKİ FARKLI  
YÖNTEMLE İN VİTRO ARAŞTIRILMASI

Dr. Selda CANVER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Jülide Sedef GÖÇMEN

KIRIKKALE

2008

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: T76
Tasnif no: T7711/M/276

T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

MİKROBİYOLOJİ ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan "İdrar kültürlerinden izole edilen siprofloksasin dirençli ve duyarlı *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı ve bu duyarlılığın iki farklı yöntemle in vitro araştırılması" isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01.05.2008

Prof Dr Jülide Sedef GÖÇMEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Teoman Zafer APAN

Yrd. Doç. Dr. Altan AKSOY

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

A D Öğretim Üyesi

A D Öğretim Üyesi

Üye

Üye

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bizlerle yakından ilgilenen, her türlü konuda bana destek olan ve tez çalışmam sırasında sonsuz katkılarından dolayı başta değerli hocam Prof. Dr. Jülide Sedef GÖÇMEN olmak üzere, sevgili hocalarım Yrd. Doç. Dr. Teoman Zafer APAN, Yrd. Doç. Dr. Altan AKSOY ve Yrd. Doç. Dr. Latife İşeri'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Osman Çağlayan'a teşekkürlerimi sunarım.

İstatistiksel analizlerde ve yorumlanmasında yardım ve destekleri için Halk Sağlığı Anabilim dalı asistanı değerli arkadaşım Dr. Nuriye Ulu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme, sevgili eşim Dr. Burak Canver'e teşekkür ederim.

Dr. Selda Canver

## ÖZET

**CANVER S, İdrar kültürlerinden izole edilen siprofloksasin dirençli ve duyarlı *Escherichia Coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı ve bu duyarlılığın iki farklı yöntemle in vitro araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2008.**

**Amaç:** Çalışmamızda siprofloksasine karşı direnç oranı giderek artan üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığını belirlemeyi ve bu duyarlılığı belirlemede kullanılan iki farklı yöntemin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal Metod:** Bu çalışmada; Ocak 2007–Haziran2007 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına poliklinik ve servislerden gelen, üriner sistem enfeksiyonu ön tanısı almış hastaların idrar örneklerinden izole edilen 307 *E.coli* suşunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile siprofloksasin ve fosfomisin duyarlılığı belirlendi. Metot karşılaştırması amacıyla rastgele seçilen Siprofloksasin duyarlı ve dirençli 50'şer *E.coli* suşunda fosfomisin trometamol duyarlılığı ayrıca agar mikrodilüsyon yöntemi ile de çalışıldı.

**Sonuçlar:** Çalışılan 307 suşun 303 tanesi (%98.7) Fosfomisin trometamol'e, 196 tanesi (%63.8) siprofloksasin'e duyarlı bulundu. Rastgele seçilen Siprofloksasine dirençli 50 *E.coli* suşunda disk difüzyon yöntemiyle Fosfomisin trometamol duyarlılığı %100 olarak saptanırken agar mikrodilüsyon yöntemiyle bu oran %98 olarak tespit edilmiştir. Siprofloksasine duyarlı 50 *E.coli* suşunda ise duyarlılık her iki yöntemle de %94 olarak bulunmuştur. Fosfomisin trometamol duyarlılığı suşların siprofloksasin'e duyarlı olup olmamalarından etkilenmediği gibi bu duyarlılığı belirlemede disk difüzyon ve agar mikrodilüsyon metotları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.



## Abstract

**Canver S, "The Sensitivity to Fosfomycin Tromethamine of Ciprofloxacin Sensitive and/or Resistant *Escherichia Coli* Strains those Isolated from Urine Cultures, and Comparison of Disk Diffusion and Agar Microdilution Tests in Detection of Fosfomycin Tromethamine Sensitivity."** University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Doctorate Thesis, Kırıkkale 2008.**Aim:** To detect the sensitivity to fosfomycin tromethamine of *Escherichia coli* strains, the most common infective agent of urinary system, that develop resistant to ciprofloxacin with increasing trend and comparing the effectiveness of two different detection in-vitro methods of the sensitivity to fosfomycin tromethamine.**Material(s) and Method(s):** Three hundred and seven *E. coli* strains those isolated from urinary samples of patients with urinary infection, attempted to polyclinic and clinics of University of Kırıkkale, studied at microbiology laboratory of the same university hospital between January 2007 and June 2007. The sensitivity to fosfomycin tromethamine and ciprofloxacin *E. coli* strains was all studied by Kirby Bauer disk diffusion test. As well, the sensitivity to fosfomycin tromethamine of randomly selected 50 ciprofloxacin resistant and 50 sensitive *E. coli* strains by microdilution agar method. The results of two detection methods were compared subsequently.**Results:** Of these studied 307 *E. coli* strains, 303 (98.7%) strains were found to be sensitive to fosfomycin tromethamine, whereas 196 (63.8%) strains showed sensitivity to ciprofloxacin. The sensitivity to fosfomycin tromethamine of randomly selected 50 ciprofloxacin resistant *E. coli* strains was found to be 100% by disk diffusion method, and 98% by agar microdilution method. Likewise the sensitivity to fosfomycin tromethamine of randomly selected 50 ciprofloxacin sensitive *E. coli* strains was detected as 94% by both two methods. **Conclusion:** The sensitivity to fosfomycin tromethamine of *E. coli* strains was found to be regardless from ciprofloxacin sensitivity and/or resistance, in addition there is not any significant difference between the detection rate of disk diffusion and agar microdilution tests in detecting the sensitivity to fosfomycin tromethamine of *E. coli* strains.

## İÇİNDEKİLER:

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez ve Patoloji	5
2.1.4. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması	7
2.1.4.1. Akut Nonkomplike Sistit	8
2.1.4.2. Akut Nonkomplike Pyelonefrit	8
2.1.4.3. Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Erkeklerde İdrar Yolu Enfeksiyonu	9
2.1.4.4. Asemptomatik Bakteriüri	10
2.1.4.5. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonları	10
2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11

2.1.5.1. İdrarın mikroskopik ve mikrobiyolojik değeriendirilmesi	11
2.1.6. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi	14
2.1.6.1. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Antimikrobiyaller	15
2.1.6.1.2. Amoksisilin ve diğeri penisilinler	15
2.1.6.1.3. Trimetoprim ve Trimetoprim/Sulfametoksazol	16
2.1.6.1.4. Sefalaspriinler	16
2.1.6.1.5. Kinolonlar	16
2.1.6.1.5.1. Etki Mekanizması	17
2.1.6.1.5.2. Antimikrobiyal Aktivite	17
2.1.6.1.5.3. Direnç mekanizması	18
2.1.6.1.6. Üriinler Sistem Antiseptikleri	20
2.1.6.1.6.1. Nitrofurantoin	20
2.1.6.1.6.2. Methenamine	21
2.1.6.1.6.3. Fosfomisin Trometamin	21
2.2. <i>Escherichia Coli</i>	22
2.2.1. Görünüm ve Boyanma Özelli	22
2.2.2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri	22
2.2.3. Dirençlilik	24
2.2.4. Antijen Yapıları	24
2.2.5. Virulans Faktörleri	25
2.2.6. Hemolizinler	25
2.2.7. Yaptığı Hastalıklar	26

2.2.7.1. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	26
2.2.7.2. Diğer Doku Enfeksiyonları	27
GEREÇ ve YÖNTEM	28
BULGULAR	36
TARTIŞMA	46
SONUÇ ve ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53



## TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1-Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemine göre <i>E.coli</i> suşlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri	37
4.2. Poliklinik hastalarından izole edilen <i>E.coli</i> suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları	38
4.3. Servis hastalarından izole edilen <i>E.coli</i> suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları	39
4.4. Poliklinik ve servis hasta grupları arasında antibiyotik duyarlılık farklılıkları	40
4.5. Siprofloksasin dirençli <i>E.coli</i> suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları	41
4.6. Siprofloksasin duyarlı <i>E.coli</i> suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları	42
4.7. Siprofloksasin dirençli ve duyarlı <i>E.coli</i> suşları arasında antibiyotik duyarlılık farklılıkları	44
4.8 . Siprofloksasin dirençli ve duyarlı <i>E.coli</i> suşlarında Agar Mikrodilüsyon yöntemi ile Fosfomisin Duyarlılığı	45

## 1.GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Üriner sistem enfeksiyonu gelişiminde cinsiyet, gebelik, sonda kullanımı ve diyabet gibi konağa ait faktörlerin yanında üropatojen bakterilerin virülansı da önemli rol oynamaktadır (1). Hastane ve toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkeni olan bakteri *E.coli*'dir (2).

Antimikrobiyal direnç gittikçe artan ciddi bir problemdir. Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üropatojen *E.coli* suşlarında üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç artışı görülmektedir. Direnç nedeniyle tedaviye yanıt alınamaması reçete maliyetlerinde artışa, hastanede kalma süresinde uzamaya, sosyal maliyet, morbidite ve mortalitede artışın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (3).

Son zamanlarda yayınlanan bazı çalışmalarda üriner sistem enfeksiyonuna yol açan *E.coli* suşlarında florokinolonlara karşı direnç oranının arttığı bildirilmektedir (4-11). Bazı merkezlerde bu oran %25'in üzerinde bulunmuştur (4,12). Üriner sistem enfeksiyonlarında dünya çapında giderek artan kinolon direnci nedeniyle yeni antimikrobiyal ajanlar denenmektedir.

Fosfomisin, *Streptomyces* spp.den izole edilmiş, hücre duvarına etkili bir antibiyotiktir. Tüm antibiyotikler içinde en basit yapıya sahiptir. Gram (-) basiller Gram (+) koklardan daha duyarlıdır. Fosfomisin trometamol tuzu olarak bulunur. Trometamol tuzu çözünürlüğü yüksektir ve iyi absorbe edilir. Sistit tedavisinde genellikle tek doz olarak kullanılır (13). Tek doz tedavinin avantajları maliyetin daha düşük olması, tedaviye uyumun artması, yan etkinin azalması ve belki de bağırsak, üriner veya vajinal florada dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışını azaltmasıdır. Yüksek maliyetine rağmen son yıllarda *E.coli* suşlarının tetrasiklin, amoksisilin, kloramfenikol, trimetoprim sulfometoksazol ve kinolonlara karşı dirençli hale gelmesi nedeniyle fosfomisinin iyi bir alternatif olduğu bildirilmektedir (14).

Çalışmamızda siprofloksasine karşı direnç oranı giderek artan üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığını belirlemeyi ve bu duyarlılığı belirlemede kullanılan iki farklı yöntemin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Hipotezimiz; Disk difüzyon ve agar mikrodilüsyon yöntemleri ile üriner sistem enfeksiyonuna yol açan siprofloksasine dirençli ve duyarlı *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığının saptanmasında yöntemler arasında fark yoktur.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonları

Pyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunması, idrar yolu enfeksiyonu olarak adlandırılır (15). idrar yolu enfeksiyonu mesane gibi alt traktla sınırlandığında akut sistit olarak adlandırılırken, böbrek tutulumu gibi üst traktı ilgilendirdiğinde pyelonefrit olarak adlandırılır. idrar yolu enfeksiyonları insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır (16). Tanı ve tedavisinin oldukça basit olmasına karşın, günümüzde idrar yolu enfeksiyonlarına hatalı yaklaşımlar sıkça görülür (15).

#### 2.1.1. Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli*'dir. Özellikle seksüel aktif dönemdeki genç kadınlardan ikinci sıklıkta izole edilen bakteri *Staphylococcus saprophyticus*'tur (15). idrar yolu enfeksiyonlarının %95'den fazlası tek bir bakteri ile gelişmektedir. Ancak nazokomiyal enfeksiyonlarda pek çok mikroorganizma etken olabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarının çoğunda üropatojenik *E.coli* olarak bilinen belli birkaç *E.coli* O serotipi (1,2,4,6,7,8,16,18,75,150) rol oynar. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* ve diğer Gram negatif bakterilerin sıklığında artış olmasına rağmen , bu grupta da en sık *E.coli*'ye rastlanır. *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları genellikle vücut direncinin düştüğü durumlarda ortaya çıkar (17). Gerek kadınlarda gerekse erkeklerde distal üretra ve deriyi, kadınlarda vajinayı sıkça kolonize eden



*Staphylococcus epidermidis*, difteroid basiller, laktobasiller, *Gardrenella vajinalis* ve çeşitli anaeroblar idrar yolu enfeksiyonu etiolojisinde rol almaz.

Hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında *E.coli* %50 görülme oranı ile yine ilk sırayı alırken bunu, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* türleri, *P.aeruginosa*, *Providencia spp.*, *Enterococcus spp.*, *S.epidermidis* izler. Hastanede yatış süresi uzadıkça *E.coli* ve *Proteus spp.* gibi etkenlerin görülme sıklığı azalırken, *P.aeruginosa* ve *Serratia spp.* gibi mikroorganizmaların görülme sıklığı artar (17). Hastanede yatan kateterli hastalar arasında çapraz enfeksiyon olabilir. *Corynebacterium urealyticum* nazokomiyal patojen olarak önemlidir. Özellikle immünsupressif ve böbrek transplantlı hastalarda enfeksiyona yol açar. Antimikrobiyal tedavi almış kateterli hastalarda funguslar (özellikle *Candida spp.*) enfeksiyona yol açar. Adenoviruslar kemik iliği nakli olmuş kişilerde ve erkek çocuklarda hemorajik sistite neden olur (18).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kadınların yaklaşık %10-35'i yaşamlarının herhangi bir döneminde idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirmektedir (1). En yüksek İYE insidansı 20-40 yaş arası genç, cinsel yönden aktif kadınlarda görülür. Genç kadınların en az %20'si her yıl İYE atağı geçirmektedirler. Aynı yaş grubundaki erkeklerde komplike olmayan İYE insidansı %0,5'tir ve daha çok homoseksüel, sünnetsiz, veya Human immunodeficiency virus enfeksiyonu olan kişilerde görülür (5,6). Yaşlı kadınlarda bakteriüri prevalansı %10-15 oranındadır. Gebelikte asemptomatik bakteriüri sıklığı %2-5 kadardır. 1-50 yaş arası erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı %1'in altındadır. Yaş ilerledikçe prostat hipertrofisi ve prostat salgısının azalması ile paralel olarak bakteriüri prevalansı artar ve %4-10'a ulaşır (15).

