

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE
EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*'LERDE
SİPROFLOKSASİN VE LEVOFLOKSASİN'İN
SUBİNHİBİTÖR KONSANTRASYONLARINA KARŞI
İN VİTRO DİRENÇ GELİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Banu KAŞKATEPE

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sulhiye YILDIZ

2008-ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Üriner Sistem İnfeksiyonları	2
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Etiyoloji	3
1.1.3. Patogenez	5
1.1.4. Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Sınıflandırılması ve Tedavisi	6
1.1.4.1. Akut Nonkomplike Sistit	6
1.1.4.2. Akut Nonkomplike Pyelonefrit	7
1.1.4.3. Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonu ve Erkeklerde Üriner Sistem İnfeksiyonları	8
1.1.4.4. Aseptomatik Bakteriüri	9
1.1.4.5. Yineleyen İdrar Yolu İnfeksiyonları	9
1.1.5. Tanı	10
1.2. <i>Escherichia coli</i>	11
1.2.1. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri	12
1.2.2. Üreme Özellikleri	13
1.2.3. Biyokimyasal Özellikleri	14
1.2.4. Direnç	14
1.2.5. Antijen Yapıları ve Tiplendirilmeleri	15
1.2.6. Virulans ve Patojenite Faktörleri	16

1.2.7.Epidemiyoloji	18
1.2.7.1. ETEC	18
1.2.7.2. EIEC	19
1.2.7.3. EPEC	19
1.2.7.4. EHEC	20
1.2.7.5. EAggEC	20
1.3. Kinolonlar	21
1.3.1. Kimyasal Yapısı	21
1.3.2. Antimikrobiyal Spektrum	22
1.3.2.1. 1. Kuşak Kinolonlar	23
1.3.2.2. 2. Kuşak Kinolonlar	24
1.3.2.3. 3. Kuşak Kinolonlar	25
1.3.2.4. 4. Kuşak Kinolonlar	26
1.3.3. Etki Mekanizması	26
1.3.4. Direnç Mekanizması	27
1.3.4.1. Hedef Enzimlerdeki Değişimler	27
1.3.4.2. İlaç Geçirgenliğindeki Değişimler	29
1.3.4.3. <i>E.coli</i> Kökenlerinde Florokinolon Direnci	30
1.3.5. İlaç Etkileşimleri	31
1.3.6. Yan Etkiler	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Bakteri Kökenleri	32
2.2. Kullanılan Besiyerleri	32
2.3. Kullanılan Çözeltiler ve Ayırıcılar	36
2.4. Yöntem	38
2.4.1. Biyokimyasal Testler	38
2.4.2. <i>Escherichia coli</i> Bakterilerinin İn-vitro Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması	42
3. BULGULAR	44
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
ÖZET	60
SUMMARY	62

KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	71

ÖNSÖZ

Antibiyotiklerin sık ve yanlış kullanımı, antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması, çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak antibiyotiklere karşı meydana gelen direnç gelişimi tedavide zorluklara neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda üriner sistem infeksiyonlarının en sık etkeni olan *E. coli* de yine özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılan siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimini araştırmayı amaçladık.

Çalışmam boyunca yardım ve desteği ile her zaman yanımda olan, beni yönlendiren ve bana güç veren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sulhiye YILDIZ' a, yine desteklerini esirgemeyen bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet AKIN ve Sayın Prof. Dr. Nurten ALTANLAR' a, tüm Anabilim Dalı personeline, Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı Şefi Sayın Dr. Ali MERT ve tüm laboratuvar personeline,

Çalışmalarımda yardımlarıyla hep yanımda olan arkadaşlarım Başak UDGU ve Dilek KINIK BİNGÖL' e desteğini hep hissettiğim sevgili dostum Şükran ÖZTÜRK' e,

Ve beni bir an olsun yalnız bırakmayan, sözleri ile bana güç veren anne ve babama, Bu yolculuğa başladığım günden itibaren her türlü yardım ve desteği ile yanımda olan sevgili eşim Özcan KAŞKATEPE' ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATCC	American Type Culture Collection
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EAggEC	Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
EHEC	Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended Spectrum Beta Lactamase
ETEC	Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
FDA	Food and Drug Administration
Gyr A	Giraz A
Gyr B	Giraz B
g	Gram
IV	İntravenöz
LEV	Levofloksasin
MR	Mannose Resistant
MS	Mannose Sensitive
ml	Mililitre
µm	Mikrometre
µg	Mikrogram
Nor A	Noramidaz A
SIP	Siprofloksasin
TMP-SXT	Trimetoprim-Sulfametoksazol
ÜSI	Üriner Sistem İnfeksiyonu
QRDR	Quinolone Resistance Determining Region

