

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN
ESCHERICHIA COLI KÖKENLERİNDE FLOROKİNOLON DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI**

124065

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ Anabilim Dalı Programı

Yüksek Lisans Tezi

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

124065

Eczacı

Fethiye Ferda YILMAZ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Şafak ERMERTCAN

İZMİR

(2003)

ÖNSÖZ

Bu çalışmada öncelikle, yardımları ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Şafak Ermertcan'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın gerçekleşmesi için gereken her türlü imkanı ve ortamı sağlayarak katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Güner Coşar'a, yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Mine Hoşgör Limoncu'ya, Anabilim Dalı personelimize ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
<i>ESCHERICHIA COLI</i>	3
Virülans ve Patojenite Özellikleri.....	5
<i>E. coli</i> 'lerin Neden Olduğu Enfeksiyonlar.....	9
I- İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	9
II- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları.....	22
III- Solunum Sistemi Enfeksiyonları.....	28
IV- Menenjit.....	29
V- Sepsis ve diğer enfeksiyonlar.....	29
<i>KİNOLONLAR</i>	30
I- Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması.....	30
II- Farmakokinetik özellikler.....	33
III- Etki Spektrumu.....	34
IV- Klinik Kullanım.....	37
V- Yan etkiler.....	41
VI- İlaç Etkileşimleri.....	43
VII- Kinolon Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişimi.....	44
VIII- İYE Tedavisinde Kullanılan Bazı Florokinolonlar.....	47
IX- Üropatojen <i>E. coli</i> kökenlerinde Florokinolon Direnci.....	49
BÖLÜM II.....	51
GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
Bakteri Kökenleri.....	51
Besiyerleri.....	51
Çözeltiler.....	52
Antibiyotikler.....	52
Yöntem.....	53

BÖLÜM III.....	55
BULGULAR.....	55
BÖLÜM IV	58
TARTIŞMA.....	58
BÖLÜM V	65
SONUÇ VE ÖNERİLER	65
BÖLÜM VI.....	68
ÖZET	68
ABSTRACT	70
BÖLÜM VII	72
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	82
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	
Şekil 1.....	31
Şekil 2.....	31
Şekil 3.....	31
Tablo 1.....	57
Tablo 2.....	57
Tablo 3.....	57

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) genç kadın ve yaşlılar başta olmak üzere tüm dünyada önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. *Escherichia coli*'ler hastane ve toplum kaynaklı İYE'de en sık karşılaşılan patojen olup olguların yaklaşık % 80-95'inde etken olarak tespit edilmektedir (1, 29, 50, 59).

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), aminoglikozidler, sefalosporinler, nitrofurantoin ve kinolon grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Florokinolonlar güçlü etkisi, güvenilirliği ve geniş antibakteriyel spektrumu ile dünyanın büyük bir kısmında İYE tedavisinde önemli rolü olan kinolon türevleridir. Son yıllarda, özellikle β -laktam ve TMP-SMX gibi antibiyotiklerde karşılaşılan direnç problemi nedeniyle florokinolonlar, İYE tedavisinde tercih edilen bir grup antibakteriyel ajandır. Ancak son yıllarda, İYE'den en sık izole edilen *E. coli*'lerde florokinolonlara yavaş fakat devamlı bir direnç artışı gözlenmektedir (11, 29, 37, 55).

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen idrar örneklerinden 1999 yılında izole edilen 40

adet *E. coli* kökeni ile 2002 yılında izole edilen 50 adet *E. coli* kökeninin florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin'e duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

ESCHERICHIA COLI

Enterobacteriaceae familyası üyelerinden *Escherichia* cinsi içinde yer alan *Escherichia coli*, insanlarda en sık enfeksiyona neden olan bakterilerden biridir. Doğada çok yaygın olarak, özellikle de hayvan ve insanların gastrointestinal kanal florasında bol miktarda bulunurlar (40, 61). Esas olarak kalın barsaklara yerleşmiş olup, bu bölgede ve dışkıda en bol bulunan fakültatif anaerop bakterilerdir (35, 38).

E. coli bakterileri yaklaşık 2-6 µm boyunda, 1-1,5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak basillerdir. Kültürde kok benzeri, kısa, küçük veya uzun ve dallanmış şekilde görülebilirler. Bazı kökenler kapsüllüdür. Gram-negatif boyanırlar ve diğer bakteriyolojik boyalarla da iyi boyanma özelliğine sahiptirler. Birçoğu yüzeylerinde bulunan kirpikler yardımıyla hareket edebilirler (40, 62).

E. coli'ler laktoz, glikoz, trehaloz ve ksilozu fermente ederler. Triptofandan indol oluştururlar. Metil kırmızısı reaksiyonu pozitif, Voges-Proskauer testi negatiftir. Üreaz ve fenilalanin deaminaz aktiviteleri yoktur. Hidrojen sülfür üretmezler. Karbon kaynağı olarak sitrat kullanmazlar ve potasyum siyanid varlığında üremezler (35, 38, 61, 62).

Optimum üreme ısıları 37°C ve pH: 7-7,2'dir. Basit besiyerlerinde kolay ürerler. Buyyon ve peptonlu suda bol ürerler. Basit besiyerinde, 2-3 mm çaplı, yuvarlak, hafif kabarık, kenarları düzgün gri beyaz koloniler; kanlı agarda, hafif nemli, gri beyaz koloniler oluştururlar, bazıları β-hemoliz yapar. Mac Conkey agarda etrafında presipite safra tuzlarından oluşmuş pembe alanlarla çevrili kuru, pembe kırmızı, laktoz olumlu, 2-3 mm çaplı koloniler oluştururlar. Eosine Methylen Blue (EMB) agardaki kolonileri ise laktoz olumlu, metalik refle verir (35, 62).

Epidemiyolojik çalışmalarda organizmayı tanımlamak için O (somatik), H (kirpik) ve K (kapsül) antijenlerinden yararlanılır. *E. coli* bakterileri için 164 adet O grubu, 57 adet H grubu ve 90 adet K grubu antijen bulunması nedeniyle 1000'den fazla antijenik yapı görülür. Kapsül antijeni serotiplendirmede nadiren kullanılır. O antijeni serogrubu, H antijeni ise serotipi tanımlar. Serotiplendirmede sahip olunan antijenler yanyana yazılır, bulunmayan antijenler belirtilmez (O26:H1, O18:K1:H7 gibi). Bakterilerin sahip olduğu antijenik özellikleriyle, oluşan hastalık tablosu arasında bir ilişki vardır, özgün serotipler belli hastalıklardan sorumludur. Örneğin O55 ve O111 yenidoğanlarda diyare salgınlarına, O157:H7 kanlı diyare ve hemolitik üremik sendrom (HÜS)'a neden olur (35, 53, 62).

E. coli kökenlerinin direnç özellikleri diğer enterobakterilerden çok farklı değildir. Bazı boyalara ve kimyasal maddelere *Shigella* ve *Salmonella*'lardan daha duyarlıdır. Antibiyotiklere karşı direnç kazandıran R plazmitler ve virülans faktörlerini kodlayan çeşitli plazmitler içerirler. Epidemiyolojik araştırmalarda bu plazmitlerden yararlanılabilir. Benzer araştırmalarda *E. coli*'lerin salgıladığı bakteriyosinler (kolisin) belirlenerek, bunlara göre tiplendirilebilmektedirler (62).

Virülans ve Patojenite Özellikleri

Yapısal faktörler, hücre dışına salgılanan toksinler, enzimler ve çeşitli dokulara tutunmayı sağlayan bir takım organeller *E. coli*'lerin virülansına katkıda bulunurlar (41, 62).

1-Kapsül

Kapsül, fagositozu engelleyerek çeşitli organlarda enfeksiyon yapma gücünü artırır. Menenjitli yenidoğanlardan izole edilen *E. coli* kökenlerinin % 80'i K1 kapsülü taşımaktadır. Kapsül mikroorganizmayı *in vitro* şartlarda konak savunmasının öldürücü etkilerinden korur, beyin omurilik sıvısı ve kan dolaşımında bakterinin canlılığını sürdürmesini sağlar (35, 38, 41, 62). İdrar yolu enfeksiyonları (İYE)'na neden olan çoğu köken kapsüllüdür, bunlar serumda uzun süre canlı kalabilirler, özellikle alt idrar yollarından kaynaklanan böbrek enfeksiyonu ve sistemik enfeksiyonlara yol açarlar (38, 53).

2-Adezinler

Tip I fimbria (Mannoz sensitive-MS): *E. coli* kökenlerinin çoğunda bulunan, mannozlu reseptörlere bağlanabilen fimbriadır. Tip I fimbria *E. coli*'lerin mukozal hücrelere tutunmasını sağlar (3, 62). Tip I fimbriyalı *E. coli*'ler idrar yollarında mannozlu reseptörlere bağlanırlar ve piyelonefritten çok sistite neden olurlar. Bu kökenlerin tutunması mannoz varlığında inhibe olur, dolayısıyla bunlar mannoz duyarlı kökenler olarak da tanımlanırlar. Öncelikle vajinal kanalda kolonize olmaya yardımcıdırlar, mesanenin kolonizasyonunda ise daha az rol oynarlar. Tip I fimbria bakterinin fagositoza olan duyarlılığını artırır (35, 38, 64).

Tip II fimbria (Mannoz resistant-MR): Farklı yapıda kolonizasyon faktörleri ve adezinler bu ad altında toplanırlar:

P Fimbria: Genellikle İYE'ye neden olan *E. coli* kökenlerinde bulunan ve "Pap pili (pyelonephritis associated pili)" olarak da bilinen bu fimbria β -D-Gal, 1-4 α -D-Gal disakkaritleri içeren P kan grubu antijenlerine spesifik olarak bağlanabilme özelliğine sahiptir. P kan grubu antijenleri toplumdaki bireylerin % 99'unda bulunmaktadır. Birçok farklı antijenik tipte P fimbria olmasına rağmen hepsinin reseptörü benzerdir. P pilinin tutunma bölgeleri böbrek ve mesanede birçok hücrede bulunabilir. P fimbriyalı *E. coli* kökenlerinin kolonizasyonu, akut komplike olmayan piyelonefrit oluşumu için önemli bir faktördür. P fimbriyalı *E. coli*'lerde adezyon mannoz varlığında inhibe olmaz dolayısıyla bunlara mannoz dirençli kökenler denir (24, 35, 38, 53, 57, 64).

S Fimbria: Bakteremi etkeni olan *E. coli* kökenlerinde bulunur. Bakterilerin beyin ventriküllerine, koroid pleksusa ve damar epitelindeki reseptörlere tutunmasını sağlar (61, 62).

Ayrıca bazı *E. coli* kökenlerinde afimbrial adezin (AFA-I ve II) ve X Faktör (Dr adezin) gibi pili olmayan adezinler bulunmaktadır. "Dr hemaglütinin" de denen X Faktör, P kan grubu antijenleri ve mannoz içeren bölgeler dışındaki alanlara tutunan ve İYE'ye neden olan *E. coli*'lerin virülansında önemli rolü olan bir yapıdır. Dr hemaglütinin yapımını kodlayan Dra operonu, sistitli hastalardan izole edilen *E. coli* kökenlerinde saptanmıştır (53, 57, 62).

3-Ekzotoksinler

Enterotoksinler:

Diyare etkeni enterotoksijenik *E. coli* kökenleri tarafından, ısıya dayanıklı (Stabil toksin) ve ısıya dayanıksız (Labil toksin) olmak üzere iki tip enterotoksin salgılanır (35, 41, 62).

1-Labil Toksin (LT): LT-I ve LT-II olmak üzere iki tiptir ve plazmitler üzerinde kodlanırlar. LT-I yüksek molekül ağırlıklı (86000 dalton), kolera toksinine benzer, ısıya duyarlı bir toksindir. A ve B olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. B parçası ince barsaklarda 'GM1' reseptörlerine bağlandıktan sonra A parçası hücre içine girerek toksik etki gösterir. Adenilat siklaz enzimini aktive ederek hücre içinde cAMP miktarını artırır ve barsak boşluğuna bol miktarda sıvı ve NaCl geçişine neden olur. Sonuçta lökositiz, bol sulu diyare meydana gelir. LT-II ise daha çok hayvanlarda görülen enfeksiyonlarda rol oynarlar (38, 53, 62, 64).

2-Stabil Toksin (ST): Yaklaşık 18-50 aminoasitin disülfid bağlarıyla bağlanarak meydana getirdiği küçük polipeptid zincirlerdir. Disülfid bağları nedeniyle ısıya dirençlidirler (100°C'de 30 dk yapılarını korurlar) (38, 62).

Stabil toksin Sta ve Stb olmak üzere iki tiptir. Sta LT'ye benzer bir diyare oluşturur. Etkisini guanilat siklazın aktivasyonu sonucu cGMP miktarını artırarak oluşturur. LT gibi barsak lümenine bol sıvı ve elektrolit salgılanmasına neden olur (38, 53, 62, 64). Stb ise cGMP ve cAMP düzeylerini değiştirmez. Hücre içi kalsiyum miktarını artırır, serotonin ve prostaglandin E₂ salınımını stimüle eder. Ayrıca diğer toksinlerin aksine barsak mukoza hücrelerine zarar verir ve epitel hücre kaybı, özellikle

de villus atrofisine neden olur. Sonuçta absorpsiyonun azalmasıyla beraber osmotik diyare meydana gelir (64).

Genellikle hem LT hem de ST salgılanır ancak diyare oluşması için birisi yeterlidir (58). Toksinler hücreye özgüdür, kalın barsak hücreleri uygun reseptörler taşımadığından toksinlere duyarlı değildir (35, 38).

Verotoksinler:

E. coli'lerin O157: H7 serotipi, kültürde vero (maymun) hücrelerine ve kalın barsak mukoza hücrelerine yaptıkları toksik etkiden dolayı "verotoksin" adı verilen ve *Shigella*'ların salgıladığı şigatoksine benzerliği nedeniyle shigalike toksin I-II (SLT I-II) de denen toksinler üretir (31, 35, 38, 40, 41, 61, 62, 64).

Hemolizinler:

İYE'ye neden olan bazı *E. coli* kökenleri eritrositleri lizise uğratan ve aynı zamanda diğer hücre tiplerini öldüren ekstrasellüler bir toksin üretirler (38, 41, 53). Bu toksin "Repeats in toxin" (RTX) ailesine dahil olan Hemolizin A (Hly A)'dır ve *Proteus* kökenleri tarafından üretilen hemolizine benzemektedir. Yapılan bir çalışmada, P piliye sahip, hemolizin üreten kökenlerin sıçanların böbrek ve mesanesinde kolonize olarak % 60'ının ölümüne sebep olduğu görülmüştür. Hemolizin üretmeyen *E. coli* kökenlerinin sıçan karın boşluğuna enjekte edildiğinde daha az virülans gösterdiği gözlenmiştir. Buna dayanarak yalnızca P piliye sahip olan lizojenik kökenlerin böbrek hasarı meydana getirme yeteneğinin olmadığı düşünülmektedir (53).

RTX toksinleri ökaryot hücre membranında por oluştururlar. Toksin ile kalsiyum bağlanması por oluşumu için önemlidir. Bu oluşum sitoplazmik komponentlerin serbest kalmasına neden olduğundan toksinin yüksek miktarları hücreleri lizise uğratar. Böyle bir durum böbrek hasarına neden olabilir. Toksin miktarı az olduğunda meydana gelen lizis sonucunda ise böbrek hücrelerinin fonksiyonları etkilenmektedir (41, 53).

4-Endotoksinler

E. coli'lerin hücre duvar lipopolisakkarid (LPS)'i olan endotoksinler ateş, hipotansiyon ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olurlar (35, 38). LPS'nin P pili ile sinerjik olarak immün yanıtta rol aldığına dair bazı kanıtlar vardır. İYE etkeni *E. coli*'lerin sıçanların mesanesine inokülasyonu ile insanlardakine benzer bir immün yanıt oluşumu gözlenir. Bu yanıt polimorf nüveli lökositlerin (PNL) mukozaya hareketi ve lümen veya mesane içine sitokinlerin salınımı ile karakterizedir (53).

4-Diğer Virülans Faktörleri

Demir sağlamakta rol oynayan siderofor sistemler ile aerobaktin, sitotoksik nekroz yapıcı faktör (CNF) ve bazı antifagositik mekanizmalar da *E. coli* virülansına katkıda bulunmaktadırlar (3, 40, 41, 53, 62).

***E. coli*'lerin Neden Olduğu Enfeksiyonlar**

I- İdrar Yolu Enfeksiyonları

E. coli İYE'den en sık izole edilen bakteridir (8, 28-30, 45, 54, 59, 61, 62). İYE'lerden *E. coli*'lerin bazı O serotiplerinin (O4, O6, O75) sorumlu olduğu

belirlenmiştir (32, 35, 38, 57, 58). Üropatojenik *E. coli*'ler de denen bu kökenler dışkı florasındaki diğer bakterilerden, vajinal kanal ve periüretral bölgede de kolonize olabilmeye, üroepitel hücrelere tutunabilme ve dokulara invazyon yetenekleriyle ayrılırlar (64).