### 2.1.3. Patogenez ve Patoloji

Bakteriler üriner sisteme hematojen, lenfatik ve asendan yolla ulaşabilir (15,18). Üriner sistem enfeksiyonlarının %99'u asendan yolla meydana gelmektedir (17). Özellikle *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri asendan yolla üriner sisteme ulaşır. Bu durum kadınlarda ve sonda uygulaması sırasında, neden daha fazla idrar yolu enfeksiyonu görüldüğünün mantıksal bir açıklamasıdır. Kadınlarda üretra daha kısadır, dolayısıyla seksüel aktivite ve üretral masaj sırasında perinedeki kolon florasıyla veya sadece miksiyon sırasındaki kontaminasyonla kolaylıkla enfeksiyon oluşabilir (15). Kontrasepsiyon için spermid kullanımı *E.coli* gibi üropatojenlerin artışına neden olarak normal vajinal florayı değiştirir ve diyafram kullanılması vajinadaki üropatojenlerin kolonizasyonunu artırır (21).

Postmenopozal kadınların %20'den fazlasında endojen flora ile idrar yolu enfeksiyonu gelişmektedir (22,23). Menopoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliği tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlar. Vajinal pH'nın değişmesi nedeniyle koliform ve diğer üropatojenler laktobasillerle yer değiştirirler (18).

Erkeklerde üretranın daha uzun olması ve prostat salgılarının koruyucu antibakteriyel etkileriyle efektif bariyer olarak rol oynamaları, bu yolla enfeksiyon gelişme riskini azaltmaktadır (15).

Hematojen yolla idrar yolu enfeksiyonu gelişimi klinikte seyrek olarak görülür. Bu yolla enfeksiyona yol açan birkaç patojen bakteri bulunmaktadır. Bunlar *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* ve *Mycobacterium tuberculosis* 'dir. Bu patojenler vücudun başka bir yerinde enfeksiyon oluşturduktan sonra sekonder olarak idrar yolu enfeksiyonu oluşturmaktadırlar (15).

Lenfatik yolla da enfeksiyon meydana gelebilir. Üreterler ile böbrekler arasında lenfatik bağlantı olmasından dolayı mesane basınç artışında lenfatik akımla mikroorganizmalar direkt böbreklere ulaşır. Sonuçta enfeksiyonun

asendan yolla oluşu önemlidir. İdrar yolu enfeksiyonunun patogeneğinde hem konağı, hem de bakteriye ait pek çok faktör rol oynamaktır (18,24).

Patogeneğinde rol oynayan faktörler :

#### Konak Faktörleri

- Yüksek idrar osmolalitesi
- İdrarda üre ve organik asit düzeyinin artışı
- Düşük idrar pH'sı
- Tamm-Horsfall proteini
- Üromukoidler
- İdrarda artmış glikoz miktarı
- Çok dilüe idrar
- Prostatik antibakteriyel faktör
- Vajina normal florası
- Vajinada gram negatif enterik çomak kolonizasyonu
- Mesane müsin tabakası
- İdrar akımı
- Üreterin peristaltik hareketleri
- Vezikoüreteral valv
- Lokal kompleman aktivitesi
- Lokal IgA-IgG antikor yanıtı
- Anti-aderan antikorlar
- T lenfosit aktivitesinde artış
- P 1 kan grubu

## Bakteriyel Faktörler

### *Escherichia coli* virulans faktörleri

- *E.coli* antijenleri (O,K,H)
- Üroepitelyal hücrelere aderans
  - Tip 1 fimbria –D-mannoz reseptörleri (mannoza duyarlı)

- P fimbria- Gal oc 1-4 Gal reseptörleri (mannoza dirençli)

- S fimbria-Sialik oc 2-3 Galaktoz reseptörleri (mannoza dirençli)

- Bakteriyel K kapsüler polisakkarid
- Serumun bakterisid etkisine direnç
- Hemolizin oluşturma
- Aerobaktin oluşturma
- Olası diğer faktörler

-İdrarda bakteri çoğalma zamanı

-Bakteriyel üreteroplejik faktör (BUF)

-Kolis V oluşturma Salisin fermentasyonu (15).

### **2.1.4. idrar Yolu Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması**

İdrar yolu enfeksiyonları akut nonkomplike sistit (kadınlarda), akut nonkomplike pyelonefrit, komplike İYE ve erkeklerdeki İYE, asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan İYE olarak beş gruba ayrılmaktadır (15).



### 2.1.4.1. Akut Nonkomplike Sistit :

Akut nonkomplike sistit, en sık karşılaşılan klinik formdur (25). Bu olguların %80'den fazlasında sorumlu patojen *E.coli*'dir. Özellikle cinsel yönden aktif dönemde olmak üzere %5-15 oranı ile *Staphylococcus saprophyticus* ikinci sıklıkta görülen etkindir. Ender olarak *Klebsiella* türleri ve diğer bağırsak bakterileri de etken olabilir (26).

Genç kadınlarda basit sistitte semptomlar ani başlangıç göstermektedir. Bakterinin alt üriner sisteme yaptığı irritasyon nedeni ile ağrılı ve sık idrar yapma şikayeti vardır. Hasta az miktarda idrar yapar. Mukozadaki infiltrasyonun şiddetine göre sistitli kadınlarda bazen (yaklaşık %40'ında ) hematüri olabilir. Ateş genellikle yoktur (17). Bu hastaların yaklaşık %70'inde enfeksiyon, mesane veya üretra mukozasının üst tabakaları ile sınırlıdır. Geri kalan %30'unda gizli bir böbrek enfeksiyonu da söz konusudur. Semptomları en az 7 günden uzun süre devam eden veya yakında geçirilmiş bir idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan ve sosyoekonomik düzeyi düşük hastalarda pyelonefrit riski yüksektir (15).

Akut, komplike olmayan sistitte kabul edilen tedavi süresi 3 gündür. Hasta diyabetik ise, semptomların süresi 7 günden uzunsa, yakın geçmişte idrar yolu enfeksiyonu hikayesi varsa, kontrasepsiyon için diyafram kullanıyorsa, hasta gebe ise veya 65 yaşın üzerinde ise tedavi süresi 7 gün olmalıdır (15,17).

### 2.1.4.2. Akut Nonkomplike Pyelonefrit :

Böbrek parankiminin bakteriyel enfeksiyonudur. Titreme, ateş (39°-40°C), böğür, karın veya bel ağrısı ve kostovertebral açıda duyarlılık vardır. Bu bulgulara akut sistit semptomları eşlik edebilir. Ateş ve böğür ağrısı pyelonefrit göstergesi olan, diğer bir yaklaşımla alt-üst idrar yolu enfeksiyonlarının ayırımında yardımcı iki önemli bulgudur. Sistitten farklı

olarak lökositoz, sedimentasyon yüksekliđi ve CRP pozitifliđi saptanır. Akut nonkomplike pyelonefrit hafif seyirli olabileceği gibi, Gram negatif bir sepsisin tüm belirtilerini gösterebilir (15).

Ampirik antibiyotik seçimi gram preparatına dayandırılmalıdır. Akut pyelonefritte tedavi süresi en az 14 gün olmalıdır (15,17).

### **2.1.4.3. Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Erkeklerde İdrar Yolu Enfeksiyonu**

Erkeklerdeki idrar yolu enfeksiyonuna hemen daima böbreğin bakteriyel invazyonunun yanı sıra ürolojik sorunlar ve / veya ümmüsupresyon da eşlik eder (15). Sağlıklı 15-50 yaş arası erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu nadiren görülür. Adolesan ve yetişkin erkeklerdeki pyelonefritte her zaman zemin hazırlayan bir faktör vardır. Bu grupta en sık etken *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* türleridir. Yaşlı erkeklerde sıklıkla *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Enterococcus spp.* etkindir (18,27).

Her iki cins ve tüm yaş gruplarında sonda, rezidüel idrar, obstrüktif üropati, taş, veziko-üreteral reflü, azotemi, böbrek transplantasyonu, ürolojik endoskopi, immüsupresyon ve yakın geçmişte antibiyotik kullanımı idrar yolu enfeksiyonunu komplike hale getirir (15).

Altta yatan patolojiye göre etkenler farklıdır. Bundan dolayı tedavi kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre yapılmalıdır. Neden olan patolojik anatomik bozukluk düzelmedikçe bu enfeksiyonların tekrarı kaçınılmazdır (17).

#### 2.1.4.4. Asemptomatik Bakteriüri

Bakteriüri, üretral veya vajinal mikroorganizmalarla kontamine olmamış mesane idrarında herhangi bir sayıda mikroorganizma olmasıdır. Kontaminasyon ile enfeksiyonu ayır etmek amacıyla anlamlı bakteriüri tanımı ortaya konulmuştur. Miksiyon sonrası elde edilen idrarda  $\geq 10^5$  cfu/mL bakteri bulunması anlamlı bakteriüri olarak kabul edilir.

Üriner sisteme ait lokal veya sistemik herhangi bir semptomu olmayan bir kişide 24 saat ara ile alınan iki orta akım idrar kültüründe en az  $10^5$  cfu/ml üreme olması asemptomatik bakteriüri olarak tanımlanır (28).

Diyabetli olgular ve yaşlılarda asemptomatik bakteriüri tedavisinin kayda değer bir yarar sağlamadığı görülmüştür. Gebelerde, ürolojik girişimlerden önce, bir haftadan daha kısa süre uygulanan kateterlerin çekilmesinden sonra, vezikoüretral reflüsü olan kız çocuklarında ve strüvit taşlı hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavisi önerilmektedir (17).

#### 2.1.4.5. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonları

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları antimikrobik tedavinin sonlandırılmasından sonraki iki hafta içinde ve bir önceki ataktan sorumlu bakteriye bağlı olarak ortaya çıkarsa relaps (nüks) ; ilk altı ay içinde ve yeni bir bakteriye bağlı olarak ortaya çıkarsa re-enfeksiyon olarak adlandırılır (15,25). Relaps, çoğu kez renal tutulumu veya kronik prostatiti ya da komplike eden bir faktörün eşlik ettiğini düşündürür (15). Akut sistit geçiren kadınların yaklaşık %20 'sinde enfeksiyon tekrarlamaktadır (25).

Genç kadınlarda ; cinsel aktivite, spermisit kullanımı, ilk idrar yolu enfeksiyonunun erken yaşta geçirilmesi, annede İYE geçirme öyküsü sık karşılaşılan risk faktörleri olarak belirtilmektedir (23).



Çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları en çok üriner staz, obstrüksiyon, vezikoüretal reflü ve diğer malformasyonlar sonucu görülmektedir (24).

Erkek hastalar arasında ise yaş en belirgin risk faktörü olarak belirtilmiş olup mesaneye ait girişimler, daha önce idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş olma öyküsü, ürogenital sistemde herhangi bir patoloji varlığı hastalık gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdendir (25).

### **2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında yalnızca idrar sedimentinde pyüri saptanması yeterli değildir. Tanıda anamnez, fizik muayene ve idrar kültürü gözardı edilmemelidir.

Bir hastaya idrar yolu enfeksiyonu tanısı koyabilmek için üç parametreye ihtiyaç vardır :

1. İdrar yolu enfeksiyonuna ait klinik belirti ve bulgular
2. İdrar yolunun bakteriyel invazyonuna karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt (nötropenik hastalar dışında).
3. İdrar kültüründe bakteri saptanması (15,18,22).

#### **2.1.5.1. İdrarın mikroskopik ve mikrobiyolojik değerlendirilmesi**

İdrar yolu enfeksiyonlarının tanısı amacıyla idrarın mikrobiyolojik incelenmesi temel ilke olmakla beraber klinik mikrobiyoloji laboratuvarında idrarın makroskopik, mikroskopik ve mikrobiyolojik incelemelerinin tam olarak yapılması gereklidir (29).

İdrar yolları enfeksiyonlarında idrarın makroskopik görünümü çoğunlukla bulanık, nadiren kanlı ve bazen duru görünümündedir. İdrar



bulanıklığı piyüri dışında üratların çökmesi ve fosfatların çökmesi sonucunda da olabilir (29).

### **Mikroskopi :**

**Lökositler :** İdrar örneği, 2000 devir/dakika, 5 dakika santrifüj edilerek, sediment büyük büyütme (x40) ile incelendiğinde ; her sahada 5-10 'dan fazla lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır. Bu yöntemin standardizasyonu oldukça güçtür. En iyi ve standart yöntem, taze santrifüj edilmemiş idrarda kamarada lökosit sayımıdır. Milimetreküpte 10 veya daha fazla lökosit piyüriyi gösterir. Benzer bir yöntem de taze santrifüj edilmemiş idrarın lam lamel arası incelenmesidir. Her sahada en az bir lökosit görülmesi piyüri karşılığıdır (15).

**Eritrositler :** Kadında postmenstrüel dönemde alınan orta akım idrarında birkaç eritrosit bulunması normal sayılsa da erkekte tek eritrositin görülmesi patolojiktir (15).

**Epitelyum hücreleri :** İdrar mikroskopisinde epitel hücrelerinin görülmesinin enfeksiyon tanısı bakımından önemi yoktur. Bol yassı epitelyum kadınlarda daha çok vajinal karışımlardan kaynaklanır (29).

**Bakteriler :** Santrifüj edilmiş idrarda piyüri ile birlikte bakterilerin görülmesi onların hastalık etkeni olabilecekleri anlamını taşır. Santrifüj edilmemiş idrardan yapılan ve Gram ile boyanan preparatların incelenmesinde her mikroskop alanında ortalama en az bir bakterinin görülmesi anlamlı bakteriüri olarak değerlendirilir (29).