ŞEKİLLER

Şekil 1: Norfloksasin

Şekil 2: Siprofloksasin

Şekil 3: Levofloksasin

Şekil 4: *E.coli*' nin EMB Agardaki Görünümü

Şekil 5: Pozitif İndol

Şekil 6: Negatif ve Pozitif Voges-Proskauer

Şekil 7: Pozitif ve Negatif Sitrat

ÇİZELGELER

Tablo 1: Yaş ve Cinsiyete Göre Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Dağılımı

Tablo 2: Üriner Sistem İnfeksiyonlarına Yol Açan Patojenler

Tablo 3: Kinolonların Sınıflandırılması

Tablo 4: 50 *E.coli* Kökeninin Siprofloksasin ve Levofloksasin İçin MİK Aralıkları

Tablo 5: MİK Değerlerinde Meydana Gelen Artışın İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Tablo 6: Üropatojen *E.coli* Suşlarında Siprofloksasin ve Levofloksasine Karşı İn-Vitro Direnç Oluşumu

Tablo 7: Üropatojen *E.Coli* Suşlarında Siprofloksasin ve Levofloksasine Karşı MİK Değerlerinde Artış Oranları

1.GİRİŞ

Özellikle çocuklar, kadınlar ve yaşlılarda olmak üzere üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) toplumdan ya da hastaneden kazanılmış infeksiyonlar içerisinde ilk sırayı almakta ve nozokomiyal infeksiyonların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Özden ve ark.,2003).

Üriner sistem infeksiyonlarının antibiyotik kullanımı, tedavi maliyeti ve iş gücü kaybı gibi farklı sosyo-ekonomik boyutlarının bulunduğu bilinmekte, infeksiyon sırasında gelişen komplikasyonlarının ise toplum sağlığı açısından önemli sorunlar oluşturduğu bildirilmektedir (Kepekçi,2005).

Üriner sistem infeksiyonlarına etken olan mikroorganizma türleri ve bunların antibiyotik duyarlılık özelliklerinin farklılıklar göstermesi, etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıklarının bilinmesinin önemini beraberinde getirmektedir.

Escherichia coli ve *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri ÜSİ' de en sık görülen etkenler olarak bildirilmekte ve bu infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek oral kullanımı kolay ve Gram negatif etkinliği baskın antibiyotikler olan trimetoprim-sulfametoksazol (SXT) ve kinolon grubu ilaçlar önerilmektedir (Arıkan Akan, 2003).

Bu çalışmada toplum ve hastane kökenli ÜSİ' lere neden olan ve en sık izole edilen etken *E.coli* lerin, yine yaygın olarak kullanılan antibiyotikler siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına ve antibiyotiksiz Mueller Hinton Broth besiyerine ardışık olarak maruz bırakılması sonucu, olası direnç gelişiminin varlığının in-vitro koşullarda ortaya konması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1.1.Üriner Sistem İnfeksiyonları

Üriner sistem infeksiyonları sık görülen ve doğru tedavi edilmediğinde ya da yetersiz tedavi edildiğinde ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olan infeksiyonlardır (Özsüt, 2002).

Üriner sistem infeksiyonları reçete maliyetlerinin yüksek olması ile de büyük önem taşırlar. Ülkemizde üriner sistem infeksiyonları için yılda yaklaşık 5 milyon reçete yazılmakta ve reçete yazılan bu hastaların 500.000'ine sistit, 4,5 milyona üriner sistem infeksiyonu tanısı konmaktadır (Eroğlu, 2001).

ÜSİ'lerin tanımlanmasında kullanılan terminolojinin standart olması tanı ve tedavide önemlidir. Anlamlı bakteriürisi olmayan hastaların bir bölümü gereksiz tedavi görürken, bir bölümü de uygunsuz tedavi süreleri nedeniyle yineleyen ÜSİ ile karşı karşıya kalmaktadır (Özer,1997).

Bakteriüri terimi, infeksiyonun klinik, histolojik veya immunolojik belirtilerinin olmadığı durumlarda mikroorganizmaların üriner sistemdeki kolonizasyonunu anlatmak için kullanılmaktadır. Ancak infeksiyon tanımını alması için mikroorganizmaların dokuya invazyonu, inflamasyon oluşturması ve hastanın klinik belirti vermesi gerekmektedir (Bedük, 2000).

Pyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunması, üriner sistem infeksiyonu olarak adlandırılmaktadır (Özsüt, 2002). İnfeksiyon mesane ve üretrada lokalize ise alt üriner sistem infeksiyonu, üreter ve böbreklerde yayılmış ise üst üriner sistem infeksiyonu adını almaktadır (Akçay ve ark, 2004).

1.1.1.Epidemiyoloji

Üriner sistem infeksiyonları tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte prevalansı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Kadınlarda ÜSİ görülme sıklığının yeni doğan ve süt çocuğu dönemi ve sondaya bağlı infeksiyonlar dışında erkeklerden 8 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Kadınların yaklaşık %10–35' i yaşamının her hangi bir döneminde ÜSİ geçirmektedir

(Özsüt, 2002; Alpay ve Bıyıklı, 2005). Gebelikte asemptomatik bakteriüri sıklığı %2–5 olarak verilmektedir (Yalçın, 1999).

Yeni doğanlarda ÜSİ sıklığı %0,1 ile 1 arasında olmakla birlikte, bu sıklığın düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %10'a, pretermelerde ise %25'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (Alpay ve Bıyıklı, 2005). Yaşamın ilk 3 ayında ÜSİ erkeklerde daha sıktır. Bir yaşından sonra ise kız çocuklardaki sıklığı erkek çocuklara oranla 10–15 kez artmaktadır (Mir, 2001; Alpay ve Bıyıklı, 2005).

En yüksek ÜSİ insidansı 20–40 yaş arası genç, cinsel yönden aktif kadınlarda % 25- 35 oranında görülürken, daha ileri yaşlarda oran % 43'e çıkmaktadır yani insidans yaşla artmaktadır (Yalçın, 1999).

1–50 yaş arası erkeklerde üriner sistem infeksiyonu görülme sıklığı %1'in altındadır. Yaş ilerledikçe prostat hipertrofisi ve prostat salgısının azalmasına paralel olarak bakteriüri prevalansı artarak %4-10'a ulaşmaktadır (Eroğlu, 2001; Özsüt, 2002). Sondaya bağlı komplike üriner sistem infeksiyonu her yaşta ve her cinste benzer oranlarda görülmektedir (Özsüt, 2002).

Tablo 1 :Yaş ve Cinsiyete Göre ÜSİ'lerin Dağılımı

Yaş Grubu	E/K oranı
Yenidoğan	4:1
Okul Öncesi	1:15
Okul Çağı	1:30
Genç Erişkin	>1:30
Yaşlılık Dönemi	1:2
Sondaya Bağlı ÜSİ (her yaşta)	1:1

* Eroğlu, 2001

1.1.2.Etiyoloji

Üriner sistem infeksiyonlarında çoğunlukla etken olan mikroorganizmalar bakteriler olup nadiren virüsler ve mantarlar da etken olabilir. İnfeksiyonların

büyük bir bölümünde tek bir mikroorganizma görülmesine karşın, hastane infeksiyonlarında birden fazla bakteri etken olabilmektedir (Topeli ve Ünal, 2003; Kepekçi, 2005).

Üriner sistem infeksiyonlarında en sık rastlanan patojenler Gram (-) basillerdir ve en sık izole edilen bakteri ise %50–90 oranında *Escherichia coli*' dir (Özsüt, 2002; Akçay ve ark., 2004; Brooks ve ark.,2004). Genel olarak *E.coli* toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarının %85'inden, hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarının %50'sinden sorumlu tutulmaktadır (Mandal ve ark., 2001). Bunu *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter spp.* izlemektedir. Koagülaz negatif stafilkoklar genellikle kontaminan olarak kabul edilmekle birlikte, *Staphylococcus saprophyticus* özellikle bahar ve yaz aylarında cinsel yönden aktif kadınlarda görülmektedir (Kepekçi, 2005; Miller ve Tang, 2004).

ÜSİ' ye neden olan etkenler yaşa ve cinse göre değişkenlik göstermektedir. Yeni doğan ve süt çocuğu döneminde ÜSİ' nin %79'unda *E.coli*, %7'sinde *Klebsiella*, %7'sinde *Pseudomonas*, % 4'ünde *Proteus* etken olmaktadır. Okul öncesi dönemde *E.coli* büyük çoğunluğunda etken iken puberte öncesi dönemde *E.coli* ile birlikte *Staphylococcus albus* sorumludur (Dönmez, 2003). 65 yaş üzeri hastalarda %54 *E.coli*, %13 *Staphylococcus spp.* ve %16 *Enterococcus spp.* etken olmaktadır (Maclennon, 2003).