İYE tüm dünyada en sık karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarından biridir. İdrarda bakteri bulunması olarak tanımlanan bakteriüri, bazen asemptomatik olurken bazen de üretra, mesane, prostat veya böbreğin akut veya kronik enfeksiyonuyla ilişkilidir. Akut sistit-üretit, akut piyelonefrit, akut prostatit bu bölgelerde oluşan enfeksiyonların bazılarıdır. Böbrek, mesane veya prostatta meydana gelen kalıcı veya yineleyen enfeksiyonlar ise kronik İYE olarak tanımlanırlar (64).

Üropatojen *E. coli*'ler akut komplike olmayan üretit, sistit, piyelonefrit ve sepsise yol açabilirler (35, 53, 61, 63). Komplike olmayan üretit oluşumunda bakterinin özgün virülans faktörleri rol oynamaktadır. Komplike İYE'de ise normal idrar akımının engellenmesi (prostat hipertrofisi, taş, konjenital anomaliler) gibi konağa ait faktörler ve sonda gibi yabancı cisimlerin bulunmasının da etkisi vardır (28, 29, 35, 45, 61, 62).

E. coli akut komplike olmayan, toplum kaynaklı İYE'lerin yaklaşık % 80'ninden izole edilmiştir. Bunu özellikle genç kadınlarda % 10-15 oranıyla *Staphylococcus saprophyticus* takip eder. *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Proteus* türleri de komplike olmayan sistit ve piyelonefrite yol açabilir (11, 29, 45, 50, 58, 59, 61, 64). *E. coli* ler, kadın ve erkeklerde eşit oranda rastlanan, genellikle idrar sondası kullanımına bağlı olarak gelişen nozokomiyal İYE'lerden de en sık izole edilen etkidir. Diğer Gram-

negatif basiller, *Pseudomonas aeruginosa* ve enterokoklar da bu enfeksiyonlardan sorumlu olabilir (38, 53, 60, 61).

İYE Oluşumunda Konağa Ait Faktörler:

İYE bakteriyel virülans faktörleriyle, konak savunma mekanizmaları ve hazırlayıcı faktörlerin karşılıklı etkileşiminin bir sonucudur (24).

a) Konak Savunma Mekanizmaları:

İdrarın osmolaritesi, içeriğindeki üre ve organik asit konsantrasyonları ile düşük pH'ı mikroorganizmaların üremesini inhibe eder. Erkeklerde çinko içeren prostat sıvısının bakterilerin idrarda çoğalmasını önlediği bilinmektedir. Ayrıca idrar akımı sırasında idrar yolları mekanik olarak temizlenmektedir (1, 53, 61, 64).

Böbrek tübüllerindeki hücrelerden, Tip I fimbriyalı *E. coli*'lerin bu hücrelere tutunmasını engelleyen Tamm-Horsfall proteinleri salgılanır. Üroepitelyal hücrelerin salgıladığı mukopolisakkarit tabakanın da bakterilerin yapışmasını önleyici etkisi vardır (38, 61, 64).

Ayrıca salgılanan lokal antikorlar (IgA) ile vajen, periüretal bölge ve distal üretranın normal bakteriyel florası da önemli konak savunma mekanizmaları arasında yer almaktadır (56, 61, 64).

b) Hazırlayıcı Faktörler

İYE oluşumunda yaş, cinsiyet, gebelik gibi faktörlerin yanısıra diyabet gibi altta yatan başka bir hastalığın varlığı, immun sistemin baskılanmış olması, vezikoüretal

reflü, jinekolojik girişimler, cinsel yaşam gibi konağa ait diğer faktörlerin etkisinden de söz etmek mümkündür (24, 28, 29, 45, 50, 56, 59, 61).

Bebeklerde bakteriüri görülme sıklığı % 1-2'dir. Okul öncesi çağlarda görülen İYE daha çok konjenital anomalilerden kaynaklanır. İYE okul çağında kız çocuklarında daha yaygındır ve bu dönemde enfeksiyon geçirenlerde ileride enfeksiyon oluşma riski yüksektir. Yetişkin kadınların en az % 10-25'i hayatlarının bir döneminde İYE geçirmişlerdir. Kadınlar erkeklere göre İYE'ye daha yatkındırlar ve İYE riski yaklaşık % 1-3'lerde seyredir. Hamile kadınlarda ise bu risk % 4-7'lere ulaşır. Eğer İYE hamilelik süresince tedavi edilemezse gelişebilecek akut piyelonefrite bağlı olarak prematüre veya düşük ağırlıkta bebek doğumu meydana gelebilir. 65 yaş üzerindeki erkeklerin % 10'u, kadınların % 20'sinin idrarlarında bakteri bulunabilmektedir. Erkeklerde prostat hipertrofisi, kadınlarda ise mesane prolapsı, uzun süreli idrar sondası kullanımı gibi risk faktörleri İYE insidansını artırır (8, 39, 53, 54, 59, 61, 64).

Kadınlarda İYE üretranın kısa oluşu ve anüse komşu olması, vajinada dışkı florası üyelerinin kolonize olabilmesi gibi faktörlerden dolayı erkeklere oranla daha sık görülür (24, 38, 53, 61, 64). Normalde mikroorganizmalar diğer mukozalara kolaylıkla ulaşırken üriner sistem mukozası kapalı ve çeşitli savunma mekanizmalarıyla korunan bir bölge olduğundan sterildir, buna karşın vajinal mukoza savunmasızdır ve İYE yapan barsak bakterileri burada kolaylıkla kolonize olabilmektedirler (38, 56).

Cinsel yönden aktif genç kadınlar İYE'ye daha yatkındırlar (1, 24, 38, 39, 48, 53). Cinsel ilişki sırasında periüretral bölgede kolonize olmuş bakterinin üretradan içeri

girmesi kolaylaşır (38, 53). Ayrıca diyafram, spermisit ilaçlar gibi doğum kontrol yöntemleri de enfeksiyon riskini arttırmaktadır (1, 24, 48, 53).

Vajinal kanaldaki kalıcı floranın tahrip olması ve sonrasında *E. coli* veya diğer patojenlerle kolonizasyonu İYE oluşumunda önemli bir adımdır. Doğum kontrol amaçlı kullanılan spermisit ilaçların içeriğinde yer alan Nonoxynol-9 adlı aktif madde, kalıcı floranın önemli bir üyesi olan ve üropatojen *E. coli*'lerin vajinada kolonize olmasını önleyen laktobasillerin çoğalmasını engeller (53, 56). Ayrıca menapozdan sonra östrojen eksikliğine bağlı olarak lokal pH'nın yükselmesi ile burada asidik ortam yaratan laktobasillerin kaybolmasıyla *E. coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinin kolonizasyonu artar (48, 56). Vajinal florayı tahrip edebilen antimikrobiyallerin kullanımı da İYE oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdendir (24).

Erken yaşlarda geçirilen İYE ve annede İYE hikayesi bu enfeksiyonların oluşumunda kalıtsal faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir (24, 48). Bazı kadınların idrar yolu mukoza hücrelerinin yüzeyinde üropatojenik bakterilerin tutunduğu reseptörler daha yoğundur. P fimbria'lı *E. coli*'ler bu reseptörlere kolayca tutunarak enfeksiyonun başlamasına neden olurlar (1, 48, 53). Ayrıca üroepitelyal hücre membranının önemli bir parçası olan glikoprotein yapısındaki kan grubu antijenleri de (Lewis antijen) kişilerin İYE'ye duyarlılığını etkilemektedir. Lewis antijene sahip kişiler sekretuvar diğerleri ise nonsekretuvardır. Toplumun % 75'lik bir kısmını sekretuvar olanlar, % 20'sini nonsekretuvarlar, % 5'ini ise resesif fenotiptekiler oluştururlar. Üropatojen *E. coli*'ler nonsekretuvar olan kadınların üroepitelyal hücrelerine sekretuvar olanlarından daha iyi tutunabilmektedir. Nonsekretuvar ve resesif fenotipte olanlar yineleyen İYE oluşumuna daha yatkındır. Bunun nedeni bir görüşe göre Lewis

antijenlerinin *E. coli*'lerin tutunduğu karbonhidrat reseptörlerini kaplayarak burada koruyucu bir güç oluşturması, diğer bir görüşe göre ise sekretuar olanlarda *E. coli*'lerin tutunduğu reseptörlerin sayısının daha az olmasıdır (1, 24, 53, 56).

Konjenital anomaliler, vezikoüreteral reflü, prostat hipertrofisi, hamilelik gibi normal idrar akımının engellendiği durumlarda idrar boşaltımından sonra mesanede kalan idrar bakterilerin çoğalması için uygun bir ortam yaratır. Ayrıca diyabet hastalarında mesanede bulunan idrar içinde glikoz varlığı bakterilerin burada çoğalmasını hızlandırarak İYE'ye neden olabilmektedir (61, 64).

İdrar Yolu Enfeksiyonları, Tedavi ve Profilaksi

1- Aseptomatik Bakteriüri

Aseptomatik bakteriüri idrarın mL'sinde 10^5 'in üzerinde üropatojen bakteri bulunmasına karşın belirti vermeyen geçici mesane kolonizasyonudur. Gebelik boyunca ve ürolojik girişim öncesi erişkinlerin aseptomatik bakteriüri bakımından taranması gereklidir (1).

Tüm gebe kadınlarda aseptomatik bakteriüri varlığını saptamak için tercihen ilk trimesterde idrar kültürü yapılmalıdır. Bakteriüri saptanan gebe kadınlarda kısa süreli tedavi (3 gün süreyle amoksisilin, oral sefalosporinler, nitrofurantoin) verilmeli ve tedavi tamamlandıktan sonra idrar kültürü yapılmalıdır. Eğer bakteriüri kaybolmamışsa başka bir antibiyotikle 7-10 gün süreyle tedavi tekrar edilmelidir. Daha sonra doğuma kadar idrar kültürleri belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır (1, 64).

İleri yaştaki kadın ve erkeklerde oluşan asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesine gerek yoktur. Çünkü tedavi, dirençli mikroorganizmaların seçilmesine de yardımcı olmaktadır. Sadece yüksek risk taşıyan hastalar için tedavi önerilir (1).

2- Kadınlarda Basit Sistit

Akut sistit yüzeysel bir mukoza enfeksiyonudur. Genç kadınlarda akut basit sistite neden olan mikroorganizma türlerinin sayısı oldukça azdır. Olguların % 80'inde *E. coli*, % 5-15'inde *S. saprophyticus* ve bazen de *Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis* gibi diğer mikroorganizmalar etkindir. Cinsel ilişki, diyafram ve spermisit kullanımı, postkoital miksiyonun geciktirilmesi ve yakın geçmişte geçirilen bir İYE gibi çeşitli faktörler enfeksiyon riskini arttırmaktadır (1, 24, 64).

Akut basit sistit olgularında idrar kültürü yapılmadan kısa süreli antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Tedavi sonrası semptomlar devam ederse veya tekrarlırsa idrar kültürü yapılmalıdır. Enfeksiyonu tedavi etmek, rölaps veya reenfeksiyona bağlı yineleyen enfeksiyonların oluşumunu azaltmak için kullanılacak ideal antibiyotik, bakterileri sadece idrardan değil, periüreteral bölgeden de uzaklaştırabilmelidir. Komplike olmayan İYE tedavisinde antibiyotik seçilirken; antibiyotiğin antimikrobiyal spektrumu, seyrek doz aralıklarını sağlayan farmakokinetik özellikler, üropatojenlerde direnç oranı, yeterli idrar konsantrasyonunun devamlılığı, antibiyotiğin dışkı ve vajinal floraya etkileri, potansiyel yan etkileri ve tedavi rejiminin maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi için idrarda minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde ilaç konsantrasyonunun devamlılığı önemlidir çünkü idrarla hızla atılan (β -laktam antibiyotikler) ajanların terapötik etkisi daha azdır. İdrarda uzun süre yüksek

konsantrasyonlara erişen antibiyotikler günde bir veya iki defa kullanılmak suretiyle hastanın tedaviye uyumunu da kolaylaştırırlar (1, 32).

Uygulanacak antibiyotiklerin dışkı ve vajinal flora üzerine etkisi önemlidir. Anaerob flora üzerine çok az etkisi olan, fakat dışkı ve vajinal floradaki aerob Gram-negatif basillere etki eden antibiyotikler (TMP-SMX ve florokinolonlar) komplike olmayan İYE'nin uzun süreli tedavisi için en uygun antibiyotiklerdir. Bunlar vajinal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları halde, vajina florasında bulunan anaerob (laktobasiller) ve mikroaerofil bakteriler üzerine çok az etki gösterirler. Ayrıca bu antibiyotikler üropatojen *E. coli* kökenlerini vajina ve dışkı florasından temizleyerek, reenfeksiyon olasılığını da azaltmaktadırlar (1).

Tek doz ile tedavinin, önerilen antimikrobiyal ajana göre değişmekle birlikte, yaklaşık % 65-100 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir. Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin gibi florokinolonlar veya TMP-SMX gibi antimikrobiyallerle bu oran % 85-95'lere ulaşır. Üç günlük tedavi birçok çalışmada 7-10 günlük tedavi kadar etkili bulunmuştur. Standart terapi denen bu tedavi şeklinde de TMP-SMX ve florokinolonlar tercih edilmektedir. Duyarlı mikroorganizmalara karşı 3 günlük β -laktam tedavisi de, TMP-SMX ve florokinolonlarla yapılan tedaviye eşdeğer görülmüştür (1, 24, 64).

3- Kadınlarda Akut Komplike Olmayan Piyelonefrit

Genç kadınlarda akut komplike olmayan piyelonefritin klinik tablosu hafif karın veya bel ağrısı ile seyreden sistit benzeri tablodan, Gram-negatif sepsisine kadar değişebilir. Olguların % 80'inden *E. coli* sorumludur. Genç kadınlarda piyelonefrite

sebepler olan *E. coli*'lerin genç erkeklerde de komplike olmayan enfeksiyonlara (genellikle sistit) neden olduğu bildirilmektedir (1).

Akut komplike olmayan piyelonefritte dokulardaki (b6brek ve 6roepitel) enfeksiyon tedavi edilmeli ve metastatik enfeksiyon 6nlenmelidir. Tedaviden 6nce mutlaka idrar k6lt6r6 yapılmalıdır. Akut piyelonefrit, hastanede veya hastane dışında, oral veya parenteral yoldan kullanılan antibiyotiklerle tedavi edilebilmektedir. Hastada bulantı kusma yoksa, hafif seyirli bir enfeksiyon s6z konusuysa oral antibiyotiklerle hastaneye yatırmadan tedavi edilebilirler. Bulantı ve kusma ile seyreden ağır bir enfeksiyon ge6çirmekte olanlar, 6rosepsis riski olanlar ve gebeler hastaneye yatırılarak parenteral yoldan tedavi edilmelidir ve bu hastaların kan k6lt6rleri de yapılmalıdır (1).

Tedavide gentamisin, ampisilin, seftriakson veya florokinolon grubu antimikrobiyal ajanlar ve kombinasyonları 6nerilebilir. Hastaneye yatırılan hastada ampirik tedavi sıklıkla seftriaksonla başlatılmaktadır. Enfekte b6brekte y6ksek konsantrasyona ulaşan siprofloksasin ve ofloksasin de komplike olmayan piyelonefritin parenteral tedavisinde etkili olmaktadır (1).

Hastaneye yatırılan akut komplike olmayan piyelonefritli hastalarda ateş d6řt6kten, semptomatik olarak d6zelme olduktan sonra oral tedaviye ge6ilebilir. Aynı antibiyotiğin oral ve parenteral şekli ardışık tedavide kullanılabileceği gibi uygun bir başka antibiyotikle de tedavi tamamlanabilir. Bu hastalar ve hastaneye yatması gerekli olmayan hastalar i6in etken duyarlıysa oral kullanılabilen TMP-SMX ve florokinolonlar tek ajan olarak se6ilebilecek geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir (1, 34).

Piyelonefrit için ideal tedavi süresi 14 gün olarak önerilmektedir. Tedavi süresinin iki haftadan fazla olmasının kan kültürleri pozitif olan hastalarda bile yararı yoktur. Komplike olmayan akut piyelonefriti olan ve tedavi sonrası asemptomatik hale gelen hastalarda tedavi sonrası idrar kültürü yapılmasına gerek yoktur (1).

4- Komplike İYE

Komplike İYE fonksiyonel, metabolik veya anatomik olarak anormal üriner sistemi olan hastalarda oluşan ya da antibiyotiklere dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Klinik tablo hafif seyirli sistitten, hayatı tehdit eden ürosepsise kadar değişebilir. Komplike İYE’de değişik türde ve genellikle pek çok antibiyotiğe dirençli bakteriler etken olabilmektedir (1).