**Maya hücreleri :** Özellikle bağışıklık yetmezliği olan kimselerde idrar mikroskopisinde piyüri, bazen piyürisiz ve doğrudan hastalık etkenleri olarak maya hücreleri görülebilir (29).

**Protozoonlar ve helmint yumurtaları :** İdrar mikroskopisinde *Trichomonas vaginalis* görülmesi durumunda, vajinadan bulaşmadığına

emin olunduktan sonra idrar yolu enfeksiyonu etkeni sayılması gerekir. Mikroskopide *Shistosoma* yumurtalarının görülmesi önemlidir. *Enterobius* ve diğer helmint yumurtaları çoğu kez dışkıdan bulaşmış olarak görülür (29).

### İdrar Kültürü

İdrar yolu enfeksiyonunun kesin tanısı idrar kültürü ile konur. Kültür için idrar örneği; orta akım idrarı, kateter ve suprapubik aspirasyon ile alınabilir. Pratikte en çok kullanılan orta akım idrar örneğidir (17).

Kültür sonuçları klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Semptomatik hastalarda mililitrede  $10^5$  cfu/ml bakteri ya da daha fazla sayıda üremenin olması %95 olasılıkla idrar yolu enfeksiyonunu gösterir (29). İdrar yolu enfeksiyonu semptomları ve pyürisi olan bir hastadan elde edilmiş orta akım idrarının mililitresinde saf kültür halinde  $10^3$  cfu/ml düzeyinde üreyen *E.coli* veya *S.saprophyticus* kolonisi bile artık idrar yolu enfeksiyonu göstergesi olarak kabul edilmektedir (15).

Klinik semptomlarla birlikte idrar mikroskopisinde anlamlı sayıda lökosit ve bakteri görülmesi halinde yapılan ekimlerde bakteri sayısı anlamlı sınırın altında (koliformlar için  $<10^2$  cfu/ml, diğerleri için ise  $<10^5$  cfu/ml) ise ;

- 1- Antibiyotik kullanmaktadır ve etken baskılanmıştır.
- 2- Akut üretral sendrom sözkonusudur. *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* üretritleri de aynı şekilde sonuç verir.
- 3- Enterobacteriaceae dışında bir etken söz konusu olabilir.
- 4-Hasta bol sıvı içmekte olup hidrasyondan dolayı idrar dilüedir ve bakteri sayısı düşük çıkabilir (30).

İdrar kültüründe bakteri saptanması ile ilgili görüşler şu şekildedir.

- 1- Semptomlu kadınlarda koliform bakteriler sözkonusu ise orta akım idrarında  $10^2$  cfu/ml, diğer bakteriler için  $10^5$ cfu/ml bakteri saptanması.

2- Semptomlu erkeklerde orta akım idrarında  $10^3$ cfu/ml sayılarındaki bakteriler idrar yolu enfeksiyonu için anlamlıdır.

3- Semptomlu kadın ya da erkeklerde suprapubik aspirasyon ile alınan idrarda her bakteri anlamlıdır.

4-Sürekli sonda kullananlarda  $10^2$ cfu/ml bakteri İYE için anlamlıdır.

5- Semptomsuz erkeklerde idrar kesesinde en az 4 saat beklemiş orta akım idrarında  $10^4$ cfu/ml, kadınlarda  $10^5$ cfu/ml bakteri sayıları anlamlıdır.

6- Çocuklardaki idrar yolu enfeksiyonlarında bakteri sayıları erişkinlerdekine göre daha az bulunur.

7- Yakınmasız kimselerden alınan orta akım idrarında iki türden çok bakteri saptandığında sayı  $10^5$ cfu/ml olsa bile genellikle İYE yoktur. Bakteriler kontaminanttır (29).

### **2.1.6. idrar Yolu Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi**

Uygun antimikrobiyal tedavi için hastanın durumunun (semptomatik veya asemptomatik ), üriner sistemin durumunun (komplike, komplike olmayan ), enfeksiyon paterninin (izole, rekürren, çözümlenmemiş ) ve enfeksiyon sahasının (sistit, piyelonefrit ), tedavi süresinin, antibiyotik ajanın etki spektrumunun, direnç paterninin, yan etkilerin ve farmakokinetik özelliklerin bilinmesi gerekmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisindeki ideal antimikrobiyal ajanlar primer olarak üriner yolla atılmalı ve üriner ilaç seviyeleri yüksek olmalıdır. Bunlara ilaveten bağırsak ve perine florasını bozmamalı, kadın hastalarda vajinal konsantrasyonları ile erkeklerde prostat doku konsantrasyonları yüksek olmalıdır (31).

Anaerob flora üzerine çok az etkisi olan, fakat dışkı ve vajinal florada aerob Gram negatif basilleri eradike eden antibiyotikler komplike olmayan



idrar yolu enfeksiyonlarının uzun süreli şifasını sağlamada muhtemelen en uygun antibiyotiklerdir. Örnek olarak trimetoprim/sulfametoksazol, trimetoprim ve florokinolonlar gösterilebilir. Bu antibiyotikler vajinal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonlara ulaşmakta, fakat laktobasiller gibi anaerob ve mikroaerofil normal vajina florasını çok az etkilemektedirler. Ayrıca bu antibiyotikler etken *E.coli* suşunu vajina ve dışkı rezervuarından eradike ederek, bu alanlardan reenfeksiyon olasılığını hızla azaltmaktadırlar (17).

### **2.1.6.1. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Antimikrobiyaller**

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde en fazla kullanılan antimikrobiyaller amoksisilin, trimetoprim/ sulfametoksazol, aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlardır (32).

#### **2.1.6.1.2. Amoksisilin ve diğer penisilinler :**

Aminopenisilinler, amoksisilin ve ampisilin idrardan hızla ekskrete edilir ve yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşır (33-35). Aynı dozda verildiğinde amoksisilin pik serum ve idrar konsantrasyonu ampisiline göre daha fazladır (35). 1970'lerde ampisilin akut sistitin tedavisinde sıklıkla kullanılırdı. Ancak artan in vitro direnç, düşük etkinlik ve yan etki profilinin daha yüksek olması nedeniyle toplumdan kazanılmış nonkomplike üriner sistem enfeksiyonlarında beta laktamlar artık önerilmemektedir. Gebelikte idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde ampisilin veya amoksisilin hala iyi bir seçenektir (36).

Amoksisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklerin akut sistit tedavisinde 7 gün kullanımları endikedir. Bu ilaçlar gebelerde idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde ve B grubu streptokoklar gibi gram pozitif bakteriler enfeksiyona



sebebe olduğunda, duyarlılık durumları göz önünde bulundurularak seçilmelidir (31).

Amoksisilin klavulanik asit, idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmıştır, fakat yüksek sıklıkta gastrointestinal yan etkiye sahiptir. Amoksisiline dirençli *E.coli* suşlarının neden olduğu idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde etkilidir (37).

#### **2.1.6.1.3. Trimetoprim ve Trimetoprim/Sulfametoksazol :**

Üç günlük tedavi rejiminde kotrimoksazol, bu ajanı tolere edebilen ve bu ajana karşı direncin düşük olduğu bölgelerde basit sistitli hastaların tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Trimetoprim, kotrimoksazole benzer şifa hızına ve ayrıca daha az yan etkiye sahiptir. Bu nedenle üç günlük tedavi rejiminde kotrimoksazol gibi ideal olan bir seçenektir (37,38).

#### **2.1.6.1.4. Sefalosporinler :**

Oral sefalosporinler olan sefalekssin, sefuroksim aksetil ve sefiksim idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilir. Bu ilaçlar İYE tedavisinde ikinci sırada tercih edilecek ilaçlar içerisinde yer almakta olup gebelikte tercih edilebilirler (39).

#### **2.1.6.1.5. Kinolonlar :**

Bu grubun ilk üyesi 1962 yılında antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılması esnasında elde edilen ara üründen üretilen nalidiksik asittir (26,27). Yıllar içinde nalidiksik asit kimyasal yapısındaki modifikasyonlarla oksolinik asit ve sinoksın gibi yeni türevler sentezlenmiş ancak bu ilk kuşak kinolonların klinik uygulaması genellikle idrar yolu enfeksiyonlarıyla kısıtlı kalmıştır. Daha sonra 1980'li yıllarda florlanmış kinolonlar denilen yeni

kinolon türevleri klinik kullanıma girmiş ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar, nalidiksik asite benzer şekilde bakterisidal, oral alındığında iyi absorbe olan, kullanımı kolay ilaçlardır. Nalidiksik asitten farklı olarak invitro daha etkin, daha geniş antibakteriyel etki spektrumuna, daha üstün farmakokinetik özelliklere sahip olup, dirençli bakteri gelişimine de daha az sebep olmaktadırlar (42).

#### **2.1.6.1.5.1. Etki Mekanizması**

Kinolonlar bakterisidal etkili antibiyotikler olup, etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Kinolonların bakteri hücresindeki temel hedefleri DNA-giraz (topoizomeraz II) (43,44).

Bakteri hücresinin ikiye bölünmesi sırasında bakterinin kromozomal DNA'sı da replike olmaktadır. Bir bakteri hücresinin DNA'sı açılarak uzatıldığında yaklaşık bir milimetre boyunda bir moleküldür. Bakteri hücresinin yaklaşık üç mikrometre olduğu düşünülürse, bakteri kendinden üçyüz kez büyük bir molekülü hücre içine sığdırmak zorundadır. DNA giraz enzimi kromozomal çift sarmallı bakteri DNA'sında reversibl kesme ve tekrar bağlanma fonksiyonu ile DNA'da negatif kıvrımlara neden olur ve DNA molekülünün boyunu küçülterek hücre içine sığdırır. Bu olaya süper kıvrılma 'supercoiling' adı verilir. İşte kinolonlar bakteri hücresi ile karşılaştıklarında DNA giraz enzimine bağlanırlar ve enzim fonksiyonlarını inhibe ederler. Bunun sonucunda da DNA'nın negatif yöndeki süpercoilingi engellenir ve bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürler (42,45,46).

#### **2.1.6.1.5.2. Antimikrobiyal Aktivite :**

Kinolonların antimikrobiyal etki alanı kuşaklar arasında ve bazılarında bireysel farklar göstermektedir.

Nalidiksik asit ve diğer birinci kuşak kinolonlar diğerlerine göre daha dar etki alanına sahiptir. Bu kuşak kinolonlar *Enterobacteriaceae* üyelerine etkili olmakla birlikte *P. aeruginosa*'ya, anaeroblara ve Gram pozitif bakterilere etkili değildirler.

İkinci kuşak kinolonlardan birinci alt grupta bulunan lomefloksasin, norfloksasin ve enoksasin *Enterobacteriaceae* yanında *P. aeruginosa*'ya da etkilidirler. Serum düzeyleri düşük olduğu için genellikle üriner enfeksiyon tedavisinde kullanılırlar. Norfloksasinin *S. aureus*'a bir miktar etkinliği vardır.

İkinci kuşak kinolonların ikinci alt grubunda bulunan ofloksasin ve siprofloksasin *Enterobacteriaceae* yanında *P. aeruginosa*'ya, *Acinetobacter*'e de etkilidir. Ayrıca bu iki ilaç *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureoplasma spp.* gibi atipik bakterilere de etkilidir. Florokinolonların *Haemophilus* türleri, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* türlerine etkinlikleri oldukça iyidir (42).

Üçüncü kuşak (levofloksasin, sparfloksasin ve grapofloksasin) pnömokoklar da dahil streptokoklara etkilidir. Aynı zamanda ikinci kuşağa benzer şekilde *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, atipik bakterilere, *M. tuberculosis*'e ve metisiline duyarlı *S. aureus*'a etkilidir.

Dördüncü kuşak kinolonlar hem siprofloksasine benzer bir Gram negatif etkinliğe hem de anaerob etkinliğe sahiptir (47,48).

#### 2.1.6.1.5.3. Direnç mekanizması :

Kinolonlara direnç, kullanıma girdikleri 1980'li yıllardan beri belirgin şekilde artmaktadır. Direnç, kinolonların farklı hasta gruplarında yaygın olarak kullanımına bağlıdır (49). Kinolon direnci DNA giraz ve topoizomeraz IV gibi hedef enzimlerdeki değişikliklere bağlı olabileceği gibi dış membran değişiklikleri ve/veya antibiyotiğin aktif olarak dışarıya pompalanması yoluyla bileşiğin hücre içi yoğunluğunun düşürülmesiyle de gelişebilmektedir (41).



Kinolonlara karşı oluşan direnç kromozomal kaynaklı olup önceden bildirilen plazmid kaynaklı dirençler doğrulanmamıştır (50,51).

Tüm bakteri türlerinde kinolonlara karşı esas direnç mekanizması giraz enzimidaki mutasyonlardır (GyrA, GyrB). DNA giraz enzimi dört altbirimden oluşmuş olup, kinolonların asıl hedefi A alt birimidir. Bu altbirimi kodlayan *gyrA* geni mutasyonları tüm bakterilerde, tüm kinolonlara karşı yüksek direnç oluşumundan sorumludur. *gyrB* geni mutasyonları ile de özellikle *P.aeruginosa* ve *E.coli*'de kinolon direnci gösterilmiştir, ancak bu direnç tüm kinolonlara karşı olmayabilir (37).

Permeabilite mutantları yalnızca Gram olumsuz bakterilerde gözlenmiş olup, dış membran porinlerinde oluşan değişiklikler sonucu florokinolonlara karşı artmış minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanır. Bu tip direnç florokinolonların yanı sıra beta laktamlar, tetrasiklinler, ve kloramfenikol gibi diğer ilaçlar için de geçerlidir (51).