Erkeklerdeki tüm İYE’nin komplike olduğu düşünülebilir, çünkü bu enfeksiyonların çoğu yenidoğan, süt çocuğu ve yaşlılarda meydana gelir ve ürolojik anomaliler, mesane ağzı obstrüksiyonu veya üriner sisteme girişim sonrası gözlenmektedir. Prostat hipertrofisi ve genitoüriner sisteme girişim İYE’ye eğilimi arttıran en önemli nedenlerdir. Erkeklerde yineleyen İYE’nin en sık karşılaşılan nedeni kronik bakteriyel prostatittir. HIV enfeksiyonu ve immun sistemi baskılayan diğer hastalıklar da erkeklerde İYE riskini arttırmaktadır (1).

Komplike İYE’den şüphelenilen hastalarda tedaviden önce idrar kültürü yapılması gerekir. Komplike enfeksiyonları tedavi etmek son derece güçtür. Esas olan idrar akımındaki obstrüksiyonu, yabancı cisim ve renal veya perinefritik apseyi saptamak ve ortadan kaldırmaktır. Komplike İYE olan hastalarda böbrek hasarı, bakteremi, sepsis gelişim riski ve mortalite oranı yüksektir (1).

Hafif-orta seyirli enfeksiyonu olan hastalarda oral antibiyotiklerle tedavi yapılabilir. Florokinolonlar komplike enfeksiyona yol açabilen patojenlerin çoğunu kapsayan geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri ve idrar ile üriner sistem dokusunda yüksek seviyeye erişebilmeleri nedeniyle ilk seçenek antibiyotiklerdir. Etken duyarlıysa TMP-SMX de yararlı olabilmektedir. Ağır seyirli enfeksiyonlarda ürosepsis riski yüksektir, bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Tedavide parenteral yoldan florokinolonlar, imipenem, ampisilin ve gentamisin kullanılmalıdır (1).

5- Sondaya Bağlı Bakteriüri

Sondaya bağlı enfeksiyon oluşumunda bozulan konak savunma mekanizmaları ve sonda varlığının, bakteriyel virülans faktörlerinden daha önemli olduğu görülmüştür. İdrar sondasına bağlı bakteriüriye neden olan mikroorganizmaların çoğu hastanın kendi kolon florasında bulunmaktadır. Nozokomiyal İYE'nin yaklaşık % 80'i idrar sondası kullanımına bağlıdır. Sondanın takılması üretradaki mikroorganizmaların mesane içine itilmesi ve sürüklenmesine neden olabilmektedir. İdrar sondası özellikle kadınlarda üretranın üropatojen mikroorganizmalarla kolonizasyonunu arttırmaktadır (1).

Bakterilerin sondanın iç yüzeyine yapışması ve çoğalması sondaya bağlı bakteriüri oluşumunda önemli bir rol oynar. Bakterileri idrar akımı ve PMN'lere karşı koruyan biyofilm meydana gelir. Buradaki mikroorganizmalar antibiyotiklerden bile korunabilmekte ve tedavi başarısız olmaktadır (1).

Bakteriüri gelişiminde en önemli risk faktörü sondanın takılı kalma süresidir. Çok iyi bakım yapılsa da tüm hastalarda bakteriüri gelişmektedir. Yaklaşık 2-4 gün gibi kısa süre sonda uygulandığında akut piyelonefrit, bakteremi; daha uzun süre sonda

uygulandığında ise bu sayılanlara ek olarak sonda obstrüksiyonu, üriner sistem taşları, lokal enfeksiyonlar, kronik enflamasyon, böbrek yetmezliği ve yıllar sonra mesane kanseri gelişebilir (1).

Kısa süreli uygulamada bakteriüriye en sık neden olan mikroorganizma *E. coli*'dir. Diğer mikroorganizmalar ise enterokoklar, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*'dur (1). Beş günden fazla sonda kalan hastaların ise yaklaşık % 50'sinin mesanesinde bakteriler kolonize olabilmektedir. Sonda yenilenirse bakteriler ortamdan uzaklaşır ve semptomatik enfeksiyon gelişimi önlenebilir. Bu tip enfeksiyonlara yoğun bakımdaki hastalarda, bunama olanlarda veya ağrı kesici ilaç kullananlarda sık rastlanır. Bakteri kan dolaşımına geçerse herhangi bir organ enfekte olabilir, pnömoniden menenjitte, immun baskılı hastalarda da benzer olarak basit İYE'den sistemik enfeksiyonlara kadar çeşitli hastalık tabloları gelişebilir (35, 53).

Sondaya bağlı bakteriüriyi önlemek için sistemik antibiyotik kullanılması antibiyotiklerin yan etkileri, maliyeti, hastada ve serviste dirençli bakteri oluşumu ihtimalinden dolayı önerilmemektedir. Bakteriürinin komplikasyonları açısından riskli olan hastalarda antibiyotik tedavisi gerekebilir (1).

6- Yineleyen İYE

Kadınlarda İYE'nin karakteristik özelliği tekrarlamaya eğilimli olmasıdır. Yineleyen İYE genç ve sağlıklı, idrar yolları anatomik ve fizyolojik olarak normal olan kadınlarda da görülebilmektedir (1, 24, 64).

Aynı bakteriyle tedavinin tamamlanmasını izleyen iki hafta içinde gelişen enfeksiyona rölaps adı verilir. Yapısal anomali, taş, böbrek tutulumu ve erkeklerde kronik bakteriyel prostatit risk faktörlerindedir. Öncelikle eğer varsa enfeksiyonun tekrarlamasına neden olan yapısal veya başka nedenlere bağlı sorunun giderilmesi ve daha sonra da daha uzun süreli (2-6 hafta) antimikrobiyal tedavi önerilir. Reenfeksiyon ise tedavinin tamamlanışından 2 hafta sonra değişik köken ve türlerle gelişen enfeksiyonlardır. Sık reenfeksiyonlar orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda görülür ve alt üriner sisteme lokalizedir. Genellikle kısa süreli tedaviler yeterlidir (1, 24, 32, 64).

Yineleyen İYE'li kadınların çoğu aynı mikroorganizmalarla kolonize olmaktadır. Bu enfeksiyonlar aralıklı olarak dışkıda bulunan *E. coli*'nin idrar yollarında yeniden kolonize olmasıyla meydana gelmektedir. TMP-SMX ve norfloksasin dışkı florasından *E. coli* gibi üropatojenlerin izolasyonunu önemli ölçüde azaltmaktadır (1).

Yineleyen İYE'de biyolojik yatkınlığın rolü büyüktür. Non-sekretuvar ABO kan grubu olanlar, P kan grubu antijeni olanlar, *E. coli* antijenlerine immun cevapsızlığı olanlar İYE'ye daha duyarlıdır. Menapoz sonrası kadınlar sıklıkla reenfeksiyonlara maruz kalabilirler. Bu enfeksiyonlar bazen miksiyondan sonraki rezidüel idrara bağlanabilir. Sıklıkla mesane veya uterus prolapsı ile birlikte dirler (1, 32).

İdrar yollarında bir patoloji olmayan, ancak sıklıkla yineleyen İYE gözlenen ve diğer önlemlere yanıt vermeyen kadınlar profilaksiye adaydır. Profilaksi 6 ay-1 yıla kadar uzayabilir. Uzun süreli ve düşük dozlu profilaksilerde yineleyen İYE olan

hastaların % 75-80'inde başarı sağlanır. Bu amaçla genellikle nitrofurantoin, TMP-SMX, kinolonlar ile 1. ve 2. kuşak sefalosporinler tercih edilir (1, 32, 35, 53).

II- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları farklı *E. coli* grupları tarafından değişik mekanizmalarla oluşturulmaktadır. Virotip de denen bu gruplar;

- I. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)
- II. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)
- III. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)
- IV. Enteroaderan *E. coli*
 - a) Enteroagregatif *E. coli* (EAggEC)
 - b) Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)
 - c) Difüzoaderan *E. coli* (DAEC) şeklindedir (38, 53, 62, 64).

1-Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC): Gelişmekte olan ülkelerde, iki yaşın altındaki bebeklerde diyareye ve yetişkinlerde turist diyaresine neden olur (40, 53, 62, 64). Bakteriler kontamine su ve yiyeceklerin ağız yoluyla alınmasıyla bulaşır. Mide pH'sının düşük olması, aside dayanıksız olan bu bakterilere karşı organizmayı koruyucu bir özelliktir. Yılın her mevsiminde hastalık yapabilir ancak sıcak ve nemli havalarda enfeksiyonların görülme sıklığı artar (38, 62, 64).

ETEC kökenlerinin, biri adezyonu diğeri ise enterotoksin yapımını kodlayan iki farklı plazmiti vardır. ETEC kökenleri jejunum ve ileum hücrelerinin mikrovilluslarındaki özel reseptörlere (kolonizasyon faktör-CFA I ve II) fimbriaları aracılığı ile tutunurlar. Daha sonra da LT ve ST ekzotoksinleriyle ince barsak epitel hücrelerine etki ederler. Mukozaya invazyon ve penetrasyon yapmazlar, yangıya neden olmazlar (35, 41, 53, 62, 64).

10^6 - 10^8 bakterinin alınması, sağlıklı bir bireyde enfeksiyon oluşumu için yeterlidir. İnkübasyon süresi 1-2 gündür. Oluşan hastalık tablosu koleradakine benzer; kansız ve sulu diyare, bulantı, karın ağrısı ve krampları ile hafif ateş yüksekliği şeklinde kendini gösterir. Diyare 3-4 gün sürer, sonra semptomlar hafifler. Nadiren yüksek ateş, tüşüme, titreme, bulantı ve kusma ile seyreden ciddi bir hastalık tablosu da gözlenebilir. Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda ölüme sebep olabilir (38, 40, 41, 53, 62, 64).

ETEC kökenlerinin yaygın olduğu ülkelerde (örn: Hindistan) toplumun önemli bir kısmı bu bakterilere bağışıklık kazanmıştır. ETEC kökenlerine duyarlı yabancı bireylerde ise bakterilerle temas sonucunda diyare meydana gelir. Bu nedenle oluşan tabloya “turist diyaresi” denmektedir. Bağışıklık kazanmış bireyler toplumda genellikle taşıyıcı ve hastalık yayıcı olarak rol oynarlar (62, 64).

Tanı için toksinler ve kolonizasyon faktörleri araştırılır. Antiserumlarla serogrup tayini yapılabilir. LT ve ST araştırmak için ticari olarak hazırlanmış kitler bulunmaktadır. Dışkı örneklerinde enzim işaretli oligonükleotid problemler ile toksinler araştırılabilir (41, 62, 64).

2-Enteroinvaziv *E. coli* (EİEC): Kontamine yiyecek ve içeceklerle fekal-oral yoluyla bulaşılır. İnsanlar arasında direkt temasla bulaş olabilir fakat yaygın değildir. Kalın barsak epitelini invaze edip, burada çoğalarak epitel hücrelerini tahrip eder. *Shigella*'nın yaptığı tabloya benzer; ateş, karında kramplar, tenezm, kanlı ve mukuslu dışkılamanın görüldüğü dizanteriform diyareye yol açar (31, 38, 40, 41, 61, 62, 64).

EİEC'nin barsaktaki mukoza hücrelerinin yüzeyine tutunmasıyla ETEC enfeksiyonlarındaki gibi bir sulu diyare fazı başlar. Sonra plazmitler aracılığıyla sentezlenen invazyon faktörleriyle hücrelere penetre olur, buradan hareket edip komşu hücreleri de enfekte ederler. Sonuç olarak hücre ölümü ve mukoza tahribatı nedeniyle dizanterik faz başlamış olur (53, 64).

EİEC enfeksiyonları zaman zaman *Shigella* enfeksiyonlarıyla karıştırılabilmektedir. EİEC'ler çoğu *E. coli*'nin tersine *Shigella*'lara benzer şekilde hareketsiz, laktozu fermente etmeyen veya yavaş fermente eden bir yapıdadırlar (64).

E. coli'nin invaziv serotiplerini belirlemek için serolojik testlerden yararlanılabiliirse de sonuçlar pek güvenilir değildir. Bakterinin invaziv özelliğini görmek Sereny testi ile mümkündür. Şüphelenilen *E. coli* EİEC ise kobay gözüne damlatıldığında keratokonjunktivit meydana gelir (31, 38, 41, 61).

3-Enterohemorajik *E. coli* (EHEC): Kanlı diyare, iskemik (hemorajik) kolit ve HÜS'e yol açar (31, 40, 62, 64). Gelişmiş ülkelerde yaşlı bakımevlerinde ve çocuk yuvalarında salgınlar yapar (53, 62). Görülme sıklığı sıcak mevsimlerde ve 5 yaşın altındaki çocuklarda artar (41, 61).

EHEC asemptomatik olarak sığır barsaklarında bulunur. Ayaküstü yemek yenen büfelerde yetersiz pişmiş hamburger vs. gibi etlerle, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle, meyve sularıyla insanlara bulaşır. Nadiren kişiden kişiye direkt temasla da bulaşabilmektedir (35, 40, 41, 61, 64).

Yüzden az sayıda basil alınması hastalık oluşumu için yeterlidir. Aside diğer enterik patojenlerden daha dayanıklıdır. İlk olarak basilin terminal ileum, çekum veya kolona tutunmasıyla kansız bir diyare başlar, sonra verotoksin salınımıyla beraber karın ağrısı ve kanlı diyare meydana gelir. Belirgin bir ateş yoktur ve dışkıda lökosit genellikle azdır. Klasik dizanterinin aksine mukozada invazyon ve enflamasyon meydana gelmez (31, 38, 40, 41, 53, 61, 64).

Çocuk diyaresi genellikle gelişmiş ülkelerde öldürücü değildir ancak EHEC kökenleri sebep oldukları HÜS komplikasyonu ile öldürücü olabilirler (38, 53, 64). HÜS hemorajik kolit geçiren hastaların % 7-25'inde ortaya çıkan önemli bir tablodur. Çocuklar, HÜS için yüksek risk taşırlar. HÜS'de akut renal yetmezlik, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi meydana gelir. Ayrıca böbrek ve santral sinir sistemi (SSS) fonksiyon kaybı gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilir (35, 40, 61, 64).

Bilinen en önemli EHEC serotipi ve serogrubu olan O157:H7, SLT-I ve SLT-II olmak üzere iki tip verotoksin salgılamaktadır. İkisi de beş adet B ve bir adet A alt ünitesinden oluşmaktadır. B alt ünitesiyle konak hücrelere tutunduktan sonra A ünitesi ikiye ayrılır ve A₁ parçası rRNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eder. HÜS seçici olarak böbrek endotel hücrelerini tahrip eden SLT-II üretimiyle ilişkilidir (41).

Tanıda verotoksin varlığının tespiti için önceleri vero veya HeLa hücrelerinden yararlanıldıysa da, günümüzde çoğunlukla immün testler kullanılmaktadır. Bu bakteriler sorbitole etki etmez veya geç etki eder. Tanıda bu özellikten yararlanılabilir. Bu amaçla dışkı kültürü Sorbitol-Mac Conkey agara (SMAC) ekilir ve burada oluşan renksiz kolonilerden lam aglütinasyonu ile identifikasyon yapılabilir (31, 40, 62, 64).

4- Enteroaderan *E. coli*:

a) **Enteropatojenik *E. coli* (EPEC):** Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve iki yaşın altındaki bebeklerde diyareye neden olur. Hastanelerde bebek servislerinde ve kreşlerde salgınlara yol açar. Erişkinlerde, ancak çok sayıda bakteri alındığında diyare meydana gelir (38, 40, 41, 61, 62, 64).

EPEC ile oluşan diyarenin karakteristik belirtileri; ateş, karında kramp, kusma, mukuslu, kansız ve bol sulu dışkılama şeklindedir. Bu belirtilere ek olarak malabsorbsiyon, malnutrisyon, kilo kaybı ve büyüme geriliği de görülebilir. Dehidratasyon sonucu ölüme de neden olabilmektedir (40, 61, 62, 64).

EPEC kökenleri ince barsakları enfekte ederler. Bakteriler, burada Peyyer plakları üzerinde bulunan mukoza hücrelerine tutunur ve epitelde dejeneratif değişikliklere, komşu mikrovilluslarda yıkıma neden olur. Enterotoksin veya şigatoksin üretmezler, invaziv değildirler. Diyare, enfekte hücrelerde absorpsiyon yeteneğinin yitilmesinden kaynaklanır (38, 40, 41, 53, 61).

Tanı için kökenlerin EPEC-O antijen grupları polivalan antiserumlarla, ELISA testi veya hücre kültürü yöntemi ile araştırılabilir. Bu antijenlerin özellikle yenidoğan diyare salgınlarında, ağır ve kronik diyarelerde araştırılması önerilmektedir (62, 64).

b) Enteroagregatif (mukoid) *E. coli* (EAggEC): Gelişmekte olan ülkelerde, 1-5 yaş arası çocuklarda kronik persistan diyare etkenidir. Aynı zamanda viral enfeksiyonlara (HIV enfeksiyonu) bağlı immün yetmezlik gelişen kişilerde görülen kronik diyareden de sorumludur. Çocuklardaki enfeksiyon belirtileri; kusma, ateş, kanlı-mukuslu diyare ve nadiren karın ağrısı şeklindedir (40, 41, 53, 61, 62, 64).

EAggEC kökenleri ince barsak mukoza hücrelerine agregatif adheran fimbria-I (AAF-I) yoluyla kümeler oluşturacak şekilde tutunurlar. Bu agregatif özellik plazmitler yoluyla kazanılır. Bakterilerin kolonizasyonu ile artan mukus sekresyonu barsaklarda koruyucu bir film tabakası oluştururken, besinlerin absorpsiyonu da azalmaktadır. Bu kökenler invaziv değildir ve tutundukları bölgede belirgin histolojik değişiklik oluşturmazlar (41, 53, 61, 62, 64).

EAggEC'de toksin varlığı saptanmıştır ancak patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. ST-benzeri ve hemolizin benzeri iki toksinden söz edilmektedir. Bunlar barsak mukoza hücrelerine zarar vererek diyareye neden olurlar (41, 53, 64).

Tanı için DNA probları kullanılır. Ayrıca bu kökenlerde hücrelere tutunmayı gösteren agregasyon testinden yararlanılabilir (62).

c) Difüzoaderan *E. coli* (DAEC): DAEC bir yaşından büyük çocukları enfekte eder. Kansız ve lökositiz bir diyare oluşturur. Barsak mukoza hücrelerinin yüzeyine fimbria (F1845) ve/veya dış membran proteinleri yoluyla difüze olarak tutunur (40, 64).

***E. coli* kaynaklı GİS Enfeksiyonlarında Tedavi ve Profilaksi:**

Enfeksiyonların bazılarında (turist diyaresi) doksisisiklin, siprofloksasin, trimetoprim- sulfametoksazol (TMP-SMX) ile profilaksi yararlı olabilmektedir. Bazı koşullarda antibiyotikler direnç gelişimi ve oluşabilecek yan etkileri nedeniyle, motilite azaltan ilaçlar ise bakterilerin barsaklarda uzun süre kalmasına neden olacağından önerilmemektedir. Bunun yerine kontamine olmayan yiyecek ve su tüketimine dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir. Diyare sırasında su ve elektrolit desteğinin sağlanması çok önemlidir. HÜS oluştuğunda ise diyaliz ve diğer destekleyici tedavilere de ihtiyaç duyulabilmektedir (35, 38, 40, 64).

III- Solunum Sistemi Enfeksiyonları

E. coli'nin neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonlarında rol alan spesifik bir virülans faktörü saptanmamıştır. *E. coli*'ler genellikle gastrointestinal kanal ve idrar yollarını enfekte ederlerken, kronik hastalığı olan kişilerde organlardan herhangi birini, özellikle de akciğerleri enfekte edebilmektedirler (35, 38, 62).

Bakteriler ağız sekresyonlarının aspirasyonu veya kan yolu ile akciğerlere ulaşarak pnömoni ve ampiyeme neden olabilirler. *E. coli*'ler hastane kaynaklı pnömonilerin % 12-50'sinden etken olarak izole edilmiştir. Pnömoni hastalarının çoğu 50 yaşın üzerindedir ve genellikle altta yatan diyabet gibi kronik bir hastalığı vardır (35, 38, 62).

Tedavi uygun antibiyotiklerle yapılabilir. Ampiyem varsa direne edilmeli ve solunum desteği sağlanmalıdır (38).

IV- Menenjit

Yenidoğanlarda B grubu streptokoklardan sonra en sık rastlanan menenjit etkeni *E. coli*'lerdir. Gebe kadınların yaklaşık % 25'inin vajinasında bulunan bakteriler bebeğe doğum sırasında bulaşabilirler. *E. coli* kökenleri arasında K1 kapsül antijeni taşıyanların menenjite yol açtıkları görülmüştür. *E. coli*'lerin % 75'inde K1 antijeninin varlığı saptanmıştır. *E. coli*'ler nadiren yaşlılarda da menenjite sebep olabilirler. Menenjit olgularında ölüm oranı % 40-80 olarak bildirilmiştir (35, 38, 41, 61, 62).

Tedavide *E. coli* yanı sıra yenidoğanda diğer menenjit etkenlerinden olan B grubu streptokoklar ve *Listeria monocytogenes*'e de etkili olabilecek antibiyotikler seçilmelidir. Bu nedenle ampisilinler ve 3. kuşak sefalosporinler (sefotaksim) kullanılabilir (35, 38).

V- Sepsis ve diğer enfeksiyonlar

E. coli'ler üriner, biliyer ve peritoneal enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen hastane kaynaklı sepsisin en sık rastlanan etkenidir. Bu bakteriler yara enfeksiyonu ve apendiks perforasyonu sonucu peritonitlere ve kana karışarak bakteremiye neden olurlar. Yapılarındaki LPS ile endotoksik şok ve yaygın damariçi pıhtılaşma meydana gelebilmektedir. Sepsis altta yatan bir hastalık veya immun yetmezlik halinde ölümle de sonuçlanabilir (35, 38, 41, 61, 62). Sepsis gelişimi bazı olgularda IV yolun hemen kapatılması veya yerinin değiştirilmesi ile önlenebilir. Sepsis tedavisi uygun antibiyotiklerin (gentamisin, sefalosporin) parenteral yoldan yeterli süre ve dozda kullanımı ile sağlanabilir (35, 38, 62).

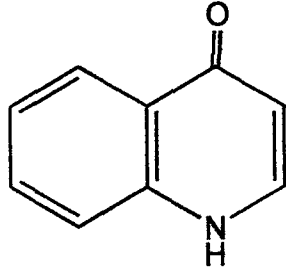
E. coli'ler ayrıca septik artrit, endoftalmit, karaciğer absesi, endokardit, osteomyelit, prostatit, sinüzit, tromboflebit gibi enfeksiyonlardan da izole edilebilmektedirler (38, 62).

KINOLONLAR

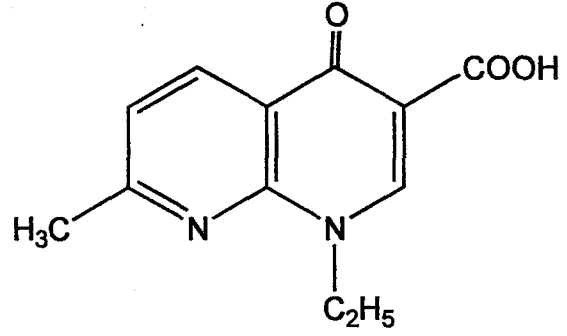
Tümü sentetik olarak elde edilen iki halkalı kinolon (naftiridin) (Şekil-1) çekirdeği içeren antibiyotiklerdir (61, 62). Grubun ilk örneği, Leshner ve arkadaşları tarafından 1962 yılında tanımlanan 1,8-naftiridin yapısındaki nalidiksik asittir (Şekil-2) (38). Dar etki spektrumu ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle nalidiksik asidin kullanımı Gram-negatif basillerin etken olduğu İYE ile kısıtlı kalmıştır (34, 61). 1970 ve 1980'lerde kinolon çekirdeğine flor atomu eklenerek etki spektrumu geniş florokinolonlar sentezlenmiş ve böylece kinolonlar İYE dışında da kullanılmaya başlanmıştır. Florokinolonlar güçlü antibakteriyel aktiviteleri ve olumlu farmakolojik özellikleriyle klinik anlamda büyük önem kazanmışlardır (34, 38, 41, 53, 62).

I- Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

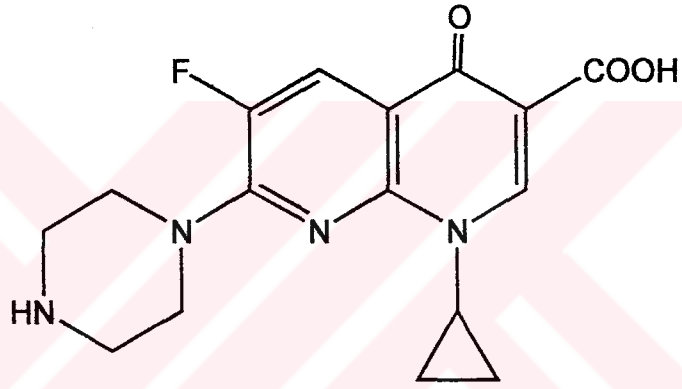
İki halkadan oluşan "naftiridin" yapısı kinolonların temel çekirdeğidir. Birinci konumdaki azot (N), üçüncü konumdaki karboksil (COOH) ve dördüncü karbonunda oksijen (O) atomu içeren temel yapı antibakteriyel aktivite için şarttır. Halkadaki yapı değişiklikleri etkinlik, farmakokinetik özellikler ve yan etki profillerinde değişikliklere neden olur. Florokinolonların altıncı karbonunda yer alan flor (F) atomu hücre içine geçişi kolaylaştırmanın yanısıra Gram-negatif mikroorganizmalara olan etkinliği de arttırmıştır (34, 38).



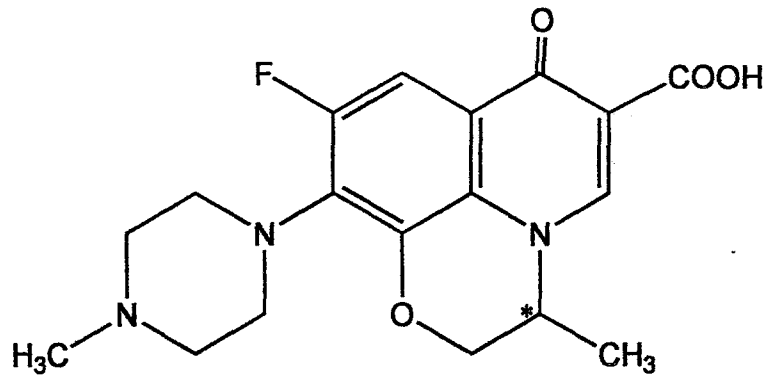
Şekil-1 4-Kinolon
(Naftiridin)



Şekil-2 Nalidiksik asit



Şekil-3 Siprofloksasin



Şekil-4 Ofloksasin/ Levofloksasin

Kinolonlar hücre içine basit difüzyonla veya Gram-negatif mikroorganizmaların dış membranlarında yer alan porinler aracılığıyla girer ve sonra tip 2 topoizomeraz sınıfı enzimlerden DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV aktivitesini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Kinolonlar DNA replikasyonu sırasında, etkili oldukları enzim-DNA kompleksine bağlanıp replikasyon çatalının ilerlemesini durdururlar. Sonuçta hücredeki DNA replikasyonu, kromozomların ayrılması, transkripsiyon ve rekombinasyon gibi faaliyetler durur. Kinolonlarla karşılaşan bakteriler bölünemezler ve boyuna uzayarak ölürler (20, 22, 23, 34, 37, 38, 53, 61, 63).

Tip 2 topoizomerazlar bir DNA segmentinin her iki ipliğini kesip aradan başka DNA segmentini geçiren ve daha sonra da kesiği onaran enzimlerdir. DNA giraz, GyrA ve GyrB genleri tarafından kodlanan iki A ve iki B alt ünitesinden oluşmaktadır. Kinolonlar B alt ünitesine bağlanarak DNA girazı inhibe ederler. Bakteri için hayati öneme sahip bir enzim olan DNA giraz, DNA süper sarmalının oluşumunu sağlamaktadır. DNA'nın replikasyonu sırasında replikasyon çatalının önündeki süper sarmalları kaldırır ve DNA ipliklerinin düğümlenmeden birbirinden ayrılmasını sağlar. DNA'yı negatif süpersarmal haline getiren tek bakteriyel enzimdir. DNA replikasyonunun başlaması için negatif süpersarmal önemlidir. DNA giraz aynı zamanda yeniden pozitif süpersarmal hale dönüşümü de kolaylaştırır. Bu enzim ayrıca, DNA'nın tamiri, bazı operonların transkripsiyonu ve rekombinasyonunda da rol oynamaktadır (20-23, 34, 37, 38, 46, 53, 61).

Topoizomeraz IV GyrA ve GyrB'ye benzeyen ParC ve ParE genlerinden oluşur (stafilokoklarda GrlA ve GrlB olarak da adlandırılır). Bu enzim, yavru DNA'ları

LC FUKSİYOĞRAFIYIM KURULU
BOKURMANTASTON MERKEZİ

ayrıldığı DNA replikasyonunun son aşamalarında rol oynar. Replikasyonun sonunda iki yüzük gibi birbirine geçmiş yeni DNA ipliklerinin birbirinden ayrılması ve hücre bölünmesi sırasında yavru hücrelere eşit olarak dağılmasını sağlar (20-23, 34, 38, 46).

Florokinolonlar her iki enzime de bağlanabildikleri halde Gram-pozitif ve negatif bakterilerdeki öncelikli hedefleri farklıdır. Gram-negatif bir bakteri olan *E. coli* ile yapılan ilk çalışmalarda DNA giraz kinolonlar için birincil hedef olarak tespit edilmiştir. Daha sonraları Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* larla yapılan çalışmalarda ise buradaki birincil hedefin topoizomerez IV olduğu görülmüştür. Yalnız 8. karbonunda metoksi grubu taşıyan yeni florokinolonların öncelikli hedefinin Gram-pozitiflerde de DNA giraz olduğu bilinmektedir (20-22, 34, 38, 46).

Siprofloksasin (Şekil-3), levofloksasin (Şekil-4), klinafloksasin, grepafloksasin ve trovafloksasin için *S. pneumoniae* kökenlerinde hedef bölge topoizomerez IV iken, moksifloksasin ve gatifloksasin pnömokoklarda DNA girazın A subünitesi üzerine etki eder. Gemifloksasin ve sitofloksasin ise her iki bölgeye de etkilidir. Sonuçta pnömokoklarda hem DNA-giraz, hem de topoizomerez IV önemli hedef bölgelerdir (34). Kinolonların farklı bakteri türlerinde farklı enzimleri birincil hedef almalarına bağlı olarak, direnç oranları da farklılık göstermektedir (22).

II- Farmakokinetik özellikler

Absorbsiyon: Kinolonların sindirim kanalından absorpsiyonları oldukça iyidir. En düşük oran % 40-50 ile norfloksasindedir, bu oran siprofloksasin için % 70'lere çıkar. Ofloksasinin (Şekil-4) ise hemen tamamı emilir. Serumda pik konsantrasyona ulaşma süresi 1-3 saat arasında değişir. Yiyeceklerle beraber alındığında kinolon

absorbsiyonu azalmaz ancak serumda pik düzeye ulaşması gecikir. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, trovafloksasin ve gatifloksasin parenteral olarak da uygulanabilirler. Trovafloksasin dışındakilerin serum proteinlerine bağlanma oranları düşüktür (4, 38, 61).

Dağılım: Kinolonlar vücut sıvı ve dokularında çok iyi dağılır ve birçok hücreye girebilirler. Akciğer, kalp, kemik ve prostat dokularında etkili konsantrasyonlara ulaşırlar. İdrardaki konsantrasyonları oldukça yüksektir. Dışkıda ise aerop bakteri florasını yok edebilecek düzeyde bulunurlar. Tükrük ve bronş sekresyonlarında serum düzeylerinden daha düşük, akciğer dokusunda daha yüksek yoğunlukta bulunurlar. BOS'a geçişleri iyi değildir. En iyi BOS düzeyi pefloksasin ve ofloksasinle sağlanır (% 30-80) (38, 61).

Eliminasyon: Norfloksasin, siprofloksasin, enoksasin hem böbrek hem de safra yoluyla, sinoksasin, ofloksasin, lomefloksasin ise büyük oranda böbrek yoluyla elimine edilir. Nalidiksik asit, pefloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin ve trovafloksasin ise az oranda böbrek yoluyla; elimine edilir. Diğerlerinin çoğu ise hem böbrek yoluyla hem de diğer yollarla elimine olurlarlar (38, 61).

III- Etki Spektrumu

Kinolonlar özellikle enterobakterler ve *Haemophilus influenzae* gibi aerobik Gram-negatif basiller ile *Neisseria* spp. ve *Moraxella catarrhalis* gibi Gram-negatif koklar üzerinde çok etkilidirler. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklara iyi derecede, streptokok ve enterokoklara karşı daha az etkinlik gösterirler (4, 38, 53, 62).

Ağız, kolon ve vajinadaki kalıcı mikrofloranın çoğunluğunu oluşturan anaeroplara karşı zayıf etkilidirler ve diğer antibiyotiklere nazaran kalıcı mikrofloraya daha az zarar verirler. Makrofajlara ve PNL'lere diğer antibiyotiklerden daha iyi penetre olurlar, dolayısıyla fagositlerin içinde canlı kalabilen bakterilerin meydana getirdiği enfeksiyonlarda da kullanılabilirler. Özellikle siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve sparfloksasin mikobakterler üzerine de etkilidirler (38, 53, 55, 62).

Tüm florokinolonlar metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) gibi çoklu direnç gösteren organizmalara karşı düşük aktivite gösterirler. Ayrıca yeni florokinolonlar aminoglikozit ve β -laktam antibiyotiklere çoklu direnç taşıyan bir çok bakteri kökenine de etkili bulunmuştur (55).