Son yıllarda florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir. Bakterilerdeki pompa sistemleri, substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olur. Kinolon grubu antibiyotiklerin atılımı ile ilgili pompalar *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S.maltophilia*, *S.aureus*, *S.pneumoniae* gibi insan sağlığı yönünden önemli birçok türde bulunmaktadır. Pompa sistemlerinin indüklenmesi ile sadece florokinolonlara değil, pompanın substratları olan beta laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklinler, trimetoprim gibi farklı antibiyotiklere karşı çoğul direnç görülmektedir (52,53).

Kinolon direnci için risk faktörleri olarak önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, altta yatan hastalığı olmak, bakterinin genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi sayılabilir.

İlk florokinolonların çoğu benzer mutasyonlardan birlikte etkilenmektedirler. Bu nedenle bu tip bir kinolona dirençli izolatta benzer nitelikteki bir başka kinolona çapraz direnç görülmektedir. Siprofloksasin ve



ofloksasin veya levofloksasin arasındaki direnç bu tip dirence örnek olarak verilebilir.

Yeni florokinolonların özellikle de C8 metoksi türevlerinin geliştirilmesi ile yeni bir kinolon direnç paterni ortaya çıkmıştır. Özellikle Gram pozitif bakterilerde gözlenen bu durum dikotom (ayrık) direnç olarak tanımlanmaktadır. Dikotom dirençte iki kinolonun direnç gelişim paterni dallanan bir ağaca benzemekte, oluşan mutasyonlar ajanlardan birini etkilerken diğerini eşit derecede etkilememektedir. Dikotom direncin olası nedenleri arasında ilacın hücredeki primer hedefinin değişik olması, hem DNA giraz, hem topoizomerez IV'e eşit derecede bağlanması, hücredeki letal etkinin fazla olması sayılabilir (54,55).

#### **2.1.6.1.6. Üriner Sistem Antiseptikleri**

Bu ilaçlar genel bir kural olarak vücutta fazla inaktive edilmeyen, böbreklerden çabuk itrah edilen ilaçlardır. İdrardaki konsantrasyonları plazmadakinden çok daha yüksektir. Belirli bir dozda verildiğinde vücut sıvılarında yeterli bir antibakteriyel etkinlik oluşturmazken, idrarda güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterirler. Bu nedenle sadece üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar (56,57).

Nitrofurantol DNA ve RNA sentezinde yer alan bakteriyel enzimleri, karbonhidrat metabolizması ile ilgili diğer metabolik enzim proteinlerini inhibe ederek etki gösterirler (58).

##### **2.1.6.1.6.1. Nitrofurantoin**

Bir furan türevidir. Nitrofurantoin, furazolidon, nitrofurazon furan türevidir fakat bunlardan sadece nitrofurantoin üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır (56,57).

Nitrofurantoin *E.coli* ve enterokokların birçok suşuna karşı etkilidir (58,59).

Mutad dozları ile idrarda oluşturduğu konsantrasyon 200µg/ml dolayındadır. Bu konsantrasyonda, duyarlı bakteriler üzerine bakterisid etki yapar ; birçok bakteri türü için MİK değeri 32 µg/ml veya daha düşüktür. Antibakteriyel aktivite asidik ortamda daha yüksektir (56).

#### 2.1.6.1.6.2. Methenamine

Amonyak ve formaldehitin kondensasyon ürünüdür. Asit ortamda formaldehite hidrolize olur. Ayrışmaksızın antibakteriyel etki gösteremez. Vücutta değişikliğe uğramadan böbrekler yoluyla atılır (56). İdrardaki antimikrobiyal aktivite formaldehitin idrar konsantrasyonu ile uyumludur. Formaldehit, proteinleri ve nükleik asitleri nonspesifik olarak denatüre eder. Geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir. Mikrobiyal direnç tanımlanmamıştır (60).

#### 2.1.6.1.6.3. Fosfomisin Trometamin

Fosfomisin trometamin bir fosfonik asit bileşiğidir ve üriner sistem patojenlerinin çoğuna karşı etkilidir. *E. coli* ve *Citrobacter spp.* suşlarının %90 'dan fazlasına, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *K.oxytoca*, *P.mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Koagülaz negatif stafilokoklar* ve *Enterococcus spp.* suşlarının %70'den daha fazlasına karşı etkilidir. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* suşları daha dirençlidir (60).

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olur. Peptidoglikan sentezinin ilk basamağını kataliz eden, sitoplazmik bir enzim olan pirüvil transferazı inhibe eder (61).

Fosfomisinin trometamolün oral biyoyararlanımı %34 ile %41 arasındadır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 5.7 saattir. Esas olarak değişmeden böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bir kez oral 3 gr alımı takiben tepe idrar konsantrasyonu 4 saatte oluşur ve 24-48 saat süre ile yüksek seviyede kalır (128mg/L). Bu doz üriner sistem patojenlerini inhibe etmek için yeterlidir. Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarında etkili bulunmuştur (60).

## **2.2. *Escherichia Coli***

Bu bakteri 1885 yılında Theodor Escherich tarafından ishalleri süt çocuklarının dışkılarından elde edilmiştir (62). *E. Coli*, *Escherichia* ailesi içinde en önemli tür ve insan için önemli bir fırsatçı patojendir (63).

### **2.2.1. Görünüm ve Boyanma Özellikleri**

*E.coli* yaklaşık olarak 2-6 mikrometre boyunda ve 1-1.5 mikrometre eninde, düz, uçları yuvarlak çomakçık şeklinde bir bakteridir.

Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanırlar ve Gram olumsuzdurlar. Etraflarında kapsül maddeleri bulunmakla beraber organizmada bağırsak dışındaki yerlerden soyutlanan kökenlerin çoğunda kapsül ya da mikrokapsül bulunur (64).

### **2.2.2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri**

*E.coli* fakültatif anaerob olup buyyon ve jeloz gibi genel besiyerlerinde ortalama pH 7.2'de kolayca ürer. Optimal üreme ısısı 37°C olmakla birlikte



15-45 derecelerde üreyebilirler. Özellikle 44°C'de üreyebilmeleri benzer bazı bakterilerden (*Enterobacter spp.* ve *Serratia spp.*) ayırt edici bir özelliktir (64).

Buyyonda homojen bulanıklık yaparlar. Jelozda hafif kabarık, yuvarlak, düzgün 1-2 mm çapında parlak S tipi koloniler yaparlar. Bazı kökenlerin kolonileri hafif mukoid (M) koloniler şeklindedir. R tipi koloniler de oluşabilir. Jelatine kolonileri küçük, saydam sonradan beyaz kesiftir. Jelatini ve koagüle serumu eritmezler. Bazı kökenler ve özellikle idrar yolu enfeksiyonlarından soyutlananlar kanlı jelözde hemoliz yapabilirler (64).

*E.coli* birçok şekeri asit ve gaz meydana getirerek parçalar. Laktoza olan etkileri bu şekere etki etmeyen diğer enterik bakterilerden, özellikle *Salmonella* ve *Shigella* türlerinden ayırt edici bir özelliktir. Bu nedenle pratikte *E.coli*'nin dışkıda birlikte bulunduğu laktoz negatif bakterilerden ayırt edilmesinde içinde laktoz ve bir ayraç bulunan çeşitli besiyerleri kullanılır. Eosin Metylen Blue (EMB) besiyeri bunlardan en çok kullanılanlardan biri olup içinde laktoz ve eosin metilen mavisi vardır. *E. coli* bakterileri bu besiyerinde laktozu parçalayıp asit oluşturduklarından kolonileri mavi siyah parlaklık verirken, laktozu parçalamayan bakterilerin kolonileri renksizdir. Bazı koli kökenleri laktozu geç (48 saatten sonra ) parçalar. Çok az köken laktoza hiç etki etmez (64).

*E.coli* bakterileri glikoz, maltoz, mannitol, ksiloz, ramnoz, arabinoz, sorbitol, trehaloz ve gliserolü asit ve gaz yaparak parçalarlar. Sukroz, salisin, dülsitol ve rafinoz üzerine etkileri değişken olup adonitol, inozitolü nadiren fermente ederler, nişastadan asla gaz oluşturmazlar (64).

*E.coli* bakterileri triptofandan indol yaparlar. Metil kırmızısı testi pozitif, Voges-Proskauer testi negatiftir. Simon'un sitratlı besiyerinde üremezler. Bazı kökenleri dışında üreyi parçalamazlar. Genellikle hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) yapmazlarsa da sisteinli besiyerlerinde az miktarda H<sub>2</sub>S yaptıkları saptanmıştır. Hemen tümünde potasyum siyanat (KCN) testi negatiftir (50).



### 2.2.3. Dirençlilik

*E.coli* oldukça dirençli bir bakteridir. 60°C ısıda 30 dakika, oda ısısında uzun süre canlı kalabilir. Soğuğa karşı dirençli, dezenfektanlara karşı duyarlıdır. *E. coli* benzilpenisilin, fenoksimetil penisilin, metisilin, oksasilin, ve eritromisin dışında birçok antibiyotiğe duyarlı olmakla beraber *E.Coli* kökenlerinin çoğu bakteriden bakteriye kolayca geçebilen direnç plazmidleri taşıdıklarından bugün dışkıdan izole edilen *E.coli*'lerin bir kısmı ve özellikle hastane ortamından izole edilen kökenlerin önemli bir bölümü ampisilin, sefalotin streptomisin, tetrasiklinler, sülfonamid, bir bölümü de kloramfenikol, kanamisin, trimetoprim direnç kazanmışlardır (64).

### 2.2.4. Antijen Yapıları

Bütün enterik bakterilerde olduğu gibi *E.coli*'nin de karmaşık, ancak iyi bir antijen yapısı ve değişik antijen tipleri vardır. Genel olarak bu çeşit bakterilerde bulunan O somatik ve H kirpik antijenlerinden başka bir kapsül antijeni kompleksi de bulunur (64).

O Antijeni somatik antijendir. Isıya ve alkole dirençli, formole duyarlıdır. Şimdiye kadar birbirinden ayrı 171 O antijeni bulunmuş olmakla beraber bunlardan en çok rastlanılanı 25 kadardır. *E.coli* O antijenleriyle *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ve *Providencia* cinsi bakterilerin O antijenleri arasında birçok karışıklıklara yol açabilen sayısız çapraz reaksiyonlar vardır (64).

H antijeni kirpik antijenidir. Hareketli kökenlerde bulunur. Protein yapısında olup termolabildir. 100 °C'de ısıtılmaya, alkole, proteolitik enzimlere duyarlı, formole dirençlidir. Şimdiye kadar 56 adet H antijeni bulunmuş olmakla beraber identifikasyonda ancak 20 kadarı kullanılmaktadır (64).

K antijeni kapsül antijenidir. Polisakkarit yapısındadır. Isıya dayanıklıdır. Bu antijenleri bulunduran *E.coli* bakterileri O antiserumları ile aglütine olmazlar. Bilinen yaklaşık 80 çeşit K antijeni mevcuttur (64).

Mannoz rezistan (MR) fimbriaları bulunduran *E.coli* bakterilerinde özel fimbria antijenleri de bulunur (64).

### 2.2.5. Virulans Faktörleri

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneği olup, mikroorganizmanın patojenlik derecesini gösterir.

Üropatojen *E.coli* suşlarının bilinen virulans faktörleri arasında kapsül oluşturma, üroepitelyal hücrelere yapışma yeteneği (adezyon), idrarda üreme hızı, serum direnci, P fimbria oluşturma, siderofor üretimi, sitotoksik nekrotizan faktör-1 ve hemolizin üretimi, belirli O ve K serogrubuna ait olma, kolisin V üretimi özellikleri sayılabilir (65,66).

*E.coli*'nin virulans faktörlerinden en önemlisi yapışma özelliğidir (53). Virülans faktörleri *E.coli* suşlarının selektif olarak üroepitelyal mukozada kolonize olmalarını sağlayarak inflamatuvar yanıt oluşturur ve sonunda alt üriner yoldan renal kaviteye ilerlemesine neden olur (68).

### 2.2.6. Hemolizinler

Hemolizin; filtre edilebilen, ısıya dayanıksız, çok az bir fosfolipid veya lipopolisakkarid komponenti olan protein makromolekülüdür (66).

*E.coli* çeşitli tipte hemolizin üretir. Alfa, beta, gama ve enterohemolizin üreten *E.coli* suşlarının, hemoliz yapmayan suşlara göre insan serumunun öldürücü etkisine daha dirençli oldukları ve polimorf nüveli lökositler

tarafından fagosite edildiklerinde de yüksek oranda canlı kaldıkları saptanmıştır (69).

Ekstraintestinal enfeksiyonlardan izole edilen suşların %50'sinden daha çoğunda hemolizin saptanırken, dışkı suşlarının %10'undan azı hemolizin oluşturma özelliğine sahiptir (65).

Alfa hemolizin lenfositler üzerine daha sitotoksikken, beta hemolizin daha çok fagositozu ya da nötrofillerin kemotaksisini inhibe edebilir (65).

Beta hemolizin hücreye bağlı protein yapısındadır ve birçok hayvan eritrositlerini eritme özelliği vardır. Beta hemolizinin bakterinin metabolik aktivitesi için gerekli olduğu belirlenmiştir (70).

Gama hemolizin nalidiksik asite dirençli mutant *E.coli* suşları tarafından üretilen bir hemolizindir (71).

Enterohemolizin, beta hemolizin gibi hücreye bağlı protein yapısındadır. Kanlı agarda enterohemoliz tarafından oluşturulan lizis zonları alfa ve beta hemoliz zonlarından daha küçük ve bulanıktır. Alfa hemoliz için 3 saatlik inkübasyon yeterli iken enterohemolizin belirlenmesi için 24 saatlik inkübasyona gerek vardır (70).

### **2.2.7. Yaptığı Hastalıklar**

*E.coli*'nin yapmış olduğu hastalıklar gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve diğer doku enfeksiyonları olmak üzere iki gruba ayrılır (58).