Farmakodinamik açıdan incelendiğinde ise florokinolonların konsantrasyona bağlı olarak etki gösterdiği ve çoğu Gram-negatif bakteriye karşı aminoglikozidlerdekine benzer post antibiyotik etki oluşturduğu görülmüştür (4, 10, 42).

1. Kuşak kinolonlar:

Bu gruptaki kinolonlar *Enterobacteriaceae* üyelerine etkilidirler. *P. aeruginosa* ve Gram-pozitif bakterilere etkileri yoktur. Sadece oral formları bulunmaktadır. Serum ve doku konsantrasyonları düşüktür. Bu grubun üyesi olan nalidiksik asit dar etki spektrumu nedeniyle sadece İYE'de kullanılabilmiştir (34). Bu gruptaki diğer kinolonlar ise oksolinik asit ve sinoksasindir (4).

2. Kuşak kinolonlar

Grubun ilk üyesi norfloksasin, kinolon molekülünün 6. konumuna flor (F) atomu eklenerek elde edilmiştir ve bu konumunda flor taşıyan kinolonlara “florokinolon” adı verilmiştir. Siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin ve lomefloksasin grubun diğer üyeleridir (4). Norfloksasin Gram-negatif basillere ve *P. aeruginosa*'ya etkilidir. Siprofloksasin ve ofloksasin *Chlamydia*, *Legionella* ve *Mycoplasma* türleri ile *P. aeruginosa*'ya da etkilidir. Özellikle İYE ve diğer sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Gram-pozitif etkinlikleri, özellikle *S. pneumoniae*'ye aktiviteleri sınırlıdır, ayrıca anaerop mikroorganizmalara etkinlikleri de yeterli değildir (34).

3. Kuşak kinolonlar

Levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin bu grubun üyelerindedir. Hepsinin ortak özelliği penisilin dirençli *S. pneumoniae*'ye etkili olmalarıdır ve bu nedenle 4. kuşak kinolonlarla beraber “solunum yolu kinolonları” veya “yeni kinolonlar” olarak isimlendirilirler. Kinolon çekirdeğindeki 7. karbon atomunda bulunan piperazin grubundaki değişiklikle streptokoklara karşı da etkinlik kazanmışlardır. *P. aeruginosa*'ya etkinlikleri 2. kuşaktakilere göre düşüktür. Yarı ömürleri uzun olduğundan günde tek doz olarak da kullanılabilirler. Sparfloksasin ve grepafloksasin yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır. Ülkemizde sadece levofloksasin'in ticari preparatı bulunmaktadır (34).

4. Kuşak kinolonlar:

Trovafloksasin, gemifloksasin, klinafloksasin, gatifloksasin, sitafloksasin ve moksifloksasin bu grupta yer alır. *Bacteroides fragilis* gibi anaerop bakterilere etkinliği

ile diğerk kuşaklardan ayrılırlar. *S. pneumoniae*'ye etkinlikleri 3. kuşak üyelerine göre daha fazladır. *P. aeruginosa*'ya etkinlikleri ise 2. kuşak üyelerine göre daha düşüktür. Serum yarı ömürleri uzun olduğundan günde tek doz kullanılabilirler. Ülkemizde kullanılan tek üyesi moksifloksasindir (4, 34).

IV- Klinik Kullanım

Nalidiksik asit, oksolinik asit ve sinoksasin gibi ilk sentezlenen kinolonlar yalnızca idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Sadece nalidiksik asit ayrıca şigella enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmıştır. 1980'lerin sonlarında norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, siprofloksasin gibi florokinolonların da dahil olduğu yeni sentezlenen kinolonlar genellikle daha etkili ve güvenilir olmaları nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulmuşlardır (38, 57).

1-İdrar Yolu Enfeksiyonları

İYE tedavisinde uygun farmakokinetik özellikleri ve geniş etki spektrumları nedeniyle florokinolonlar sıklıkla tercih edilmektedir. *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. gibi idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalara karşı oldukça etkilidirler. Üriner patojenlerin perineal, perirektal ve vajinal kolonizasyonunu önlerler (31, 35, 39, 51).

Akut komplike olmayan sistit tedavisinde, TMP-SMX ve sülfonamidlere karşı aşırı duyarlılığı olan bireylerde, TMP-SMX direncinin yaklaşık % 10-20 olduğu veya direnç gelişim riskinin olduğu bölgelerde florokinolonlar ilk tercih edilecek antimikrobiyal ajanlardır. Bu olgularda 3-10 gün süreyle norfloksasin, siprofloksasin

veya ofloksasin kullanılır. Yetişkinlerde, akut komplike olmayan ve komplike İYE ve piyelonefrit olgularında da kullanılabilirler (35, 51). Levofloksasin ve gatifloksasin sistit, piyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen antibiyotiklerdendir. *P. aeruginosa*'nın etken olduğu enfeksiyonlarda ise siprofloksasin ve norfloksasin tercih edilmelidir. Kadınlarda yineleyen İYE'de profilaksi için düşük doz ofloksasin, siprofloksasin veya norfloksasin kullanımı önerilmektedir (4, 34, 38).

2- Gastrointestinal ve Abdominal Enfeksiyonlar

Gastroenterit etkeni bakteriyel patojenlerin çoğu *in vitro* şartlarda kinolonlara duyarlı bulunmuştur. Dışkı kinolon aktivitesini azaltmaktadır ancak ilacın buradaki konsantrasyonu oldukça yüksektir. Kinolonların makrofajlara penetrasyonu sistemik *Salmonella* enfeksiyonlarındaki etkisi açısından önemlidir (38).

ETEC'in neden olduğu turist diyaresinde ve *Shigella* enfeksiyonlarında norfloksasin veya siprofloksasin diyare başlar başlamaz verildiğinde hastalığın süresi kısaltılabilmektedir. Yolculara profilaksi amaçlı uygulandığında da % 68-92 oranında koruma sağladıkları görülmüştür (38).

Salmonella ve *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu olan hastalarda siprofloksasin veya norfloksasin semptomların süresini kısaltabilir. *Yersinia enterocolitica*, *Plesiomonas shigelloides* ve *Aeromonas* spp. kinolonlar tarafından dışkıdan uzaklaştırılırlar ancak semptomların süresini kısalttıkları yönünde kesin bir bilgi yoktur (38).

Salmonella typhi'nin neden olduğu enterik ateş, siprofloksasinle % 92, ofloksasinle % 96 oranında tedavi edilmiştir. *S. typhi*'nin kronik taşıyıcılığı da norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin tedavisi ile % 83-93 oranında önlenmiştir (38).

Kinolonlar *in vitro* çalışmalarda *Helicobacter pylori*'ye karşı etkili bulunmuştur ancak bu organizmaların mide mukozasından uzaklaştırılmasında başarısız olmuştur. Safra yolları enfeksiyonlarında kinolonların kullanımı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. *E. coli* bakteremisine bağılı olarak meydana gelen kolesistit ve kolanjit olguları intravenöz siprofloksasin tedavisiyle % 83 oranında tedavi edilmiştir (38).

3-Solunum Yolu Enfeksiyonları

In vitro şartlarda solunum yolu patojenlerinin büyük çoğunluğu kinolonlara duyarlı bulunmuştur. Solunum yolu enfeksiyonlarında siprofloksasin ve ofloksasin sıklıkla tercih edilir. Toplum kökenli pnömoninin en sık karşılaşılan etkenleri *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'tir. Antipnömokokkal kinolonlar; penisilin dirençli pnömokoklar da dahil Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler ve atipik pnömoni etkeni mikroorganizmalara karşı etkili olmaları, günde tek doz kullanılabilmeleri, parenteral ve oral formları olması nedeniyle toplum kökenli pnömoni tedavisinde iyi bir seçenektirler (34, 38). Bu olgularda kinolonların daha çok hastanede gözetim altında kullanılması uygun görülmektedir (34). Atipik pnömoni ve hastane kaynaklı pnömoni olgularında da çeşitli doz ve yollarla kinolonlar uygulanarak tedavi sağlanabilmektedir (38).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesi *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in neden olduğu önemli mortalite ve morbidite sebebi bir hastalıktır. Özellikle yeni kinolonlar akut ataklarda % 85 başarılı bulunmuştur (34).

4-Kemik ve Eklem Hastalıkları

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında oral yoldan uzun süreli antibiyotik tedavisi uygulamak gerekebilir. Böyle durumlarda kinolonlar iyi bir seçenektir. Kronik osteomyelit ve protez eklemlerde oluşan septik artrit tedavisinde siprofloksasin, ofloksasin veya pefloksasin, gerekirse başka antibiyotiklerle de kombine edilerek kullanılabilir (38).

5-Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları:

Çoğunlukla *S. aureus* ve *S. pyogenes* kaynaklı komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında levofloksasin ve siprofloksasin benzer klinik etki gösterirler. Deri absesi, ülseri ve impetigo gibi durumlar oral fleroksasin tedavisine cevap vermektedir. Florokinolonlar, stafilokok ve streptokokların sebep olduğu komplike olmayan sellülit ve piyodermanın konvansiyonel tedavisinde penisilinler veya sefalosporinlerle beraber yer alırlar (34, 38).

6-Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Siprofloksasin, ofloksasin ve yeni kinolonlar *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'e etkilidirler. Gonore tedavisi için siprofloksasin ve ofloksasin tek doz olarak önerilir. Ofloksasin *C. trachomatis* enfeksiyonları için onay almış tek kinolondur. Yeni

kinolonlardan ise sadece gatifloksasin gonore tedavisinde tek doz olarak kullanılabilir (34).

7-Diğer Kullanım alanları

Prostatit, sinüzit, bakteremi, meningokokkal menenjit, bruselloz florokinolonların başarıyla kullanıldığı diğer enfeksiyonlardandır (34, 38).

V- Yan etkiler

Kinolonlar genel olarak yan etkileri az olan antibiyotikler arasında yer alırlar (4, 61).

1- Gastrointestinal sistemde meydana gelen etkiler:

Florokinolonların en önemli yan etkileri % 3-17 oranında karşılaşılan iştahsızlık, kusma ve abdominal şikayetler gibi gastrointestinal sistemle ilgili problemlerdir. Diyare ve antibiyotiğe bağlı kolit daha az sıklıkta karşılaşılan yan etkilerdir. Anaerobik barsak florası kinolonlardan çok az etkilenir veya hiç etkilenmez. Floranın etkilenmesine bağlı olarak nadiren *Clostridium difficile* diyaresi oluşabilir (4, 38, 55, 62) .

2- Santral Sinir Sistemi (SSS) Üzerine Etkiler:

Bazı florokinolonların kullanımına bağlı olarak hafif şiddette baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve ajitasyon gibi şikayetler, nadiren halüsinasyonlar, delirium ve felç meydana gelebilir. Bu tip SSS şikayetleri hastaların % 0,9-1,9'ünde görülebilmektedir. Konvülsiyon öyküsü olan tüm hastalarda kinolonların yüksek dozla kullanılması veya hiç kullanılmaması önerilir (4, 38, 55, 61, 62).

İ.C. TÜRKİYE KURUMU
 BORDURKASTON MERKEZİ

Levofloksasin, gatifloksasin ve siprofloksasinle meydana gelen SSS yan etkileri hafif şiddettedir. Enoksasin, lomefloksasin ve norfloksasin kullanımı önemli ölçüde konvülziyon riskini arttırmaktadır. Ofloksasin ise halüsinasyon ve psikotik reaksiyon oluşturma riskinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (55).

3- Allerjik Reaksiyonlar:

Kinolon kullanımı sırasında allerjik deri reaksiyonlarına % 0,4-2,2 oranında rastlanmaktadır. Deride döküntü, UV ışınları etkisiyle fototoksik reaksiyonlar meydana gelebilir. Lomefloksasin, pefloksasin, fleroksasin ve sparfloksasin fototoksik etkili olabilirler. İlaç ateşi, ürtiker, anjiyoödem, vaskülit, serum hastalığı benzeri semptomlar ve anafilaktik reaksiyonlar görülen diğer yan etkilerdir (4, 38, 55, 61).

4- Diğer Yan Etkiler:

Trovafloksasin kullanımına bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarının bozulması ve karaciğer tosisitesinin görülmesi 1999 yılında dikkatleri çekmiş ve FDA tarafından sadece çok gerektiğinde sağlık kurumlarınca izlenmek koşuluyla parenteral yoldan verilmesi uygun görülmüştür (4). Gatifloksasin ve levofloksasin kullanımına bağlı olarak ise QTc aralığının uzadığı gözlenmiştir (55). Daha çok 50 yaşın üzerinde steroid kullanan erkeklerde florokinolon kullanımına paralel olarak tendon yırtılması meydana gelebilmektedir. Bu nedenle tendon ağrısı ve enflamasyonun ilk belirtileri görüldüğünde florokinolon kullanımı bırakılmalıdır (4).

Yaşlılarda kinolonların farmakokinetik özelliklerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle böbrek fonksiyonları normal de olsa yaşlı hastalarda dozun

yarıya düşürülmesi önerilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise mutlaka doz ayarlanmasına gidilmelidir (65).

Çocuklarda muhtemel kıkırdak toksisitesi nedeniyle kinolonlar tercih edilmez. 16-18 yaşın altındakilerde ancak başka bir ilacın kullanımı mümkün değilse çok dikkatli olarak uygulanabilir. Yapılan hayvan deneylerinde, gelişmekte olan kıkırdak dokusunda erozyon, blister formasyonu ve sinovyal kalınlaşmaya neden olduğu görülmüştür. Gebe hayvanlara verildiğinde yavrularında da aynı bulgulara rastlanmıştır. Ancak günümüze kadar, kinolon kullanan çocuklarda böyle etkilere rastlanmamıştır (4, 55, 61).

Kinolonlar anne sütüne de geçebilmektedir. Kinolonların insanlarda gebelikteki ve laktasyon dönemindeki kullanımının güvenilirliği ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Norfloksasin veya siprofloksasinin ilk trimesterde kullanımında teratojenik risk artışı görülmemiştir (38, 55).

VI- İlaç Etkileşimleri

Kinolonlar oral olarak alınan alüminyum, magnezyum preparatları veya kalsiyum içeren antiasitlerle şelat oluştururlar, bu nedenle kinolonların oral biyoyararlılığı önemli ölçüde azalır. Birlikte verilmesi gerekiyorsa kinolonlar antiasitlerden iki saat önce veya sonra kullanılmalıdır. Genellikle H₂-reseptör blokörleri ve proton pompası inhibitörleri kinolon absorpsiyonunu önemli ölçüde etkilemezler. Demir sülfat, çinko içeren multivitamin-mineral kompleksleri de absorpsiyonu azaltıcı etkiye sahiptirler (4, 38, 55, 61).

Siprofloksasin ve pefloksasinin intravenöz formları aminofilin, amoksisilin veya flukloksasilinle birlikte verilmemelidir (38).

Enoksasin, siprofloksasin ve pefloksasin gibi bazı kinolonlar metilksantin, teofilin ve kafeinin metabolizmasında rol alan karaciğerdeki sitokrom enzimlerini inhibe ederek bu maddelerin serum düzeylerini yükseltirler (4, 38, 55, 61).

Kinolonlar ayrıca nonsteroid antiinflamatuvar ağrı kesicilerle kullanıldığında uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve konsantrasyon yeteneğinde azalma gibi santral sinir sistemi toksisitesine bağlı şikayetlere yol açarlar (4, 38, 61).

VII- Kinolon Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişimi

Son yıllarda kinolonların hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlarda yaygın ve sık kullanılması birçok bakteri türünde direnç oranlarının artmasına neden olmuştur (8, 39, 65). Kinolonlara karşı gelişen direnç; ilaç hedefindeki değişimlerden veya ilacın hedefe etkin konsantrasyonda ulaşamamasından kaynaklanır. Bazen de her iki mekanizma birlikte görülür (17, 20, 38, 51, 61, 62).

1-Hedef Enzimlerdeki Değişimler

Hedef enzimlerdeki değişimler, enzim alt ünitesini kodlayan genlerdeki spontan mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle de geniş bir bakteri popülasyonunda az sayıda mutant bulunabilir (20, 38). Florokinolonlara dirençli olan kökenlerde genellikle Gyr A veya Par C nadiren de Gyr B ve Par E üzerindeki küçük bir bölümde bir ya da daha çok mutasyona rastlanmaktadır (46, 49).

Gram-negatif bakterilerde kinolon direnci daha çok Gyr A ünitesindeki değişimlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Kristallografik analizlerde dirence yol açan amino asit değişimlerinin kinolonların bağlandığı kısmı oluşturan üç boyutlu bir bölgede toplandığını göstermektedir. Bu bölgeye “kinolon direncini belirleyen bölge (quinolone resistance determining region; QRDR)” adı verilmektedir. QRDR, *E. coli* kökenlerinde Gyr A'nın 67-106. aminoasitleri arasında bulunmaktadır. Bu bölge *E. coli*'nin yanısıra *Acinetobacter* spp., *Salmonella* spp., *P. aeruginosa* ve başta *S. aureus* olmak üzere Gram-pozitif koklarda, türe bağlı değişimler dışında, yüksek oranda korunmaktadır. Par C, Gyr B ve Par E alt ünitelerinde de benzer QRDR bölgeleri vardır (7, 20, 38).

Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik gösterir. Genel olarak Gram-negatif bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA girazken; Gram-pozitif bakterilerde topoizomeraz IV'tür. Bakterilerin farklı kinolonlara duyarlılıkları, birincil hedefin hangi enzim olduğuna ve hedef enzimlerin kinolon afinitelerindeki farklılıklara bağlı olarak değişmektedir (20, 22, 38).

Kinolon direnci, her biri MİK düzeylerini yükselten birkaç mutasyon sonucu gelişir. İlk mutasyon, ilacın birincil hedefi olan enzimde meydana gelir. Kinolonların selektif baskısı devam ediyorsa, ilk mutasyonu izleyen ikinci basamakta etkinliğini korumakta olan ve böylece ana hedef haline gelmiş ikincil hedefi etkileyen yeni bir mutasyon oluşur. İlaç kullanımı sürdükçe sonraki hedef enzimlerden hangisi ilaca daha duyarlı ise öncelikle onu hedefleyen daha ileri mutasyonlar ve amino asit değişimleri meydana gelir ve MİK düzeyleri genellikle giderek artar. Bazı türlerde birincil hedefteki tek bir mutasyon bile direnç kazanımı için yeterli olabilir (20, 22, 38).

2- İlaç Geçirgenliğindeki Değişimler

Kinolonların Gram-negatif bakterilerdeki hedeflerine ulaşabilmeleri için dış membran ve ardından sitoplazmik membranı aşmaları gerekir. Florokinolonlar moleküler yapıları küçük olduğundan porlar aracılığıyla sitoplazmik membrandan hücre içine kolayca girerler. Ancak bazı porin proteinlerinin kaybı veya değişimi, ilacın sitoplazma konsantrasyonunu düşürerek az da olsa florokinolon direncine yol açabilmektedir (20, 38).

Son yıllarda, florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir. Bu mekanizmanın birçok antibiyotik sınıfına karşı doğal veya kazanılmış dirençte önemli olduğu anlaşılmıştır (20, 22, 46). Biyolojik membranlar hidrofilik moleküller için etkin bir bariyer olduğu halde, hem hidrofilik hem lipofilik özellik taşıyan amfifilik bileşikler bu bariyerden kolaylıkla geçerler. Hücrelerin amfifilik bileşiklerin potansiyel zararlı etkilerinden korunmak için geliştirmiş olduğu mekanizmaların en önemlisi olan aktif pompa sistemleri, her tür bakteri hücresinde bulunabilmekte ve çeşitli substratların yanısıra antibiyotikler gibi amfifil olan ilaçlardan da hücreleri korumaktadır (20).

Bakterilerdeki pompa sistemleri, substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımıyla indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olabilir. Buna MAR (multiple antibiotic resistance) fenotipi denilmektedir, marRAB operonu ile ilgilidir. *E. coli* kökenlerinde özellikle kinolon kullanımı ile benzer bir fenotip meydana gelir. *E. coli* kökenlerinin tetrasiklin veya kloramfenikolle karşılaşması sonucunda, bu ajanların yanısıra bunlarla ilişkisiz bir takım antibakteriyel ajanlara karşı

da direnç geliştirdiği gösterilmiştir. Salisilatlar gibi antibiyotik dışı maddeler de pompa sistemlerini indükleyebilmektedirler (20, 38, 49, 62)

Gram-pozitif bakterilerde hücre duvar yapısının farklılığı nedeniyle düşük düzeyde kinolon direnci oluşmaktadır. *S. aureus* kökenlerinde nor A adı verilen bir genin bu grup antibiyotikleri hücre dışına atan bir aktif pompa sisteminin yapımını sağlayarak dirence yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle sparfloksasin ve gatifloksasin bu tip bir direnç mekanizmasından etkilenmektedir (22, 38, 62).

VIII- İYE Tedavisinde Kullanılan Bazı Florokinolonlar

Siprofloksasin

FDA tarafından 1987'de oral formülasyonu, 1991'de IV formülasyonu onaylanmış 2. kuşak kinolon'dur. *E. coli* veya *S. saprophyticus* kaynaklı komplike piyelonefrit, akut komplike olmayan sistit ve çeşitli üropatojenlerin sebep olduğu komplike İYE'nin tedavisinde kullanılır (51).

Siprofloksasin biyoyararlılığı yaklaşık % 70'dir. Oral yoldan kullanıldığında gastrointestinal kanaldan hızla ve iyi absorbe edilir, yiyeceklerden çok fazla etkilenmez. 1-2 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda serum eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Bu süre renal fonksiyonları azalmış olanlarda uzamaktadır. İlacın % 40-50'si idrar yoluyla değişmeden atılır (55).

Oral ve parenteral kullanımda en önemli ortak yan etkiler gastrointestinal rahatsızlıklar, bulantı ve diyaredir. SSS şikayetleri, immun sistemi zayıflata

TC FUNKSİYONEL KURULU
BİYOİNTEGRASYON MERKEZİ

enfeksiyonu olanlarda anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları da siprofloksasin kullanımına bağılı olarak görülebilecek diğer yan etkilerdir (55).

Siprofloksasin, teofilin ve kafeinin de dahil olduğu metilksantinlerle etkileşir. Siklosporinlerle kombinasyonu nefrotoksisiteye sebep olabilir. Böbrek fonksiyonları zayıf olan hastalar ilaç kullanımını süresince izlenmelidir (4, 55).

Ofloksasin

1990'larda kullanılmaya başlanmış olan ofloksasin, Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmaların çoğuna karşı *in vitro* etkinliği kanıtlanmış florlu karboksikinolondur. Güvenlik profili iyi, idrardaki konsantrasyonu yüksektir (4, 55).

C. diversus, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* veya *P. aeruginosa*'nın yol açtığı komplike olmayan sistit tedavisinde, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *C. diversus* veya *P. aeruginosa*'nın neden olduğu komplike İYE tedavisinde etkilidir. Ayrıca prostatit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonlarında da kullanılabilir (4, 55).

Ofloksasin kullanımına bağılı olarak ortaya çıkan yan etkiler bulantı, diyare ve abdominal rahatsızlıklar gibi gastrointestinal şikayetler; baş ağrısı, baş dönmesi ve ajitasyon gibi SSS ile ilgili problemlerdir. Nadiren halüsinasyon ve psikotik reaksiyonlar da bildirilmiştir (55).

Levofloksasin

Levofloksasin 1997 yılının sonlarına doğru tedavide kullanılmaya başlanmıştır (4). Ofloksasinin aktif izomeri olup *in vitro* aktivitesi 8-128 kat fazladır. Ofloksasin ve

ilk jenerasyon kinolonlara duyarlı olan bakteriler bu antibiyotiğe karşı daha da hassastır. *E. coli*, *K. pneumoniae* veya *S. saprophyticus* kaynaklı komplike olmayan İYE, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu hafif ve orta şiddetteki komplike İYE, *E. coli*'nin oluşturduğu hafif ve orta şiddette akut piyelonefrit, yineleyen İYE tedavisinde kullanılabilir (55). Geniş Gram-negatif etki spektrumu ve eski kinolonlara göre daha yüksek Gram-pozitif etkinliğe sahip olan levofloksasin β -laktam veya makrolit dirençli bakterilerin (penisilin dirençli *S. pneumoniae*) neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için uygun bir seçenektir (4, 10, 55).

Oral ve parenteral kullanım için uygundur. Biyoyararlanımı oldukça yüksek (% 99), proteinlere bağlanma oranı düşük (% 30-40), doku ve idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Plazma yarı ömrü 6-8 saattir. Böbrekler yoluyla büyük oranda metabolize olmadan atılır. Önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Güvenlik profili çok iyidir. En önemli yan etkisi bulantı ve diyaredir, az oranda da baş ağrısı ve baş dönmesi gibi SSS bulgularına rastlanmıştır (4, 55).

IX- Üropatojen *E. coli* kökenlerinde Florokinolon Direnci

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan florokinolonlar özellikle son zamanlarda üropatojen *E. coli*'lere karşı kullanılan amoksisilin ve trimetoprime artan direnç nedeniyle İYE tedavisi için daha sık reçete edilmeye başlanmıştır. Buna bağlı olarak İYE etkeni *E. coli*'lerde florokinolonlara karşı gelişen direnç oranlarının her yıl biraz daha arttığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir (18, 47, 58). *E. coli*'lerde florokinolonlara direnç DNA giraz'daki Gyr

A (Kodon Ser-83) geni ile topoizomerazdaki Par C genlerinin değişiminden kaynaklanır. Mutasyonlar QRDR bölgesindeki Gyr A proteininin N-terminaline lokalizedir. Benzer bir QRDR Par C geninde de bulunmaktadır (7, 37, 51).

Bir florokinolona dirençli olan mutant kökenler diğer kinolonlara ve bununla ilgisi olmayan başka antimikrobiyalere de direnç gösterebilmektedir (16, 39, 52). Üropatojen *E. coli* kökenlerinde özellikle siproflosasin direncindeki artış, aynı zamanda diğer kinolonlara ve bunlarla ilgisiz başka antibiyotiklere karşı kazanılan direncin de habercisi olabilmektedir (15, 52). Yapılan çalışmalarda da siprofloksasin dirençli *E. coli*'lerde levofloksasin gibi diğer florokinolon grubu antibiyotiklere karşı çapraz direnç gelişimi gözlenmiştir (15).

E. coli'ler hastanede ve hastane dışında florokinololara kolaylıkla direnç geliştirebilmektedirler (18, 63). Hastanın yaşı, cinsiyeti, geçirmekte olduğu enfeksiyonun özellikleri kökenlerin direnç kazanmasında rol oynayan faktörlerdendir (19, 47, 58). Bazı durumlarda florokinolon kullanmamış ve hastanede tedavi olmamış bireylerde de florokinolon dirençli *E. coli* kökenlerinin saptanması genel populasyonda bu kökenlerin bir şekilde yayıldığını düşündürmektedir (16, 63).

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM

Bakteri Kökenleri

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen idrar örneklerinden 1999 yılında izole edilen 40 adet *E. coli* kökeni ile 2002 yılında izole edilen 50 adet *E. coli* kökeni çalışmaya alındı. Kontrol kökeni olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanıldı.

İdrar kültürlerinde üreyen Gram-negatif basil morfolojisindeki bakteriler biyokimyasal özelliklerine göre tanımlandı ve bazılarının kesin tanısı için, Api 20E identifikasyon sistemi (Bio Merieux) kullanıldı. İzole edilen bakteriler çalışmaya alınmaya kadar -84 °C' de, gliserinli buyyon besiyerinde saklandı (31).

Besiyerleri

1. Eosine-Methylen-Blue Agar (EMB) (Merck)
2. Mueller-Hinton Broth (MHB)(Merck)
3. Gliserinli buyyon (Buyyon besiyerine % 10 oranında gliserin ilave edildi)

Buyyon

Et suyu.....	1000mL
Pepton	10-20 g
Tuz.....	5 g
PH.....	7.2-7.4

Çözeltiler

1- Steril serum fizyolojik (% 0.9 NaCl)

2- Baryum Sülfat çözeltisi:

0.36 N H₂SO₄ (1.032 ml % 93.5'lik H₂SO₄ distile su ile 100 ml'ye tamamlanır) 99.5 mL

0.048 N BaCl₂.2H₂O (1.1725 g BaCl₂.2H₂O distile su ile 100 ml'ye tamamlanır) 0.5 mL

Antibiyotikler

1-Siprofloksasin (Koçak İlaç A. Ş.)

2-Ofloksasin (Mustafa Nevzat İlaç San. A. Ş.)

3-Levofloksasin (Fako İlaçları A.Ş.)

Yöntem

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonlarından 1999 yılında izole edilen 40 *E. coli* kökeni ile 2002 yılında izole edilen 50 *E. coli* kökeninin florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasine olan duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

Mikrodilüsyon yönteminde National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'ın belirlediği kriterler göz önüne alındı (43).

Antibiyotik çözeltileri: Her bir antibiyotikten steril distile su ile 1024 µg/mL'lik ana ilaç çözeltileri oluşturuldu (levofloksasin eriyene kadar NaOH (½ hacim su için 0.1 mol/L) çözeltisi damlatılarak çözündürüldü). Bu çözeltiler membran filtre ile steril edildikten sonra MHB besiyeri kullanılarak 512 µg/mL konsantrasyonda ara dilüsyonlar hazırlandı.

Bakteri süspansiyonları: Önceden gliserinli buyyon içinde, -84 °C' de stoklanmış kökenler EMB' ye pasajlanarak canlandırıldı. Daha sonra her köken için % 0.9'luk tuzlu suda, 0.5 Mc Farland standardına göre hazırlanmış baryum sülfat çözeltisinin görünümü karşılaştırılarak, 10⁸ CFU/mL'lik bakteri süspansiyonları hazırlandı. Daha sonra bunlar MHB ile 100 defa sulandırılarak 10⁶ CFU/ml'lik bakteri süspansiyonları elde edildi.

Mikrodilüsyon yöntemi: Duyarlılık testinde 96 kuyucuklu, U tabanlı steril mikropleytler kullanıldı. Öncelikle her çalışma kuyucuğuna otomatik mikropipet kullanılarak steril pipet uçlarıyla 50 µl MHB besiyeri konuldu. Daha sonra ilk kuyucuklara 512 µg/mL'lik ilaç sulandırımından 50 µL eklendi. Bu kuyucuktan 50 µL alınarak yan kuyucuğa aktarıldı. Bu işlem tekrarlanarak antibiyotikler yarı yarıya sulandırılmış oldu. Böylece kuyucuklardaki ilaç konsantrasyonu 256-0.06 µg/mL arasında olacak şekilde dilüsyonlar elde edilmiş oldu.

Son aşamada kuyucuklara 10⁶ CFU/ml'lik bakteri süspansiyonundan 50'şer µL ilave edildi. Böylece son ilaç konsantrasyon aralığı 128-0.03 µl/mL oldu. Her mikropleytte besiyeri ve ilaç kontrolleri ile her köken için ilaçsız üreme kontrollerine yer verildi. Mikropleytler 18-24 saat 35 °C' lik etüvde enkübe edildi.

Her köken için üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu “minimum inhibitör konsantrasyon” (MİK) olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılık ve dirençlilik sınırları NCCLS'nin nerileri doğrultusunda belirlendi (Siprofloksasin MİK ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ duyarlı, MİK ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ dirençli; Levofloksasin MİK ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ duyarlı, MİK ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ dirençli; Ofloksasin MİK ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ duyarlı, MİK ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ dirençli; orta duyarlılar dirençli kabul edildi).



BÖLÜM III

BULGULAR

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan 1999 yılında izole edilen 40 *E. coli* kökeni ile 2002 yılında izole edilen 50 kökenin florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin'e duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı (Tablo 1-2).

1999 yılında izole edilen 40 *E. coli* kökeninden 28 (% 70)'i siprofloksasine duyarlı bulunurken, 2002 yılında izole edilen 50 kökenden 33 (% 66)'ünün bu antibiyotiğe duyarlı olduğu saptandı. 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinin 28 (% 70)'i ofloksasine duyarlı iken, 2002 yılı *E. coli* kökenlerinden 33 (% 66)'ünün duyarlı olduğu belirlendi. Levofloksasin için ise 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinin 28 (% 70)'inin, 2002 yılındaki *E. coli* kökenlerinin 33 (% 66)'ünün duyarlı olduğu görüldü.

1999 yılında izole edilen kökenler için siprofloksasin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL; MİK₅₀ değeri 0,03 µg/mL, MİK₉₀ değeri 32 µg/mL saptanırken 2002 yılında izole edilenler için MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, MİK₅₀ değeri 0,03 µg/mL ve MİK₉₀ değeri 128 µg/mL olarak belirlendi.

1999 yılı *E. coli* kökenleri için ofloksasin duyarlılık sonuçları incelendiğinde MİK aralığı 0,03-128 µg/mL; MİK₅₀ değeri 0,03 µg/mL, MİK₉₀ değeri 32 µg/mL bulundu. 2002 yılında izole edilenler için MİK aralığı 0,03-128 µg/mL; MİK₅₀ değeri 0,03 µg/mL ve MİK₉₀ değeri 64 µg/mL olarak saptandı.

1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenleri için levofloksasin MİK aralığı 0,03-32 µg/mL; MİK₅₀ değeri 0,03 µg/mL ve MİK₉₀ değeri 16 µg/mL olarak belirlendi. 2002 yılında izole edilenler için levofloksasin MİK aralığının 0,03-64 µg/mL; MİK₅₀ değerinin 0,03 µg/mL ve MİK₉₀ değerinin 32 µg/mL olduğu görüldü.

1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde her üç antibiyotiğe karşı direnç oranları % 30 olarak belirlenirken 2002 yılında izole edilen kökenlerde bu oranın % 34'e yükseldiği görüldü.

Tablo 1. 1999 yılında izole edilmiş olan 40 *E. coli* kökeninin MİK değerleri

ANTİBİYOTİKLER	MİK (µg/mL)		
	ARALIK	% 50	% 90
Siprofloksasin	0.03-128	0.03	32
Ofloksasin	0.03-128	0.03	32
Levofloksasin	0.03-32	0.03	16

Tablo 2. 2002 yılında izole edilmiş olan 50 *E. coli* kökeninin MİK değerleri

ANTİBİYOTİKLER	MİK (µg/mL)		
	ARALIK	% 50	% 90
Siprofloksasin	0.03-128	0.03	128
Ofloksasin	0.03-128	0.03	64
Levofloksasin	0.03-64	0.03	32

Tablo 3. Duyarlılık Sonuçları

ANTİBİYOTİKLER	1999 yılı duyarlı <i>E. coli</i> kökenleri n (%)	2002 yılı duyarlı <i>E. coli</i> kökenleri n (%)
Siprofloksasin	28 (70)	33 (66)
Ofloksasin	28 (70)	33 (66)
Levofloksasin	28 (70)	33 (66)

Orta duyarlı kökenler dirençli kabul edildi.

Siprofloksasin MİK ≤1 µg/mL duyarlı

Levofloksasin MİK ≤2 µg/mL duyarlı

Ofloksasin MİK ≤2 µg/mL duyarlı

BÖLÜM IV

TARTIŞMA

Toplum ve hastane kaynaklı İYE, tüm dünyada yaygın olarak görülen enfeksiyonlardandır. Son yıllarda İYE'nin etiyojisi deđiştđđ halde, *E.coli*'ler bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen etken olma özelliğini korumaktadırlar (15, 28, 60, 63). İYE oluşumunda üropatojen *E. coli*'lerin virülansını belirleyen aderans faktörleri (P, Tip I, S, Dr fimbria), toksinler (hemolizin, LPS), aerobaktin ve invazyon faktörlerinin yanısıra cinsiyet, gebelik, diyabet, yaş, vezikoüreteral reflü ve kateter kullanımı gibi konağa ait faktörler de etkili olmaktadır (3, 28, 29, 33, 59).

Günümüzde üropatojen bakterilerde çeşitli antibiyotiklere karşı yavaş, fakat devamlı bir direnç artışı dikkatleri çekmektedir. Özellikle üropatojen *E. coli*'lerde ampisilin, amoksisilin, sülfonamidler, TMP-SMX ve son olarak da bazı bölgelerde florokinolonlara karşı duyarlılık oranları gittikçe azalmaktadır (8, 18, 19, 26, 52, 58, 59, 65). Kinolonlar özellikle yetişkinlerde İYE'nin empirik tedavisinde kullanılan önemli bir grup antimikrobiyal ajandır. Florokinolonların yaygın ve yanlış kullanımı ise *E. coli* ve diğer mikroorganizmalarda bu antibiyotiklere karşı direnç artışını kolaylaştırmaktadır (3, 15, 37, 51).

Bu çalışmada 1999 yılında izole edilen 40 üropatojen *E. coli* kökeninde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin duyarlılığı % 70, 2002 yılında izole edilen 50 kökünde ise % 66 olarak saptandı.

1999 yılında izole edilen kökenlerde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0,03-32 µg/mL olarak belirlendi. Bu kökenlerde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin MİK₅₀ değerleri 0,03 µg/mL olarak saptanırken, MİK₉₀ değerleri levofloksasinde 16 µg/mL, siprofloksasin ve ofloksasinde ise 32 µg/mL olarak belirlendi.

2002 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0,03-64 µg/mL olarak saptandı. Kökenlerin MİK₅₀ değerleri her üç antibiyotik için 0,03 µg/mL olarak bulunurken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin için 128 µg/mL, ofloksasin için 64 µg/mL, levofloksasin için ise 32 µg/mL olarak belirlendi.

1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'da idrar örneklerinden izole edilen 1617 kökenden 825'i (% 48,6) *E. coli* olarak tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. ABD'de izole edilen 643 *E. coli* kökeninin siprofloksasin duyarlılığı % 97,8, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla ≤ 0,015 ve 0,06 µg/mL; levofloksasin duyarlılığı % 98,1, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise ≤ 0,5 µg/mL olarak saptanmıştır. Kanada'da izole edilen 182 *E. coli* kökeninin siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları % 98,9, siprofloksasinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırası ile ≤ 0,015 ve 0,03 µg/mL, levofloksasinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise ≤ 0,5 µg/mL olarak belirlenmiştir (25).

Yine Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada, hastanede yatan hastalardan izole edilen 1508 üropatojen kökenden 708'inin (% 46.9) *E. coli* olduğu saptanmış ve bu kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin siprofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırası ile $\leq 0,015$ ve $0.03 \mu\text{g/mL}$, levofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, ofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise 0.06 ve $0.12 \mu\text{g/mL}$ olarak saptanmıştır. Kökenlerin siprofloksasin ve ofloksasin duyarlılığı % 96.3, levofloksasin duyarlılığı ise % 96.6 olarak belirlenmiştir (36).

2000 yılında ABD'de 26 hastane laboratuvarından izole edilen 513 üropatojen *E. coli* kökeninin siprofloksasin ile levofloksasin duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile % 95.3 olarak belirlenmiştir (27). Aynı yılda yapılan bir başka çalışmada İYE'den izole edilen 107342 *E. coli* kökeninin siprofloksasin duyarlılığı % 96.2 olarak saptanmıştır (52).

Kanada'da 1998 yılında yapılan çalışmada (65), toplum kaynaklı İYE'den izole edilen 2000 kökenden 1681'i (% 84,1) *E. coli* olarak tanımlanmış ve bu kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin siprofloksasin MİK aralığı $\leq 0,03-32 \mu\text{g/mL}$, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri $\leq 0,03 \mu\text{g/mL}$, duyarlılık oranı % 98,8 (MİK $\leq 2 \mu\text{g/mL}$) olarak belirlenmiştir.

Brezilya'da 1998 yılında İYE'den izole edilen kökenlerden % 60'ının *E. coli* olduğu belirlenmiş ve antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin siprofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırası ile ≤ 0.015 ve $>2 \mu\text{g/mL}$), levofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise sırası ile ≤ 0.5 ve $>4 \mu\text{g/mL}$ olarak

saptanmıştır. Kökenlerin siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları sırası ile % 77.5 ve % 78.2 olarak bulunmuştur (15).

İtalya'da 2001 yılında yapılan çalışmada, 27 üropatojen *E. coli* kökeninin antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin levofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.016 ve 0.06 µg/mL, siprofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise 0.031 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Kökenlerin hepsi levofloksasine duyarlı bulunurken, sadece bir kökenin siprofloksasine dirençli olduğu saptanmıştır (10).

İspanya'da 1990 ve 1996 yılları arasında, artan florokinolon tüketimine bağlı olarak idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* kökenlerinin siprofloksasin direncinin % 3'ten 20'ye yükseldiği saptanmıştır (13). 1996-97 yıllarında yapılan başka bir çalışmada, 2054 *E. coli* kökeninden 554 (% 27)'ü siprofloksasine dirençli bulunmuştur (3).

Almanya'da üropatojen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direnci E-test yöntemi ile araştırılmış; 1990-91 yıllarında direnç saptanmazken, 1992'de ani bir artışla direnç oranı % 3,8'e yükselmiş, 1993-98 yılları arasında ise % 1,8-7,9 arasında değiştiği belirtilmiştir (63).

ABD'de rehabilitasyon merkezine başvuran hastalardan izole edilen 7870 *E. coli* kökeninden 257'sinin siprofloksasine dirençli olduğu ve bunların büyük bir kısmının (% 96) idrar örneklerinden elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca siprofloksasin dirençli 120 *E. coli* kökeninin aynı zamanda ofloksasin ve levofloksasin gibi diğer florokinolonlara da dirençli olduğu disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır (5).

On yedi Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmada, İYE'den izole edilen kökenlerin % 80'inin *E. coli* olduğu ve bu kökenlerin siprofloksasin direncinin % 3 olarak saptandığı belirtilmiştir (26).

Bir başka çalışmada, İngiltere'de toplum kaynaklı İYE'den % 65.1 oranında *E. coli* izole edilmiş ve bu kökenlerin siprofloksasin duyarlılığının % 98.9 olduğunu belirlenmiştir (2).

Slovenya'da 1999 yılında izole edilen üropatojen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direnci % 10.4 olarak bulunmuştur (9).

Türkiye'de Timurkaynak ve ark. (60) yaptıkları çalışmada, toplum kaynaklı İYE'den izole edilen *E. coli* kökenlerinde ofloksasin duyarlılığını % 93, hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen kökenlerde ise % 52 olarak saptamışlardır.

Kaya ve ark. (28) yaptıkları çalışmada Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile idrar örneklerinden izole edilen 148 *E. coli* kökeninin ofloksasine olan duyarlılığını % 83.6, siprofloksasine olan duyarlılığını ise % 67.8 olarak tespit etmişlerdir.

Kurutepe ve ark. (33) idrar yolu enfeksiyonu tanısı konan hastalardan izole edilen 151 Gram-negatif kökenden 113'ünü (% 74.8) *E. coli* olarak tanımlamışlar ve bu kökenlerin disk difüzyon yöntemiyle siprofloksasin duyarlılığını % 95.6 olarak saptamışlardır.

Ekmekçioğlu ve ark. (11) 1994-1997 yılları arasında idrar örneklerinde üreyen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemiyle araştırmışlar. Kökenlerin ofloksasin duyarlılığını 1994 yılında % 97, 1995 yılında % 100, 1996 yılında

% 95.2; siprofloksasin duyarlılığını ise 1996 yılında % 94, 1997 yılında % 89 olarak saptamışlardır.

Kaya ve ark. (29) 1998-2001 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilen 674 *E. coli* kökeninin siprofloksasin duyarlılığını disk difüzyon yöntemiyle % 83.8 olarak bulmuşlardır.

Kaygusuz ve ark. (30) toplum kökenli İYE etkeni olan *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemiyle araştırmışlar, kökenlerin ofloksasin ve siprofloksasin direnç oranlarını sırasıyla % 5.5 ve % 5.8 olarak bulmuşlardır.

1997 yılında Diyarbakır'da kinolon grubu antibiyotiklerin idrar örneklerinden izole edilen 50 *E. coli* kökeni üzerine etkinliği tüp dilüsyon yöntemi ile araştırılmış, kökenlerin ofloksasin ve siprofloksasin duyarlılıkları sırasıyla % 88 ile % 90 olarak saptanmıştır (12).

Elazığ'da 2000-2001 yıllarında izole edilen 200 *E. coli* kökeninde mikrodilüsyon yöntemi ile siprofloksasin direnci % 24.5 olarak belirlenmiştir (44).

Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda, üropatojen *E. coli* kökenlerinde disk difüzyon yöntemi ile siprofloksasin duyarlılığını Özkütük ve ark. (45) % 85, Cesur ve ark. (6) % 92, Erayman ve ark. (14) ise % 89 olarak saptamışlardır.

Bu çalışmada, 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde her üç antibiyotiğe karşı direnç oranları % 30 olarak belirlenirken, 2002 yılında izole edilen kökenlerde bu oranın % 34'e yükseldiği görüldü.

ABD’de *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direncinin 1989 yılında % 0.6 iken, 1992’de % 4.2, 1994’te % 4.6 ve 1996 yılında % 6’ya yükseldiği bildirilmiştir (5).

Slovenya’da yetişkinlerden izole edilen üropatojen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direnci 1996 yılında % 3.6 olarak saptanırken, 1999 yılında bu oranın % 9.2’ye yükseldiği bildirilmiştir (9).

Son yıllarda üropatojen *E. coli* kökenlerinin florokinolon direncinin ABD ve Avrupa’da olduğu gibi ülkemizde de arttığı gözlenmektedir.



BÖLÜM V

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, 1999 yılında izole edilen 40 üropatojen *E. coli* kökeninde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0,03-32 µg/mL olarak belirlendi. Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin MİK₅₀ değerleri 0,03 µg/mL olarak saptanırken, MİK₉₀ değerleri levofloksasinde 16 µg/mL, siprofloksasin ve ofloksasinde ise 32 µg/mL olarak belirlendi. Kökenlerin her üç antibiyotiğe duyarlılık oranı % 70 olduğu görüldü.

2002 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0,03-64 µg/mL olarak saptandı. Kökenlerin MİK₅₀ değerleri her üç antibiyotik için 0,03 µg/mL olarak bulunurken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin için 128 µg/mL, ofloksasin için 64 µg/mL, levofloksasin için ise 32 µg/mL olarak belirlendi. Kökenlerin her üç antibiyotiğe olan duyarlılıkları % 66 olarak saptandı.

Yapılan çalışmalarda, Kuzey Amerika'da izole edilen üropatojen *E. coli* kökenlerinde florokinolon direnci % 1-6 arasında değiştiği bildirilirken, Güney Amerika ülkelerinden Brezilya'da bu oranın % 22'ye yükseldiği görülmektedir (4, 12, 33).

Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise üropatojen *E. coli* kökenlerinde % 1 ile 27 arasında değişen florokinolon direncinden bahsedilmektedir (2, 3, 7, 23, 59).

Türkiye’de son yıllarda yapılan çalışmalarda üropatojen *E. coli* kökenlerinde florokinolon direnç oranlarının % 5-48 gibi geniş bir dağılım gösterdiği görülmektedir (30, 56).

Bu çalışmada, 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde her üç antibiyotiğe karşı direnç oranları % 30 olarak belirlenirken, 2002 yılında izole edilen kökenlerde bu oranın % 34’e yükseldiği saptandı.

Üropatojen *E. coli* kökenlerinde florokinolon direncinin ABD’de 1989 yılında % 0.6 iken, 1996 yılında % 6’ya, Almanya’da 1992’de % 3.8 iken, 1998’de % 7.9’a, Slovenya’da 1996’da % 3.6 iken 1999’da % 9.2’ye çıktığı bildirilmiştir (4, 7, 59). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise üropatojen *E. coli* kökenlerinde florokinolon direnci 1994 yılında % 3 iken, 1997 yılında bu oranın % 11’e yükseldiği gösterilmiştir (9).

Kinolon direncinin gelişmiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelere arttığı bildirilmektedir. Çünkü bu ülkelerde nalidiksik asit gibi düşük aktiviteli kinolonlar ve/veya siprofloksasin gibi daha etkili antibiyotiklerin düşük dozlarda kullanılması dirençli kökenlerin seçilmesine neden olmaktadır (12, 38). Amerika, İngiltere ve Almanya gibi ülkelere % 1-8 arasında değişen kinolon direncinin, İspanya, Brezilya ve Türkiye gibi ülkelere ortalama % 20-34 olması bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak üropatojen *E. coli* kökenlerinde florokinolon grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık oranı gün geçtikçe azalmaktadır. Dirençli kökenler tedavisi güç, daha

ciddi enfeksiyonlara neden olarak insan sağlığı açısından büyük oranda tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle üropatojen *E. coli*'lerde florokinolonlara karşı direnç gelişimini engellemek için acil önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Üropatojen *E. coli*'lerde florokinolonlara karşı direnç artışının genellikle bu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın ve yanlış kullanımından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle florokinolon grubu antibiyotiklerle tedaviye karar verilirken, İYE etkeni patojenlerin antibiyotik duyarlılığı mutlaka araştırılmalı ve ancak etken duyarlıysa kullanılmalıdır. Ayrıca ropatojen *E. coli* kökenlerinde direnç gelişim aşamaları ve nedenleri çok iyi anlaşılmalı ve bu konuda yapılacak çalışmalara büyük önem verilmelidir.

BÖLÜM VI

ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) genç kadın ve yaşlılar başta olmak üzere tüm dünyada önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. *Escherichia coli*'ler hastane ve toplum kaynaklı İYE'de en sık rastlanan patojen olup olguların yaklaşık % 80-95'inde etken olarak tespit edilmektedir (1, 26, 46, 55). Florokinolonlar güçlü etkisi, iyi farmakolojik özellikleri ve geniş antibakteriyel spektrumu ile İYE tedavisinde kullanılan önemli antimikrobiyal ajanlardır (34). Fakat son yıllarda İYE'ye yol açan mikroorganizmaların birçoğunda özellikle de *E. coli*'de florokinolonlara artan oranlarda direnç gelişimi gözlenmektedir (26).

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen idrar örneklerinden 1999 yılında izole edilen 40 adet *E. coli* kökeni ile 2002 yılında izole edilen 50 adet *E. coli* kökeninin florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasine duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada, 1999 yılında izole edilen 40 üropatojen *E. coli* kökeninde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı

ise 0,03-32 µg/mL olarak belirlendi. Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin MİK₅₀ değerleri 0,03 µg/mL olarak saptanırken, MİK₉₀ değerleri levofloksasinde 16 µg/mL, siprofloksasin ve ofloksasinde ise 32 µg/mL olarak belirlendi.