#### **2.2.7.1. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları**

Bağırsaklarda hafif diyareden kolera benzeri ağır sıvı kayıplarıyla seyreden diyareye ya da beraberinde hemolitik üremik sendrom gibi hayatı



tehdit eden komplikasyonları olan kanlı diyareye kadar ağırlığı değişebilen gastrointestinal hastalıklara yol açar (49).

Değişik mekanizmalarla ishale neden olan *E.coli*'lerin 6 tipi tanımlanmıştır (59).

1-Enterotoksijenik *E.coli*

2-Enterohemorajik *E.coli*

3-Enteroinvaziv *E.coli*

4-Enteropatojenik *E.coli*

5-Enteroagregativ *E.coli*

6-Diffüz adeziv *E.coli*

#### 2.2.7.2. Diğer Doku Enfeksiyonları

Normal bağırsak florasında bulunan *E.coli* suşları herhangi bir nedenle buldukları yerin dışında başka dokulara geçme olanağını buldukları takdirde önemli enfeksiyonların oluşmasına neden olabilirler. En çok üriner sistem, safra yolları ve safra kesesi, meninksler, akciğer ve peritona ulaşan *E.coli* suşları bu organlarda süpüratif enfeksiyonlar meydana getirir. Bunların dışında prostatitler, çeşitli perianal abseler, daha az oranda tonsillit, farenjit, sinüzit, otit ve yara enfeksiyonları gibi lokalize iltihaplanmalara yol açarlar (64).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Ocak 2007-Haziran2007 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına poliklinik ve servislerden gelen, idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı almış olan hastaların idrar örneklerinden izole edilen 307 adet *E. coli* suşu kullanıldı. Gönderilen materyallerden saf kültür olarak elde edilen suşlar biyokimyasal özellikleri incelenerek tür düzeyinde tanımlandı.

#### 3.1. Bakteri İzolasyon ve İdentifikasyonu

İdrar örnekleri 10 mikrolitrelik standart öze ile %5'lik Koyun Kanlı Agar ve EMB Agar besiyerlerine ekildi. Plaklar 24 saat 37°C'de inkübe edildi. Oluşan koloniler incelendi; enfeksiyon göstergesi olarak 10<sup>5</sup>cfu/ml ve üzeri üremeler kabul edildi. 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup>cfu/ml arasındaki üremeler değerlendirmeye alınmadı. Üç ve üçten fazla koloni morfolojisi gösteren üremeler kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Saf kültür olarak üreyen bakterilere ;

1-Gram boyama yapıldı.

2-Katalaz ve oksidaz testleri yapıldı.

3-Katalaz pozitif ve oksidaz negatif olanlar için biyokimyasal identifikasyon testleri uygulandı.

##### 3.1.1. İndol Testi

Triptofandan indol oluşturma yeteneğindeki bakterileri tespit etmek için kullanıldı. Mikroorganizma indol besiyerine ekilip 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Kovacs ayırıcı tüp kenarından akıtılarak besiyerinin üzerinde

tabakalandırıldı. Birkaç saniye içerisinde besiyeri ile ayıraç arasında kırmızı bir halkanın oluşması pozitif indol testi olarak yorumlandı.

### 3.1.2 Sitrat Testi

Sitratı karbon kaynağı olarak kullanarak piruvatı karbondioksit'e dönüştürme yeteneğindeki bakterileri tespit etmek için kullanıldı. Bakteri, besiyerinin yüzeyine az miktarda ekilip 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Ortamın pH'sının yükselmesi sonucu bromtimol mavisi indikatörünün yeşilden maviye renk değiştirmesi pozitif sitrat testi olarak değerlendirildi.

### 3.1.3. Üç Şekerli Demirli Agar (TSİ) Besiyerine Ekim

Glukoz ve laktoz gibi karbonhidratları fermente edebilme ile H<sub>2</sub>S ve gaz oluşturabilme yeteneğindeki Gram negatif çomakları belirlemede kullanıldı. Test edilecek mikroorganizma besiyerinin yüzeyine ve dip kısmına ekildikten sonra 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Besiyeri, yüzeydeki ve dipteki renk değişiklikleri, gaz çatlakları ve H<sub>2</sub>S'in oluşturduğu siyahlaşma yönünden incelenip şu şekilde yorumlandı:

- Alkali yüzey, asit dip; sadece glukoz fermente edilmiştir.
- Asit yüzey, asit dip; glukoz+laktoz fermente edilmiştir
- Çatlak ve kabarcık oluşumu; gaz pozitif
- Siyahlaşma olması; H<sub>2</sub>S pozitif

### 3.1.4. Üreaz Testi

Üreyi amonyağa hidroliz edebilme yeteneğindeki bakterilerin ayırımında kullanıldı. Test edilecek mikroorganizma besiyerinin yüzeyine ekilip 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi ve renk değişikliği yönünden kontrol edildi. Besiyerinin kırmızı menekşeye renk değişimi pozitif üreaz aktivitesi olarak yorumlandı.

### 3.1.5. Hareket Testi

Bakteri hareketliliğinin belirlenmesinde kullanıldı. Test edilecek mikroorganizma iğne özeye alınarak hareket besiyerine batırma kültürü yöntemi ile inoküle edildi. 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnokülasyon çizgisinden yanlara doğru dağılarak üreyen bakterilerin oluşturdukları bulanıklık pozitif olarak hareket testi olarak yorumlandı.

### 3.1.6. Katalaz Testi

Katalaz enzimi oluşturabilme yeteneğindeki bakterileri ayırmada kullanıldı. Temiz bir lama bakteri kolonisi alınıp, üzerine %3'lük hidrojen peroksit damlatıldı. Gaz kabarcıklarının oluşumu pozitif katalaz testi olarak yorumlandı.

### 3.1.7 Oksidaz Testi

Sitokrom oksidaz enzimine sahip bakterilerin ayırımında kullanıldı. Steril petri kutusunun içindeki filtre kutusunun içine %1'lik tetramethyl-p-

phenilenediamine dihydrochloride dökülüp, tahta çubukla alınan koloni filtre kağıdına sürüldü. 10 saniye içinde mavi, siyah ya da mor renk oluşumu pozitif oksidaz testi olarak yorumlandı.

EMB Agar'da laktoz pozitif olup, katalaz, indol testi pozitif, sitrat, H<sub>2</sub>S, oksidaz testi negatif, üreyi parçalamayan, şekerlere etki ederek asit ve gaz oluşturan bakteriler *E.coli* olarak kabul edildi.

### 3.2. Disk Difüzyon Testi

#### 3.2.1. Disk Difüzyon Testinin Yapılışı

1-Agar kültüründen 4-5 koloni alındı ve 4-5 ml serum fizyolojik içerisine aktarıldı.

2- Serum fizyolojik, 35-37°C'de 4-6 saat inkübe edildi.

3-Bulanıklığı Mc Farland 0.5 standardına eşdeğer olacak şekilde ayarlandıktan sonra ilk 15 dakika içerisinde süspansiyon içine eküvyon batırılıp tüpün kenarında eküvyonun sıkılması ile fazla sıvı bırakıldı.

4- 4mm kalınlığında dökülmüş Mueller-Hinton Agar'ın tüm yüzeyine eküvyonla inokülüm yapıldı. Diskler konmadan önce nemin absorbe olması için 3-5 dakika beklendi (74).

#### 3.2.2. Disklerin Yerleştirilmesi

Oxoid diskleri kullanıldı. Antibiyotik diskleri merkezleri birbirinden 2-2.5cm ve petri kenarından 1.5cm uzaklıkta olacak şekilde (Kirby-Bauer Yöntemi) yerleştirildi. 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra, disklerin



etrafında oluşan inhibisyon zon çapları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yorumlandı (74).

Kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanıldı.

### 3.3. Çift Disk Sinerji Testi

Çalışmaya dahil edilen *E.coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi çift disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. Deneyin tüm aşamalarında disk difüzyon yönteminin standartları sağlandı. Suşların yayıldığı Mueller Hinton Agar yüzeyine diskler merkezden uzaklığı 25mm olacak şekilde ayarlandı. Buna göre ortaya amoksisilin/klavulanik asit (AMC-20/10µg) diski konuldu. Etrafına her birinin amoksisilin/klavulanik asit diskine uzaklığı 25mm olacak şekilde sırasıyla seftazidim (CAZ-30 µg), sefotaksim (CTX-30 µg), seftriakson (CRO-30 µg) ve aztreonam (ATM-30 µg) yerleştirildi. 18-24 saat 35°C'de inkübe edilen besiyerleri incelendiğinde aztreonam, seftazidim ve sefotaksime ait inhibisyon zonlarının klavulanik asit diski karşısında bozularak genişlemesi ya da iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin görülmesi durumunda bakterinin GSBL ürettiği kabul edildi (75).

### 3.4. Sıvı Mikrodilüsyon Testi

Çalışmada kullanılan siprofloksasin Fluka ilaç firmasından potensi belli aktif madde olarak temin edilmiş ve CLSI tarafından önerilen çözücü ve sulandırıcılar kullanılmıştır (74).

CLSI önerileri doğrultusunda 24 saatlik bakteri kültüründeki kolonilerden 0,5 Mc Farland bulanıklığına eşit olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlanıp son inokulum konsantrasyonu  $5 \times 10^5$  cfu/ml olacak şekilde 1/100 oranında sulandırılmıştır. Steril U tabanlı plaklara %2 oranında

NaCl içeren katyon ekli 50µl Mueller Hinton sıvı besiyeri konmuştur. İlk kuyucuğa 64µg/ml antibiyotik içeren çözeltiden 50µg/ml konulup, antibiyotiklerin konsantrasyonları 32-0,0125µg/ml olacak şekilde dokuz defa seri sulandırılmaları yapılmıştır. Daha sonra antibiyotik içeren kuyucuklara 50µl bakteri süspansiyonu eklenip 35°C'de 24 saat inkübe edilmiş ve gözle üreme görülmeyen en düşük antibiyotik konsantrasyonları MİK olarak saptanmıştır (60). *E.coli* ATCC 25922 kalite kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

Fosfomisin için sıvı mikrodilüsyon testi CLSI tarafından tanımlanmış değildir. Biz çalışmamızda *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını sıvı mikrodilüsyon testi ile araştırdık. Bu amaçla 24 saatlik bakteri kültüründeki kolonilerden 0,5 Mc Farland bulanıklığına eşit olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlanıp son inokulum konsantrasyonu  $5 \times 10^5$  cfu/ml olacak şekilde 1/100 oranında sulandırılmıştır. Steril U tabanlı plaklara %2 oranında NaCl içeren katyon ekli 50µl Mueller Hinton sıvı besiyeri konmuştur. İlk kuyucuğa 2048 µg/ml antibiyotik içeren çözeltiden 50µg/ml konulup, antibiyotiklerin konsantrasyonları 1024-8µg/ml olacak şekilde sekiz defa seri sulandırılmaları yapılmıştır. Daha sonra antibiyotik içeren kuyucuklara 50µl bakteri süspansiyonu eklenip 35°C'de 24 saat inkübe edilmiş ve gözle üreme görülmeyen ilk kuyucuktaki antibiyotik konsantrasyonları MİK olarak saptanmıştır.

	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Siprofloksasin için MİK aralığı	≤1	2	≥4

### 3.5. Agar Mikrodilüsyon Testi

Çalışmada kullanılan fosfomisin trometamol Sigma ilaç firmasından potansi belli aktif madde olarak temin edilmiş ve CLSI tarafından önerilen çözücü ve sulandırıcılar kullanılmıştır (74).

MİK'ların belirlenmesi CLSI referans agar dilüsyon yöntemine göre ve Mueller Hinton Agar'da yapılmıştır. Antibiyotiğin bu besiyeri içerisinde 16µg/ml'den 2048 µg/ml'ye kadar olan dilüsyonları elde edilmiştir.

0,5 Mc Farland bulanıklığına eşit olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlanıp serum fizyolojik ile 1/20 oranında sulandırılmıştır. Bu sulandırmadan 10µl alınıp her bir plağa inoküle edildikten sonra 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Antibiyotik içermeyen besiyerleri üreme kontrolü olarak kullanılmıştır. Bakteriyel üremenin gözlenmediği en düşük dilüsyon MİK olarak belirlenmiştir. *E.coli* ATCC 25922 kalite kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Fosfomisin için MİK aralığı	≤64	128	≥256

### 3.6. Yöntemlerde Kullanılan Antibiyotikler

#### 3.6.1. Disk Difüzyon Testinde Kullanılan Antibiyotikler

- 1-Amoksisilin 10µg
- 2-Amoksisilin-klavulanik asit 30 µg
- 3-Amikasin 30 µg
- 4-Gentamisin10 µg
- 5-Trimetoprim-Sulfametoksazol 1.25+23.75 µg
- 6-Ciprofloksasin 5 µg
- 7-Sefuroksim 30 µg
- 8-Sefazolin 30 µg

- 9-Sefoksitin 30 µg
- 10-Sefotaksim 30 µg
- 11-Sefepim 30 µg
- 12-Nitrofurantoin 300 µg
- 13-Aztreonam 30 µg
- 14-Fosfomisin trometamol 200 µg
- 15-İmipenem 10 µg

### **3.6.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yönteminde Kullanılan Antibiyotikler**

- 1-Ciprofloxacın (Fluka)
- 2-Phosphomycin disodium salt (SIGMA)

### **3.6.3 Agar Mikrodilüsyon Yönteminde Kullanılan Antibiyotik**

Phosphomycin disodium salt (SIGMA)

Elde edilen veriler bilgisayara SPSS 15.0 paket programına kaydedilmiştir. Verilerin analizinde parametrik test varsayımlarını karşılama durumlarına göre hangi testlerin kullanılacağına karar verilmiştir. Nonparametrik testlerden  $X^2$  (kikare) testleri, parametrik testlerden ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi ve değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinin araştırılmasında pearson korelasyon analizi kullanılmıştır;  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Üriner sistem enfeksiyonu ön tanısı almış olan hastaların idrar örneklerinden izole edilen 307 *E. coli* suşu çalışmaya alındı. Bunlardan 230'u poliklinik, 77'si servis hastası olup, 95'i erkek, 212'si kadın hasta idi.

Çalışmamızda 27 (%8.8) suşun GSBL oluşturduğu saptandı. Poliklinik hasta grubunda 13 suş (%5.7), servis hasta grubunda 14 suş (%18.2) GSBL pozitif bulundu. Servis hastalarında GSBL üretimi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,001$ )

**Tablo 4.1-Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemine göre *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri**

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Amokksasilin	118	38,4	189	61,6
Amokksisilin-klavulanik asit	181	59,0	126	41,0
Amikasin	286	93,2	21	6,8
Gentamisin	244	79,5	63	20,5
Trimetoprim-sulfametoksazol	167	54,4	140	45,6
Siprofloksasin	216	70,4	91	29,6
Sefuroksim	196	63,8	111	36,2
Sefazolin	186	60,6	121	39,4
Sefoksitin	290	94,5	17	5,5
Sefotaksim	217	70,7	90	29,3
Sefepim	240	78,2	67	21,8
Nitrofurantoin	307	100	0	0
Fosfomisin-Trometamol	303	98,7	4	1,3
Aztreonam	228	74,3	79	25,7
İmipenem	307	100	0	0

Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre 307 *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları ve duyarlılıklarının dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Suşların en duyarlı olduğu antibiyotikler %100 ile imipenem ve nitrofurantoin olarak saptandı. Fosfomisin trometamol duyarlılık oranı % 98.7 bulundu. Daha sonra sırasıyla %94.5 sefoksitin'e, %93.2 amikasin'e, %79.5 gentamisin'e, %78.2 sefepim'e, %74.3 aztreonam'a, %70.7 sefotaksim'e,%70.4 siprofloksasin'e, %63.8 sefuroksim'e, %60.6 sefazolin'e, %59.0 amokksisilin-klavulanik asit'e %54.4 trimetoprim-sulfametoksazol'e,

%38.4 amoksisiline duyarlılık oranları bulundu. Suşlara en yüksek direnç %61.6 ile amoksisilin'e karşı saptandı.

**Tablo 4.2.** Poliklinik hastalarından izole edilen *E.Coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Amoksisilin	106	46,1	124	53.9
Amoksisili- klavulanik asit	147	63,9	83	36.1
Amikasin	218	94,8	12	5.2
Gentamisin	198	86,1	32	13.9
Trimetoprim- sulfametoksazol	136	59,1	94	40.9
Siprofloksasin	178	77,4	52	22.6
Sefuroksim	168	73,0	62	27.0
Sefazolin	160	69,6	70	30.4
Sefoksitin	224	97,4	6	2.6
Sefotaksim	184	80,0	46	20.0
Sefepim	201	87,4	29	12.6
Nitrofurantoin	230	100	0	0
Fosfomisin Trometamol	228	99.1	2	0.9
Aztreonam	193	83,9	37	16.1
İmipenem	230	100	0	0

Poliklinik hastalarından izole edilen 230 *E.coli* suşunun en duyarlı olduğu antibiyotikler %100 ile imipenem ve nitrofurantoin olarak saptandı. Fosfomisin trometamol duyarlılık oranı % 99.1 bulundu. Daha sonra sırasıyla %97.4 sefoksitin'e, %94.8 amikasin'e, %87.4 sefepim'e %86.1 gentamisin'e, %83.9 aztreonam'a, %80.0 sefotaksim'e, %77.4 siprofloksasin'e, %73.0



sefuroksim'e, %69.6 sefazolin'e, %63.9 amoksisilin-klavulanik asit'e, %59.1 trimetoprim-sulfametoksazol'e, %46.1 amoksisiline duyarlılık oranları bulundu. Suşlara en yüksek direnç %53.9 ile amoksisilin'e karşı saptandı.

**Tablo 4.3.** Servis hastalarından izole edilen *E.Coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Amoksisilin	12	15,6	65	84.4
Amoksisilin-klavulanik asit	34	44,2	43	55.8
Amikasin	68	88,3	9	11.7
Gentamisin	46	59,7	31	40.3
Trimetoprim-sulfametoksazol	31	40,3	46	59.7
Siprofloksasin	38	49,4	39	50.6
Sefuroksim	28	36,4	49	63.6
Sefazolin	26	33,8	51	66.2
Sefoksitin	66	85,7	11	14.3
Sefotaksim	33	42,9	44	57.1
Sefepim	39	50,6	38	49.4
Nitrofurantoin	77	100	0	0
Fosfomisin-Trometamol	75	97,4	2	2.6
Aztreonam	35	45,5	42	54.5
İmipenem	77	100	0	0

Servis hastalarından izole edilen 77 *E.coli* suşunun en duyarlı olduğu antibiyotikler %100 ile imipenem ve nitrofurantoin olarak saptandı. Fosfomisin trometamol duyarlılık oranı % 97.4 bulundu. Daha sonra sırasıyla %88.3 amikasin'e, %85.7 sefoksitin'e, %59.7 gentamisin'e %50.6 sefepim'e, %45.5

aztreonama, %44.2 amoksisilin-klavulanik asit'e, %42.9 sefotaksim'e %40.3 trimetoprim-sulfametoksazol'e, %36.4 sefuroksime, %33.8 sefazolin'e, %15.6 amoksisilin'e duyarlılık oranları bulundu. Suşlara en yüksek direnç %84.4 ile amoksisilin'e karşı saptandı.

**Tablo 4.4.** Poliklinik ve servis hasta grupları arasında antibiyotik duyarlılık farklılıkları

	Poliklinik		Servis		p değeri
	Duyarlı		Duyarlı		
	Sayı	%	Sayı	%	
Amoksisilin	106	46,1	12	15,6	p=0,000
Amoksisilin-klavulanik asit	147	63,9	34	44,2	p=0,002
Amikasin	218	94,8	68	88,3	p=0,052
Gentamisin	198	86,1	46	59,7	p=0,000
Trimetoprim-sulfametoksazol	136	59,1	31	40,3	p=0,004
Siprofloksasin	178	77,4	38	49,4	p=0,000
Sefuroksim	168	73,0	28	36,4	p=0,000
Sefazolin	160	69,6	26	33,8	p=0,000
Sefoksitin	224	97,4	66	85,7	p=0,000
Sefotaksim	184	80,0	33	42,9	p=0,000
Sefepim	201	87,4	39	50,6	p=0,000
Nitrofurantoin	230	100	77	100	p=1,000
Fosfomisin-Trometamol	228	99,1	75	97,4	p=0,248
Aztreonam	193	83,9	35	45,5	p=0,000
İmipenem	230	100	77	100	p=1,000

Poliklinik ve servis hasta grubunda antibakteriyel duyarlılık açısından farklılık incelendiğinde nitrofurantoin, imipenem amikasin ve fosfomisin

trometamol için anlamlı fark bulunmazken ( $P>0.05$ ), test edilen diğer tüm antibiyotikler için iki grup arasında antibiyotik duyarlılığı açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Siprofloksasin dirençli *E.coli* suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Amoksisilin	3	6.0	47	94,0
Amoksisilin- klavulanik asit	21	42.0	29	58,0
Amikasin	37	74.0	13	26,0
Gentamisin	30	60.0	20	40,0
Trimetoprim- sulfametoksazol	13	26.0	37	74,0
Sefuroksim	9	18.0	41	82,0
Sefazolin	12	24.0	38	76,0
Sefoksitin	46	92.0	4	8
Sefotaksim	19	38.0	31	62,0
Sefepim	26	52.0	24	48,0
Nitrofurantoin	50	100	0	0
Fosfomisin	50	100	0	0
Trometamol	50	100	0	0
Aztreonam	23	46.0	27	54
İmipenem	50	100	0	0

Disk difüzyon yöntemiyle siprofloksasin direnci tespit edilen 50 *E.coli* suşunda sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK çalışıldı. Bütün suşlarda siprofloksasin MİK değeri  $32\mu\text{g/ml}$  üzerinde tespit edildi.

Siprofloksasine dirençli, olduğu tespit edilen 50 *E.coli* suşunun antibakteriyel duyarlılığı incelendiğinde en duyarlı olduğu antibiyotikler %100



ile imipenem, nitrofurantoin ve fosfomisin trometamole olarak saptandı. Daha sonra sırasıyla %92.0 sefoksitin'e %74 amikasin'e %60 gentamisin'e, %52 sefepim'e, %46 aztreonam'a, %42 amoksisilin-klavulanik asit'e %38 sefotaksim'e, %26 trimetoprim sülfametoksazol'e, %24 sefazolin'e, %18 sefuroksim'e, %6 amoksisilin'e duyarlılık oranları bulundu. Suşlara en yüksek direç %94 ile amoksisilin'e karşı saptandı.

**Tablo 4.6.** Siprofloksasin duyarlı *E.coli* suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Amoksisilin	24	48.0	26	52
Amoksisilin-klavulanik asit	32	64.0	18	36
Amikasin	48	96.0	2	4
Gentamisin	46	92.0	4	8
Trimetoprim-sulfametoksazol	36	72.0	14	28
Sefuroksim	37	74.0	13	26
Sefazolin	35	70.0	15	30
Sefoksitin	46	92.0	4	8
Sefotaksim	41	82.0	9	18
Sefepim	42	84.0	8	16
Nitrofurantoin	50	100	0	0
Fosfomisin Trometamol	47	94.0	3	6
Aztreonam	43	86.0	7	14
İmipenem	50	100	0	0

Disk difüzyon yöntemiyle siprofloksasin'e duyarlı olduğu tespit edilen 50 *E.coli* suşunda sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK çalışıldı. MİK ile suşların tümü siprofloksasine duyarlı bulundu.

Siprofloksasine duyarlı olduğu tespit edilen 50 *E.coli* suşunun antibakteriyel duyarlılığı incelendiğinde en duyarlı olduğu antibiyotikler %100 ile imipenem ve nitrofurantoin olarak saptandı. Daha sonra sırasıyla %96.0 amikasin'e %94.0 fosfomisin trometamole, %92.0 sefoksitin ve gentamisin'e, %86.0 aztreonam'a, %84 sefepim'e, %74.0 sefuroksim'e, %72 trimetoprim-sulfametoksazol'e, %70 sefazolin'e %64 amoksisilin-klavulanik asit'e, %48 amoksisilin'e duyarlılık oranları bulundu. Suşlara en yüksek direnç %52 ile amoksisilin'e saptandı.

**Tablo 4.7.** Siprofloksasin dirençli ve duyarlı *E.coli* suşları arasında antibiyotik duyarlılık farklılıkları

	Cip Duyarlı		Cip Dirençli		p değeri
	Duyarlı		Duyarlı		
	Sayı	%	Sayı	%	
Amoksisilin	24	48.0	3	6.0	p=0,000
Amoksisilin-klavulanik asit	32	64.0	21	42.0	p=0,028
Amikasin	48	96.0	37	74.0	p=0,002
Gentamisin	46	92.0	30	60.0	p=0,000
Trimetoprim-sulfametoksazol	36	72.0	13	26.0	p=0,000
Sefuroksim	37	74.0	9	18.0	p=0,000
Sefazolin	35	70.0	12	24.0	p=0,000
Sefoksitin	46	92.0	46	92.0	p=1,000
Sefotaksim	41	82.0	19	38.0	p=0,000
Sefepim	42	84.0	26	52.0	p=0,001
Nitrofurantoin	50	100	50	100	p=1,000
Fosfomisin Trometamol	47	94.0	50	100	p=0,080
Aztreonam	43	86.0	23	46.0	p=0,000
İmipenem	50	100	50	100	p=1,000

Siprofloksasin dirençli ve duyarlı *E.coli* suşlarında antibakteriyel duyarlılık açısından farklılık incelendiğinde imipenem, nitrofurantoin, sefoksitin ve fosfomisin trometamol duyarlılığı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmazken ( $P>0.05$ ), test edilen diğer tüm antibiyotikler için iki grup arasında antibiyotik duyarlılığı açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ).



**Tablo 4.8.** Siprofloksasin dirençli ve duyarlı *E.coli* suşlarında Agar Mikrodilüsyon yöntemi ile Fosfomisin duyarlılığı

	Cipro dirençli (n:50)		Cipro duyarlı (n:50)	
	Fosfomisin		Fosfomisin	
Fosfomisin Konsantrasyonu	Duyarlı n(%)	Dirençli n(%)	Duyarlı n(%)	Dirençli n(%)
<b>64 µg/ml</b>	41 (82)	9(18)	41(82)	9(18)
<b>128 µg/ml</b>	49 (98)	1(2)	44(88)	6(12)
<b>256 µg/ml</b>	49 (98)	1(2)	47(94)	3(6)

Siprofloksasin dirençli 50 *E.coli* suşunda 64-128-256 µg/ml konsantrasyonlarda fosfomisin trometamol duyarlılığı sırasıyla %82-98-98 olarak bulunurken, Siprofloksasin duyarlı 50 *E.coli* suşunda aynı konsantrasyonlarda sırasıyla %82-88-94 olarak bulundu.

**Siprofloksasin dirençli ve duyarlı *E.coli* suşlarında Sıvı Mikrodilüsyon yöntemi ile Fosfomisin Duyarlılığı**

Çalışmamızda siprofloksasin dirençli ve duyarlı grupta fosfomisin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile de test edildi. Yöntemsel bir hata olmamasına karşın neden olduğunu anlayamadığımız bir şekilde test edilen ilaç konsantrasyonlarının hiçbirinde gözle görülebilir bir inhibisyon oluşmadı. CLSI 'da da sıvı mikrodilüsyonla fosfomisin duyarlılığını belirleme yöntemi halen tarif edilmiş değildir. Fosfomisin duyarlılığını belirlemede agar mikrodilüsyon yöntemi önerilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Toplum ve hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülen enfeksiyonlardandır (76,77,78). Günümüzde üropatojen bakterilerde çeşitli antibiyotiklere karşı yavaş, fakat devamlı bir direnç artışı dikkat çekmektedir. Özellikle üropatojen *E.coli*'lerin ampisilin, amoksisilin, sülfonamidler, trimetoprim sülfametoksazol ve son yıllarda florokinolonlara karşı duyarlılık oranları gittikçe azalmaktadır (3,76,79).