2002 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0,03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0,03-64 µg/mL olarak saptandı. Kökenlerin MİK₅₀ değerleri her üç antibiyotik için 0,03 µg/mL olarak bulunurken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin için 128 µg/mL, ofloksasin için 64 µg/mL, levofloksasin için ise 32 µg/mL olarak belirlendi.

1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasine karşı direnç oranı % 30 iken, bu oranın 2002 yılında izole edilen kökenlerde % 34'e yükseldiği görüldü.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI)s continue to be an important morbidity source in the whole world especially in young women and old people. *Escherichia coli* is the most frequent pathogenic agent in community acquired and nosocomial UTIs, approximately isolated from 80-90 % of the cases. Fluoroquinolones have assumed an important role in the therapy of UTIs, due to their strong antibacterial activities, good pharmacological properties and broad antimicrobial spectrum. But in recent years, a development of resistance to fluoroquinolones in most of the microorganisms causing UTIs, including *E. coli*, has been observing.

In this study, it was aimed that to determine the ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin susceptibility of *E. coli* strains isolated in 1991 and 2002 from the urine samples at the Microbiology and Clinical Microbiology Laboratories of Celal Bayar University, Faculty of Medicine by using the microdilution method.

The MIC ranges were found to be 0.03-128 µg/mL for ciprofloxacin, ofloxacin; and 0.03-32 µg/mL for levofloxacin; in the 40 *E. coli* strains isolated in 1991. Ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin MIC₅₀ values were 0.03 µg/mL, MIC₉₀ values were 16 µg/mL for levofloxacin, 32 µg/mL for ciprofloxacin and ofloxacin.

TC. İZMİR KÜLTÜR MERKEZİ
BİYOLOJİK İZLENİM LABORATUVARI

The MIC ranges were found to be 0.03-128 µg/mL for ciprofloxacin and ofloxacin; 0.03-64 µg/mL for levofloksasin in the *E. coli* strains isolated in 2002. MIC₅₀ values were 0.03 µg/mL for all of the three antibiotics. MIC₉₀ values were 128 µg/mL, 64 µg/mL, 32 µg/mL respectively for ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin.

The results of this study indicated that the resistance rate of uropathogen *E. coli* strains isolated in 1999 to ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin was 30 %, this rate raised to 34 % in 2002.



BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Akata, F., (2001). Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Uygun Antibiyotik Kullanımı, *KLİMİK Derg*, 14(3):114-123

2. Barrett, S. P., Savage, M. A., Rebec, M. P., Guyot, A., Andrews, N., Shrimpton, S. B. (1999). Antibiotic Sensitivity of Bacteria Associated With Community-acquired Urinary Tract Infection in Britain, *J Antimicrob Chemother*, 44: 359-365

3. Blázquez, R., Menasalvas, A., Carpena, I., Ramírez, C., Guerrero, C., Moreno, S. (1999). Invasive Disease Caused by Ciprofloxacin-Resistant Uropathogenic *Escherichia coli*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18: 503-505

4. Büke, A. Ç., (2003). Akılcı Antibiyotik Kullanımı El Kitabı, Antibiyotikler, Meta Basım ve Matbaacılık, İzmir, s 37-70

5. Canawati, H. N., El-Farra, R., Seymour, J., Shimashita, J., Dunn, D., Montgomerie, J. Z. (1997). Ciprofloxacin-Resistant *Escherichia coli* Emerging in a Rehabilitation Medical Center, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 29:133-138

6. Cesur, S., Albayrak, F., Özdemir, D., Kolcu, Z., Tekeli, E. (2001). İdrar Kültürlerinden Elde Edilen Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Duyarlılığı, *ANKEM Derg* 15: 162 (Bildiri No 20)
7. Chen, F-J., Mc Donald L. C., Ho, M., Lo, H-J., (2001). Identification of Reduced Fluoroquinolone Susceptibility in *Escherichia coli*: A Herald Emerging Resistance, *J Antimicrob Chemother*, 48: 936-938
8. Chomarat, M.(2000). Resistance of Bacteria in Urinary Tract Infections, *Int J Antimicrob Agent*, 16: 483-487
9. Cizman, M., Orezam, A., Krizan-Hergouth, V., Kolman, J. (2001). Correlation Between Increased Consumption of Fluoroquinolones in Outpatients and Resistance of *Escherichia coli* From Urinary Tract Infectious, *J Antimicrob Chemother*, 47: 495-502
10. Drago, L., DeVecchi, E., Mombelli, B., Nicola, L., Valli, M., Gismondo, M.R. (2001). Activity of Levofloxacin and Ciprofloxacin Against Urinary Pathogens, *J Antimicrob Chemother*, 48: 37-45
11. Ekmekçiöglu, O., Demirci, D., Yılmaz, U., Sümerkan, B. (1999). *Escherichia coli* ve Antibakteriyel Ajanların İn Vitro Etkinliği, *Erciyes Tıp Derg*, 21: 142-145
12. Elçi, S., Akpolat, N. Ö., Gül, K. (1998). İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Bazı Kinolonlara Duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12: 86-87
13. Ena, J., López-Perezegua, M., Martínez-Peinado, C., Cia-Barrio, M., Ruíz-López, I. (1998). Emergence of Ciprofloxacin Resistance in *Escherichia coli* Isolates after Widespread Use of Fluoroquinolones, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 30: 103-107

14. Erayman, İ., Erayman, B., Arıbaş, E. T. (2001). İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram-Negatif Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 15: 164 (Bildiri No 23)
15. Gales, A. C., Jones, R. N., Gordon, K. A. et al. (2000). 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 SENRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *J Antimicrob Chemother*, 45: 295-303
16. Garau, J., Xercavins, M., Rodríguez-Carballeira, M., et al., (1999). Emergence and Dissemination of Qinolone-Resistant *Escherichia coli* in the Community, *Antimicrob Agent Chemother*, 43: 2736-2741
17. Gilbert, D. N., Kohlhepp, S. J., Slama, K. A., et al. (2001). Phenotypic Resistance of *Staphylococcus aureus*, Selected *Enterobacteriaceae*, and *Pseudomonas aeruginosa* After Single and Multiple In Vitro Exposures to Ciprofloksasin, Levofloksasin, and Travofloxasin, *Antimicrob Agent Chemother*, 45: 883-892
18. Goettsch, W., Pelt, W., Nagelkerke, N. et al. (2000). Increasing Resistance to Fluoroquinolones in *Escherichia coli* From Urinary Tract Infections in The Netherlands, *J Antimicrob Chemother*, 46: 223-228
19. Gupta, K., Sahm, D. F., Mayfield, D., Stamm, W. E., (2001). Antimicrobial Resistance Among Uropathogens that Cause Community-Acquired Urinary Tract Infections in Women: A Nationwide Analysis, *Clin Infect Dis*, 33: 89-94
20. Gülay, Z. (2002). Kinolonlarda Direnç Problemi, *ANKEM Derg* 16: 232-237

21. Hooper, C.D. (1998). Bacterial Topoisomerases, Anti-Topoisomerases, and Antitopoisomerase Resistance, *Clin Infect Dis*, 27(Suppl 1): 54-63
22. Hooper, C.D. (2000). Mechanisms of Action and Resistance of Older and Newer Fluoroquinolones, *Clin Inf Dis*, 31(Suppl 2): 24-28
23. Hooper, C.D. (2001). Mechanisms of Action of Antimicrobials: Focus on Fluoroquinolones, *Clin Infect Dis*, 32(Suppl 1): 9-15
24. Hooton, T.M. (2001). Recurrent Urinary Tract Infection in Women, *Int J Antimicrob Agent*, 17: 259-268
25. Jones, R. N., Kugler, K. C., Pfaller, M. A., Winokur, P. L., and SENTRY Surveillance Group, North America, (1999). Characteristics of Pathogens Causing Urinary Tract Infections in Hospitals in North America: Results from the SENTRY Surveillance Program, 1997, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 35: 55-63
26. Kahlmeter, G. (2000). The ECO•SENS Project: a Prospective, Multinational, Multicentre Epidemiological Survey of the Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Urinary Tract Pathogens—interim report, *J Antimicrob Chemother*, 46(Suppl 1): 15-22
27. Karlowsky, J.A., Kelly, L.J., Thornsberry, C., et al. (2002). Susceptibility to Fluoroquinolones Among Commonly Isolated Gram-negative Bacilli in 2000: TRUST and TSN Data for the United States, *Int J Antimicrob Agent*, 19: 21-31

28. Kaya, D., Öksüz, Ş., Kaya, E. (2001). Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni olan *Escherichia coli* Suşlarının Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması, *A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fak Derg. 1: 43-46*
29. Kaya, D., Şahin, İ., Öksüz, Ş., Ertör, O. (2002). İdrardan İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Siprofloksasin ve Trimetoprim-Sulfametoksazol Duyarlılıklarının Araştırılması, *ANKEM Derg 16: 7-9*
30. Kaygusuz, S., Apan, T.Z., Kılıç, D. (2001). Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Gram-Negatif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklere Direnç, *ANKEM Derg 15 : 753-759*
31. Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn Jr., W.C. (1997). The *Enterobacteriaceae*, Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology (fourth edition), Philadelphia-New York, Lipponcott, p 105-198
32. Köksal, İ. (1998). Yineleyen Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Proflaksi, *Flora Derg, 3: 3-10*
33. Kurutepe, S., Sürücüoğlu, S., Değerli K., Özbilgin, A., Özbakkaloğlu, B. (1998). Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen Gram-Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg, 12: 371-374*
34. Leblebicioğlu, H. (2002). Yeni Kinolonlarda Mikrobiyolojik ve Klinik Etkinlik, *ANKEM Derg 16: 226-231*

35. Lewinson, W., Jawetz, E. (2000). Gram-Negative Rods Related to the Enteric Tract, *Medical Microbiology & Immunology Examination & Board Review* (sixth edition), Lange-Mc Graw-Hill, San Francisco, U.S.A., p 107-126

36. Mathai, D., Jones, R. N., Pfaller, M. A., The SENTRY Participant Group North America (2001). Epidemiology and Frequency of Resistance Among Pathogens Causing Urinary Tract Infections in 1,510 Hospitalized Patients: A Report From The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America), *Diagn Microbiol Infect Dis*, 40: 129-136

37. Mc Donald, L. C., Chen, F. J., Lo, H. J., et al. (2001). Emergence of Reduced Susceptibility and Resistance to Fluoroquinolones in *Escherichia coli* in Taiwan and Contributions of Distinct Selective Pressures, *Antimicrob Agents and Chemother*, 45: 3084-3091

38. Mandell, G. L., Bannet, J. E., Dalin, R. (1995). Quinolones; Enterobacteriaceae, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease (fifth edition), Churchill Livingstone Inc., U.S.A., p 404-422; 2294-2309

39. Mazzuli, T., (2002). Resistance Trends in Urinary Tract Pathogens and Impact on Management, *J Urology*, 168: 1720-1722

40. Murray, P. R., Baron, E. S., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., Tenover, R. H. (1999). *Escherichia coli*, *Shigella*, and *Salmonella*, *Manual of Clinical Microbiology*, American Society for Microbiology Press (seventh edition), Washington D. C., p 459-474

41. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., Pfaller, M. A. (1998). *Enterobacteraceae*, Medical Microbiology (Third edition), Mosby-Year Book, Inc., Missouri, p 232-244
42. Naber, K.G. (2000). Survey on Antibiotic Usage in the Treatment of Urinary Tract Infections, *J Antimicrob Chemother*, 46(suppl.S1): 49-52
43. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard M7- A9. NCCLS, Wayne, PA.
44. Özden, M., Kalkan, A., Demirağ, K., Kılıç, S. S., (2002). Üriner Sistem İnfeksiyonlu Olgulardan İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Siprofloksasin, Trimetoprim-Sulfametoksazol Direnci ve Genişlemiş Spekturumlu Beta-Laktamaz Sıklığının Araştırılması, *ANKEM Derg* 16: 106 (Bildiri No 8)
45. Özküttük, A., Esen, N., Yapar, N., Şengönül, A., Yuluğ, N. (2001). İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları, *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg*, 15: 41-43
46. Piddock, L.J.V. (1998). Fluoroquinolone Resistance, *B Med J* 317: 1029-30
47. Richard, P., Delongle, H., Raffi, F., Espaze, E., Richet, H., (2001). Impact of Fluoroquinolone Administration on the Emergence of Fluoroquinolone Resistant Gram Negatif Bacilli From Gastrointestinal Flora, *Clin Infect Dis* 32:162-166

48. Reese, R. E., Betts, R. F., Gumustop, B. (2000).), Fluoroquinolones, Handbook of Antibiotics (Third edition) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, s 544-561

49. Robert, J., Cambau, E., Grenet, K., et al. (2001). Trends in Quinolone Susceptibility of *Enterobacteriaceae* Among Inpatients of Large University Hospital: 1992-98, *Clin Microbiol Infect*, 7: 553-561

50. Ronald, A. (2002). The Etiology of Urinary Tract Infection: Traditional and Emerging Pathogens, *American J Med* 113((SupplA): 14-19

51. Ruiz, J., Gómez, J., Navia, M. M., et al. (2002). High Prevalence of Nalidixic Acid Resistant, Ciprofloxacin Susceptible Phenotype Among Clinical Isolates of *Escherichia coli* and Other *Enterobacteriaceae*, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 42: 257-261

52. Sahn, D. F., Thornsberry, C., Mayfield, D. C., Jones, M. E., Karlowsky, J.A. (2001). Multidrug-Resistant Urinary Tract Isolates of *Escherichia coli*: Prevalence and Patient Demographics in the United States in 2000, *Antimicrob Agent Chemother*, 45: 1402-1406

53. Salyers, A. A., Whitt, D. D. (1994). *Escherichia coli* Gastrointestinal Infections; *Escherichia coli* Urinary Tract Infections, Bacterial Pathogenesis- A Molecular Approach, ASM Press, Washington, D.C., p 190-204; 205-212

54. Saraçlı, M.A., Baylan, O., Gün, H. (1999). Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 13: 73-78

55. Schaeffer, A.J. (2002). The Expanding Role of Fluoroquinolones, *American J Med*, 113((SupplA): 45-54
56. Schaeffer, A.J., Rajan, N., Cao, Q., et al. (2001). Host Pathogenesis in Urinary Tract Infections, *Int J Antimicrob Agent*, 17: 245-251
57. Sheng, W. H., Chen, Y. C., Wang, J. T., Chang, S. C., Luh, K. T., Hsieh W. C. (2002). Emerging Fluoroquinolone-Resistance For Common Clinically Important Gram-Negative Bacteria in Taiwan, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 43: 141-147
58. Stamm, W. E., (2001). An Epidemic of Urinary Tract Infections?, *N Engl J Med* 345: 1055-56
59. Tekerekoğlu, M. S., Durmaz, B., Sönmez, E., Köroğlu, M., Şahin, K. (1998). Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklere Karşı *In Vitro* Direnç Durumu, *İnfeks Derg*, 12: 375-379
60. Timurkaynak, F., Kuru İnci, E., Arslan, H. (2001). Toplum Kökenli ve Nosokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen Etkenlerin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılığı, *Ankara Üniv Tıp Fak Mec*, 54: 287-292
61. Tünger, A., Çavuşoğlu, C., Korkmaz, M. (2000). Mikrobiyoloji 2000, Antibiyotikler; *Enterobacteriaceae*, Asya Tıp, İzmir, s 7-37; 92-112
62. Ustaçelebi, Ş., (1999). *Enterobacteriaceae*, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara s 471-515

63. Wagenlehner, F., Stöwer-Hoffmann, J., Schneider- Brachert, W., Naber, K.G., Lehn, N. (2000). Influence of a Prophylactic Single Dose of Ciprofloxacin on The Level of Resistance of *Escherichia coli* to Fluoroquinolones in Urology, *Int J Antimicrob Agent*, 15: 207-211

64. Wilson, W. R., Sande, M. A. (2001). Urinary Tract Infections; Enteritis Caused by *Escherichia coli* and Shigella and Salmonella Species, Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases, Lange-Mc Graw-Hill, USA, p 220-230, 548-556

65. Zhanel, G. G., Karlowsky, J. A., Harding, G. K. M., et al. (2000). A Canadian National Surveillance Study of Urinary Tract Isolates from Outpatients: Comparison of the Activities of Trimetoprim-Sulfamethoxazole, Ampicillin, Mecillinam, Nitrofurantoin, and Ciprofloxacin, *Antimicrob Agent Chemother*, 44: 1089-1092

ÖZGEÇMİŞ

12. 04. 1978 tarihinde Hatay'ın İskenderun ilçesinde dünyaya geldim. İlk öğrenimimi İskenderun Bekbele İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Namık Kemal Ortaokulu'nda ve lise öğrenimimi İskenderun Lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans eğitimine başlayıp 2001 yılında mezun oldum. Aynı yıl Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladım ve Araştırma Görevlisi Kadrosuna atandım. Halen bu görevde çalışmaktayım.

ECZACILIK VE FARMASÖTİK BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS GÖREVLİSİ
AYDIN KURBAN