Bugüne kadar *E.coli* en sık karşılaşılan patojen, trimetoprim sülfametoksazol de en çok kullanılan antibiyotik olmuştur (36). Ancak *E.coli* suşlarındaki trimetoprim sülfametoksazol direnci artmaktadır. Trimetoprim sülfametoksazole artan dirençten dolayı siprofloksasin gibi florokinolonlar 1. basamak tedavide sıklıkla kullanılırken, 2. basamak tedavide ise genellikle beta laktamlar ve fosfomisin kullanılmaktadır (80).

Ancak siprofloksasin direnci de dünya çapında artmaktadır (81). Siprofloksasine karşı giderek artan direnç artmış mortalite ile ilişkili olduğundan kaygı vericidir (82). Bu bulgularla siprofloksasinin 1. basamak tedavide kullanımının yeniden düşünülmesi gerekmektedir.

Fosfomisin, bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek etkili olan bir ajandır. Fosfonik asit türevi olan fosfomisin oral alımı takiben hızla metabolize olur ve idrarla değişmeden atılır. Fosfomisin, tek doz kullanım avantajı ve düşük direnç oranları nedeniyle komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek seçeneklerdendir (83).

Biz bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen siprofloksasine dirençli ve duyarlı *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığını agar mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleriyle araştırdık. Siprofloksasine dirençli *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığını disk difüzyon yöntemi ile %100 bulurken agar mikrodilüsyon yöntemi ile %98 bulduk. Siprofloksasine duyarlı *E.coli* suşlarında ise fosfomisin trometamol

duyarlılığını her iki yöntemde de %94 olarak bulduk. Görüldüğü gibi fosfomisin trometamol siprofloksasin direncinden bağımsız olarak hem disk difüzyon hem de agar mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldığında mükemmel etkinlik göstermiştir.

Kwan ve arkadaşları idrar örneklerinden izole edilen siprofloksasine dirençli *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını agar mikrodilüsyon yöntemiyle araştırmışlar, 97 suştan bir tanesinde fosfomisin direnci tespit etmişler (80). Biz de çalışmamızda aynı yöntemle siprofloksasine dirençli 50 suştan 1'inde fosfomisin direnci tespit ederken siprofloksasine duyarlı 50 suştan 3'ünde fosfomisin direnci tespit ettik.

Ungheri ve arkadaşlarının kinolon dirençli üriner izolatlarda yaptığı çalışmada 79 kinolon dirençli izolatın hiçbirinde agar mikrodilüsyon yöntemi ile fosfomisin direnci saptanmamış olup, amoksisilin direnci %63.3, trimetoprim sülfametoksazol direnci %48.1 saptanmıştır (84). Biz de çalışmamızda siprofloksasin dirençli *E.coli* suşlarında amoksisilin direncini %94, trimetoprim sülfametoksazol direncini % 74 olarak tespit ettik.

Fuchs ve arkadaşlarının çalışmasında idrardan izole edilen *E.coli* suşlarının fosfomisin duyarlılığı disk difüzyon, agar mikrodilüsyon ve E test yöntemleri ile araştırılmış ve her üç yöntemde de %100 duyarlılık saptanmıştır. Aynı çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %95.3 olarak bulunmuştur. Fosfomisindeki yüksek duyarlılık oranı ABD'de fosfomisinin yaygın kullanılmamasıyla açıklanmıştır (85).

Kahlmeter 16 Avrupa ülkesi ve Kanada'yı kapsayan ECO. SENS projesinde komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında fosfomisin direncini %0.7, siprofloksasin direncini %0.3 olarak bildirmiştir. En yüksek kinolon direnci İspanya ve Portekizde saptanmış olup bu yükseklik antibiyotik tüketimindeki artışla ilişkili bulunmuştur (86).

Lobel'in çalışmasında *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığı %98.6 olarak saptanmıştır (87).



Marchese ve arkadaşlarının çalışmasında üropatojen *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığı %99, siprofloksasin duyarlılığı %88 olarak tespit edilmiştir (88). Biz çalışmamızda fosfomisin duyarlılığını %98.7, siprofloksasin duyarlılığı %70.4 olarak tespit ettik.

Göker ve arkadaşlarının çeşitli servislerde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını araştırdıkları çalışmada fosfomisin duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır (89). Biz çalışmamızda servis hastalarında fosfomisin duyarlılığını %97.4 bulurken poliklinik hastalarında %99.1 olarak tespit ettik. Taşbakan ve arkadaşlarının toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli*'lerde yaptığı çalışmada fosfomisin duyarlılığı %100 saptanmıştır (90).

Kinolonlar üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar arasındadır (91). Ülkemizdeki kinolon direnci %20 oranına ulaşmaktadır (92). Baykan ve arkadaşları toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *E.coli* kökenlerinde direnç oranlarını 11 yıl ara ile değerlendirmişler ve 1990 yılında %2 olan kinolon direncinin 2001 yılında %20'ye yükseldiğini bildirmişlerdir (92). Ateş F. tarafından üroloji polikliniğine gelen hastaların idrar kültür sonuçlarının analizinin yapıldığı çalışmada siprofloksasin direnci %26 saptanmıştır (93). Yuluğkural ve arkadaşlarının çalışmalarına toplum kökenli *E.coli*'lerdeki siprofloksasin direnci %19, hastane kaynaklı *E.coli*'lerde %46 olarak tespit edilmiştir (94). Pullukçu ve arkadaşlarının çalışmasında poliklinik hastalarında siprofloksasine 30.2 direnç saptanırken yatan hastalarda bu oranlar sırasıyla %47 olarak tespit edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci %30.2, servis hastalarında %50.6 saptanmıştır. Türkiye'de yapılmış daha önceki çalışmaların direnç oranlarıyla kıyaslandığında yıllar içindeki artış dikkat çekmektedir. Toplum kökenli suşlarda siprofloksasinin ampirik tedavide kullanımı olasılık dahilinde olsa bile nazokomiyal suşlarda görülen yüksek direnç farklı bir seçeneğin ampirik tedavide kullanımı gereğini düşündürmektedir.

Trimetoprim sülfametoksazol oral kullanımı ve iyi tolere edilebilmesi nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antimikrobiallerden biridir (97). Ülkemizde yapılan çalışmalarda trimetoprim sülfametoksazol direnci %51-69 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Erdem ve arkadaşlarının çalışmasında toplum kaynaklı üropatojenik *E.coli* suşlarında trimetoprim sülfametoksazol direnci %56.3 bulunmuştur (96). Biz çalışmamızda bu oranı poliklinik hastalarında %40.9, servis hastalarında %59.7 saptadık. Bu yüksek direnç oranları göz önüne alındığında bölgemizde trimetoprim sülfametoksazolün üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde tercih edilmemesi gerektiğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda amoksisiline %61.6 oranında direnç saptanmıştır. Bu oran poliklinik ve servis hastalarında sırasıyla % 53.9 ve %84.4 olarak tespit edilmiştir. Üropatojen *E.coli* suşlarında amoksisiline yüksek direnç tüm dünya ülkelerinde görülmektedir (97,98). Enterik bakterilerdeki antimikrobiyal dirençte beta laktamazların geniş bir yer tuttuğu bilinmektedir (96). Bu sorun beta laktamaz inhibitörleri ile aşılabılır. Amoksisilin direncine göre amoksisilin klavulonik asit direnci daha az görülmekte ve endüstrileşmiş ülkelerde % 3' lere kadar düşmektedir (98). Biz çalışmamızda amoksisilin klavulonik asit direncini poliklinik hastalarında %36.1, servis hastalarında %55.8 olarak saptadık. Pullukçu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran poliklinik hastalarında %16, yatan hastalarda %21.6 olarak bildirilmiştir (95). Afşar ve arkadaşları amoksisilin klavulonik asit direncini %67 olarak bildirmişlerdir. (99). Akay ve arkadaşları amoksisilin klavulonik asit duyarlılığını %60.6 (100), Küçükbayrak ve ark %72 olarak saptamışlardır (101). Ampisilin ve amoksisilin klavulanik asite karşı tespit edilen bu yüksek direnç oranları üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde bu antimikrobiallerin artık yeri olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda poliklinik hastalarında amikasin duyarlılığını %94.8, gentamisin duyarlılığını %86.1 tespit ederken servis hastalarında sırasıyla %88.3 ve %59.7 olarak tespit ettik. Pullukçu ve arkadaşları amikasin duyarlılığını poliklinik hastalarında %99.2, yatan hastalarda %98.6 olarak tespit etmiştir (95). Otağ ve arkadaşları amikasin duyarlılığını %97, gentamisin duyarlılığını %90 olarak bulmuşlardır (102). Bölgemizdeki



gentamisin direnç oranının düşüklüğü göz önüne alınırsa *E.coli*'ye bağlı idrar yolu enfeksiyonlarını ampirik tedavisinde renal fonksiyonları sağlam hastalarda gentamisinin ilk tercih edilecek antibiyotikler arasında olabileceğini söyleyebiliriz.

Sefalosporinlerde kuşak sayısı arttıkça gram negatif bakterilere karşı direnç oranı azalmaktadır. Çalışmamızda da sefuroksim'e %36.2, sefotaksim'e %29.3 ve sefepim'e %21.8 direnç oranı saptanmıştır.

Bölgemizde 2001 yılında Kaygusuz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplum kökenli *E.coli* izolatlarında amoksisilin-klavulanik asite %21.5, sefuroksime %4.7, trimetoprim sülfometoksazole %42.2, siprofloksasine %5.8 direnç saptanmış olup (2), çalışmamızda bu oranlar poliklinik ve servis hastalarında sırasıyla %36.1-%55.8, %27-%63.6, %40.9-%59.7, %22.6-%50.6 olarak tespit edilmiştir. Direnç oranlarındaki bu artışın bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda 27(%8.8) suşun GSBL oluşturduğu saptandı. Poliklinik hasta grubunda 13 suş (%5.7), servis hasta grubunda 14 suş (%18.2) GSBL pozitif bulundu. Servis hastalarında GSBL üretimi anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı( $p=0,001$ ). Servis hasta grubunda GSBL üretimindeki bu anlamlı yükseklik hastane suşlarının daha fazla antibiyotik baskısına maruz kalmalarıyla açıklanabilir. Göker ve arkadaşları çeşitli servislerde yatan hastaların ve uzun süredir antibiyotik kullandıkları bilinen nefroloji poliklinik takip hastalarının idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretimini %21 oranında bulmuşlardır (89). Son yıllarda yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL üretimi bildirilmektedir (103,104,105). Özden ve arkadaşları toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında %8.3 (103), Ertuğrul ve Çolak %7 (104), Koçoğlu ve arkadaşları %3.4 GSBL üretimi bildirmişlerdir (105).

Çalışmamızda bölgemizde üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında yaygın kullanılan antimikrobiyallere karşı direnç oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Siprofloksasin direnci %29.6 olarak bulunmuştur. Poliklinik ve servis hasta gruplarından izole edilen *E.coli*



suşlarının bazı antimikrobiallere direnç ve GSBL üretimi karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Poliklinik hasta grubunda siprofloksasin duyarlılığı servis hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0.000$ ).

Sonuç olarak Siprofloksasin dirençli ve duyarlı E.coli suşlarında fosfomisin duyarlılığı disk difüzyon ve agar mikrodilüsyon yöntemleriyle incelendiğimiz bu çalışmada fosfomisin, siprofloksasin direncinden bağımsız olarak mükemmel etkinlik göstermiş olup, disk difüzyon ve agar mikrodilüsyon metotlarının duyarlılığı belirlemede aynı derecede etkin oldukları tespit edilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın bulgularında da görüldüğü gibi, üropatojen *E.coli* suşlarında siprofloksasine karşı direnç oranı gün geçtikçe artmaktadır. Dirençli kökenler, tedavisi güç, daha ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili hızlı direnç gelişimini önlemek için gelişigüzel antibiyotik kullanımından kaçınılmalı, antibiyotiklerle tedaviye karar verilmeden önce mutlaka etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmalıdır.

Sonuçlarımız diğer çalışmalarla uyumlu olarak fosfomisin üropatojen *E.coli* suşları ile oluşan idrar yolu enfeksiyonlarında diğer antibiyotiklere iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir. Siprofloksasin direncinin yüksek olduğu yerlerde fosfomisin bir alternatif olabilir.

Çalışmamızda fosfomisin trometamol, siprofloksasin direncinden bağımsız olarak mükemmel etkinlik göstermiştir. Ayrıca disk difüzyon ve agar mikrodilüsyon metotlarının duyarlılığı belirlemede aynı derecede etkin oldukları tespit edilmiştir.

**KAYNAKLAR**

1. HootonTM: Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46 Suppl 1:1-7; discussion 63-65.
2. Kaygusuz S, Apan T Z, Kılıç D: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *Ankem derg* 2001; 15:753-759 .
3. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, Sabbe LJ, van Griethuysen AJ, de Neeling AJ: Increasing resistance to fluoroquinolones in escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands *J Antimicrob Chemother.* 2000 Aug;46(2):223-228.
4. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, Woolson RF, Yankey JW, Ernst EJ, Flach SD, Ward MM, Franciscus CL, Pfaller MA, Doebbeling BN: Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. *Clin Infect Dis.* 2004 Jan 1;38(1):78-85.
5. Hooton TM: Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22 Suppl 2:65-72.
6. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF: Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Aug;46(8):2540-2545.
7. Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF: Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 15;36(2):183-187.
8. Lautenbach E, Strom BL, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, Larosa LA, Fishman NO: Longitudinal trends in fluoroquinolone resistance among *Enterobacteriaceae* isolates from inpatients and outpatients, 1989-2000:



differences in the emergence and epidemiology of resistance across organisms. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 1;38(5):655-662.

9. Sahm DF, Critchley IA, Kelly LJ, Karlowsky JA, Mayfield DC, Thornsberry C, Mauriz YR, Kahn J. Evaluation of current activities of fluoroquinolones against gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jan;45(1):267-274.

10. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, Johnson J, Noreddin A, Harding GK, Nicolle LE, Hoban DJ; NAUTICA Group. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Nov;26(5):380-388.

11. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, Hoban DJ. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Apr;44(4):1089-1092.

12. Viray M, Linkin D, Maslow JN, Stieritz DD, Carson LS, Bilker WB, Lautenbach E: Longitudinal trends in antimicrobial susceptibilities across long-term-care facilities: emergence of fluoroquinolone resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Jan;26(1):56-62

13. Hunter PA, Reeves DS: The current status of surveillance of resistance to antimicrobial agents: report on a meeting. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jan;49(1):17-23.

14. Kremery S., Hromec J., Demesova D: Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int Journal of Antimicrobial agents* 2001;17:279-282

15. Özsüt H: İdrar yolu infeksiyonları. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, cilt 1, Ayşe Wilke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (eds), Nobel Tıp Kitapevleri, 2002. 1059-1065..

16. 12. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis. 1992 Nov;15 Suppl 1:S216-227.
17. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları1. Ömrüm Uzun, Serhat Ünal (eds), Bilimsel tıp yayınevi. Ankara. 2001. 305-373.
18. Sobel JD, Kaye D : Urinary tract infections In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R(eds): Principle and Practice of Infectious Disease. Philedelphia, Churchill Livingstone, 20005, chapter 66; 875-905.
19. Nicolle LE: Epidemiology of Urinary Tract Infection. Infect Med 2001; 18:153-162.
20. Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR(eds). Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed Philadelphia :WB Saunders Company 1998; 943-954.
21. HootonTM, Fennel CL, Clark AM, Stamm WE: Nonoxynol-9: differential antibacterial activity and enhancement of bacterial adherence to vaginal epithelial cells.J Infect Dis. 1991 Dec;164(6):1216-1219.
22. Catherine D, Bacheller B, Beinsten MJ: Urinary tract infections. Med. Clin. N. Am. 1997;81:719-730.
23. Hooton tm Stamm WE: Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults.Med Clin North Am. 1991 Mar;75(2):339-357.
24. Naber KG:Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. J Antimicrob Chemother. 2000 Aug;46 Suppl A:23-27.
25. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of infectious Diseases.5th ed. New York: Churchill Livingstone , 1995: 662-690.
- 26-. Sted 2004 cilt13 sayı 4 128-130.



- 27-**Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU) EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-588.
- 28-**Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections." Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds) : Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." s.773, Churchill Livingston ,Philadelphia 2000.
- 29-**Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı Kitabı, 4.Baskı İdrar Yolları Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik İncelenmesi. Barış Yayınları. İzmir. 2004.
- 30-**İnci O: Çocuk ve erişkinlerde Ürogenital İnfeksiyonlar Kitabı, Üriner İnfeksiyonlar, Nobel Tıp Kitabevleri 1996; 34-35.
- 31-**Köksal İ, Antimikrobiklerin Üriner konsantrasyonu, Annan D, Leblebicioğlu H, Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi Kitabı, Bilimsel Tıp Yayınevi 2003 ; 3:21-31.
- 32-**Tekerekoğlu M, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K : Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumu in vitro direnç durumu, İnfeksiyon Derg 1998; 12: 375-379.
- 33-**Amsden GW. Tables of antimicrobial agent pharmacology. In: In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. : Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia : Churchill Livingston ;2000 :551-603.
- 34-** Cole M, Ridley B. Absence of bioactive metabolites of ampicillin and amoxycillin in man J Antimicrob Chemother. 1978 Nov;4(6):580-582.
- 35-** Arancibia A, Guttmann J, Gonzales C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects Antimicrob Agents Chemother. 1980 Feb;17(2):199-202.



- 36-**Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin. Infect. Dis. 1999 Oct;29(4):745-758.
- 37-**HootonTM Stamm WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 1997 Sep;11(3):551-581.
- 38-**Stamm WE HootonTM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med. 1993 Oct 28;329(18):1328-1334.
- 39-**Leigh AP, Nemeth AP, Keyserling CH, Hotary LH, Tack KJ: Cefdinir versus cefaclor in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Clin Ther 2000 Jul;22(7):818-825.
- 40-**Drlica K: Mechanism of fluoroquinolone action. Curr Opin Microbiol. 1999 Oct;2(5):504-508.
- 41-**Hooper DC: Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis. 2001 Mar-Apr;7(2):337-341.
- 42-**Ayşe Willke Topçu: Kinolonlar. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, cilt 1, Ayşe Wilke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (eds), Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, 234-243.
- 43-**Mülazımoğlu L: Yeni Kinolonlar, Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kemoterapi Derneği, 1999:30-34.
- 44-**Peterson LR: Quinolone molecular structure-activity relationships: what we have learned about improving antimicrobial activity. Clin Infect Dis. 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S180-186.
- 45-**Melli M: 'Kinolonlar'Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Sayısı, 2004;2(2): 154-161.
- 46-**Türkyılmaz FR: 'Yeni Kinolonlar ' Modern Tıp Semineri 9, Güneş Kitabevi 2000;51-58.

- 47-Hooper DC:** Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2000 Aug;31 Suppl 2:S24-28.
- 48-Ball P:** Quinolone generations: natural history or natural selection? *Antimicrob Chemother.* 2000 Jul;46 Suppl T1:17-24.
- 49-Garau J, Xercavis M, Rodriguez-Carballeria M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, Llovet T, Ruiz-Bremon A:** Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Nov;43(11):2736-2741.
- 50-Mayer KH, Opal SM, Mederios AA:** Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Fourth ed. New York : Churchill Livingstone, 1995:212-225.
- 51-Acar JF, Goldstein FW:** Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 1997 Jan;24 Suppl 1:S67-73.
- 52-Poole K:** Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacteria and the mycobacteria *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Oct;44(10):2595-2599.
- 53-Hooper DC:** New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance *Clin Infect Dis.* 2000 Feb;30(2):243-254.
- 54-Sanders CC:** Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones *Clin Infect Dis.* 2001 Mar 15;32 Suppl 1:S1-8.
- 55-Tran JH, Jacoby GA:** Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Apr 16;99(8):5638-5642.
- 56-Kayaalp SO:** Üriner İnfeksiyonların Tedavisine Özgü İlaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Güneş Kitabevi 1994, cilt 1 s 894-899.
- 57-Hooper DC:** Urinary Tract Agents : Nitrofurantoin and Methenamine Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds) *Principles and Practice of Infectious*

Diseases, 4th ed." kitabında s.773, Churchill Livingston ,New York, 1995 : 376-380.

**58-Guay DR:** An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*. 2001;61(3):353-364.

**59-Nicolle LE:** Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies *Am J Med*. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:35-44.

**60-Ayşe Willke Topçu.**Kinolonlar. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, cilt 1, Ayşe Wilke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (eds), Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, 271-274.

**61-Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GH, Williams JD:** A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 1998 Apr;10(1):39-47.

**62- Unat EK:** 'Escherichia coli 'Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat, Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, Dergah Tıp Yayınları 1986, ikinci baskı, cilt 1: sayfa 546.

**63-Ustecelebi Ş. Ed. Mutlu G, İmir T, Cengiz A, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 1999; 480-485.**

**64-Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları onuncu baskı Barış Yayınları, İzmir 2000;3-17**

**65-Eisenstein BI, Zalesnik DF:** Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." Philadelphia : Churchill Livingston ;2000; 2294-2301.

**66-Johnson JR:** Virulance factors in Escherichia coli urinary tract infection, *Clin. Microbiol Rev* 1991;4:80-128.

**67-Vranes J, Schönvald S, Sterk- Kuzmanovic N, Ivancic B :** Low virulence of Escherichia coli strains causing exacerbation of chronic pyelonephritis, *Acta Clin Croat* 2001; 40: 165-170.



- 68-**Emody L, Kerényi M, Nagy G.-Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:29-33.
- 69-**Siegfried L, Puzova H, Kmetova M, Kerestesova A : Killing of alpha-haemolytic and non-haemolytic *Escherichia coli* strains in human serum and polymorphonuclear leucocytes. *J Med Microbiol*. 1992 Jul;37(1):3-7.
- 70-**Beutin L, Montenegro MA, Orskov I, Orskov F, Prada J, Zimmermann S, Stephan R. Close association of verotoxin (Shiga-like toxin) production with enterohemolysin production in strains of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 1989 Nov;27(11):2559-2564.
- 71-**Steadman R, Topley N : The virulence of *Escherichia coli* in the urinary tract. In: Brumeitt W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR (eds): *Urinary tract infections*, Chapman and Hall Medical London 1998; 37-58.
- 72-**Koneman Emler W: *Color And Texbook Of Diagnostik Microbiology Sixth Edition* Washington W, Stephan A, William J, Koneman E, Procop G. Lippincott Williams and Wilkins;2006;262-263.
- 73-**Echeverria P, Sethabutr O, Pitarangsi C: Microbiology and diagnosis of infections with *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Rev Infect Dis*. 1991 Mar-Apr;13 Suppl 4:S220-225.
- 74-**Clinical and Laboratory Standards Institute: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement M100-S15*, CLSI, Wayne, PA (2005).
- 75-**Sanders CC, Thomson KS, Bradford PA. Problems with detection of beta-lactam resistance among nonfastidious gram-negative bacilli. *Infect Dis Clin North Am*. 1993 Jun;7(2):411-24.
- 76-** Chomarat M: Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Dec;16(4):483-487.
- 77-** Gales AC, Jones RN, Gordon KA, Sader HS, Wilke WW, Beach ML, Pfaller MA, Doern GV: Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial

surveillance program (1998). J Antimicrob Chemother. 2000 Mar;45(3):295-303.

**78-** Timurkaynak F, Kuru İnci E, Arslan H: Toplum kökenli ve nosokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı. Ankara Üniv.Tıp Fak. Mec2001;54:287-292.

**79-**Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, Hoban DJ: A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Apr;44(4):1089-1092.

**80--** Ko KS, Suh JY, Peck KR, Lee MY, Oh WS, Kwon KT, Jung DS, Lee NY, Song JH: In vitro activity of fosfomycin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from urine and blood. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 May;58(1):111-115.

**81-** Livermore DM: Minimising antibiotic resistance. Lancet Infect Dis. 2005 Jul;5(7):450-459.

**82-**Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO: Association between 9-fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis. 2005 Oct 1;41(7):923-929.

**83-**Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM: Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. Int J Antimicrob Agents. 2003 Oct;22 Suppl 2:95-100.

**84-**Ungheri D, Albini E, Belluco G: In-vitro susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol. J Chemother. 2002 Jun;14(3):237-240.

**85-** Fuchs CP, Barry LA, Brown SD: Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from

ten North American medical centres by three methods. *J. Antimicrob. Chemother.*, Jan 1999; 43: 137 - 140.

**86-**Kahlmeter G: ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):69-76.

**87-**Lobel B: Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. Clinical outcome upholds the theories. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22 Suppl 2:85-87.

**88-** Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. In vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22 Suppl 2:53-9.

**89-**Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N: Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterokok* cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *Anknem Derg* 2007;21(4):219-222.

**90-**Taşbakan M, Pullukçu H, Yamazhan T Arda B, Ulusoy S: Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *E.coli* suşlarında fosfomisinin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *Anknem Derg* 2004;18(4):216-219.

**91-** Schaeffer AJ: The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med* 2002;113:45-54.

**92-** Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark: İdrar örneklerinden izole edilen izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2001;8(1):15-17.

**93-**Ateş F. Alt üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda idrar kültürü sonuçlarının analizi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007;33(2):223-227.



- 94-**Yuluğkural Z, Mutlu B: İdrarkültürlerinden izole edilen E.coli suşlarının sık kullanılan antibakteriyellere karşı duyarlılıkları.Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2007;24(1):6-11.
- 95-** Pullukçu H, Taşbakan M, Aydemir Ş, Sipahi OR Turhan A, Özinel MA, Ulusoy S:İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Anknem Derg 2006;20(1):26-30.
- 96-** Erdem H, Avcı A; Pahsa A : Toplum kaynaklı üropatojenik E.coli suşlarında antibakteriyel direnç.Ankem Derg 2004;18(1):40-44.
- 97-** Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. Clin Microbiol Infect. 2001 Oct;7(10):543-547.
- 98-**Kahlmeter G;Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study.Int J Antimicrob Agents. 2003 Oct;22 Suppl 2:49-52.
- 99-**Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M : E.coli'nin klinik izolatlarının Fosfomisin Trometamol ve diğer antibiyotiklere İn-vitro duyarlılığı. .Ankem Derg 2005;19(2):77-79.
- 100-**Akay H, Duranay M, Akay A: Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve escherichia coli suşlarında antibiyotik duyarlılığı.İst Tıp Fak Derg 2006;69:1-4
- 101-**Küçükbayrak A, Beçet M, Güler S, Özdemir D: Üriner semptomu olan poliklinik hastalarının idrarında üreyen E.coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı. Tıp araştırmaları Dergisi 2006;4(1):18-21.
- 102-** Otağ E, Yıldız Ç, Delialioğlu N: İdrardan soyutlanan ve escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci. Ankem Derg 2003;17:384-387.
- 103-** Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Kilic SS, Ozdarendeli A: Ciprofloxacin and co-trimoxazole resistance and extended spectrum beta-lactamase production in Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2003 May;21(5):492-493.
- 104-** Ertuğrul MB, Çolak N: İdrardan izole edilen toplum kökenli Escherichia coli suşlarında antibiyotik duyarlılıkları.Ankem Derg 2004;18(3):161-165.