Üriner sistem infeksiyonlarında daha az sıklıkla bilinen etkenler; Gram pozitif mikroorganizmalar, anaeroblar, virüsler (adenovirüs), *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* tir (Kepekçi, 2005).

Etken olan mikroorganizmalar içinde en sık *E.coli* akut infeksiyonlardan sorumlu iken diğer Gram negatif basiller daha sıklıkla kronik veya tekrarlayan infeksiyonlara yol açmaktadırlar (Akçay ve ark., 2004).

Tablo 2: Üriner sistem infeksiyonlarına yol açan patojenler

I-Bakteriler
Gram-negatif mikroorganizmalar <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Citrobacter spp.</i> • <i>Enterobacter spp.</i> • <i>Gardnerella vaginalis</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Providencia</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Serratia spp.</i> • Gram negatif koklar (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
Gram-pozitif mikroorganizmalar <ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterococcus spp.</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Staphylococcus saprophyticus</i> • <i>Streptococcus faecalis</i> • <i>Streptococcus bovis</i> • <i>Grup B Streptococcus</i>
II-Sık görülmeyen diğer mikroorganizmalar <ul style="list-style-type: none"> • Mantarlar • <i>Chlamydia trachomatis</i> • <i>Ureaplasma urealyticum</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

*Dönmez, 2003

1.1.3.Patogenez

Bakteriler üriner sisteme hematojen, lenfatik ve asendan yolla ulaşabilmektedirler. Özellikle *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri asendan yolla üriner sisteme ulaşır (Dönmez, 2003). Bu durum kadınlarda ve sonda uygulaması sırasında, neden daha fazla ÜSİ görüldüğünün mantıksal bir açıklamasıdır. Hematojen yolla ÜSİ gelişimi klinikte birkaç patojene özel olarak saptanmıştır ve çok seyrek görülmektedir. Bunlar *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* ve *Mycobacterium tuberculosis*' dir. Bu patojenler vücudun başka bir yerinde infeksiyon oluşturduktan sonra sekonder olarak ÜSİ oluşturmaktadır. Lenfatik yolla ÜSİ gelişimi henüz tam açıklanamamıştır (Özsüt, 2002; Yurtkuran ve ark., 2003).

1.1.4. Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Sınıflandırılması ve Tedavisi

ÜSİ ile uğraşan uzmanların son çalışmaları ile erişkinlerdeki üriner sistem infeksiyonları;

1. Akut nonkomplike sistit (kadınlarda),
2. Akut nonkomplike pyelonefrit (kadınlarda),
3. Komplike üriner sistem infeksiyonu ve erkeklerde üriner sistem infeksiyonu,
4. Asemptomatik bakteriüri,
5. Yineleyen üriner sistem infeksiyonları olarak beşe ayrılmıştır (Özsüt, 2002; Gönen ve ark, 2004).

Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu; Nörolojik ve yapısal olarak normal olan üriner sistemin infeksiyonuna denir (Topeli ve Ünal, 2003; TINWEB, 2004; Arslan,2007).

Komplike üriner sistem infeksiyonu; Nörolojik ve yapısal olarak anormal olan üriner sistemlerde meydana gelen infeksiyonlardır. Böbreğin kistik hastalıkları, anatomik anomaliler, obstrüksiyon, diabetes mellitus, renal transplantasyon, prostatit halinde gelişen infeksiyonlar komplike üriner sistem infeksiyonları olarak kabul edilmektedir (Topeli ve Ünal, 2003; TINWEB, 2004).

1.1.4.1. Akut nonkomplike sistit

Akut sistit yüzeysel bir mukoza infeksiyonudur. Kadınlarda alt üriner sistem infeksiyonunun en sık görülen biçimi basit sistittir ve bu olguların %80' den fazlasında sorumlu patojen *E.coli*' dir (Akata, 2001; Gönen ve ark, 2004). Hasta dizüri, pollakiüri, sıkışma hissi ile hekime başvurur. Fizik muayenede başka bir olgu saptanmaz (Özsüt, 2002).

Akut basit sistit olgularında idrar kültürü yapılmadan kısa süreli antibiyotik tedavisi uygulanması önerilmektedir. Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi için antibiyotik seçiminde düşünülmesi

gereken faktörler antibiyotiğin antimikrobiyal spektrumu, seyrek doz aralıklarını sağlayan farmakokinetik, lokal üropatojenlerde direncin prevalansı, yeterli idrar seviyelerinin devamlılığı, antibiyotiğin dışkı ve vajinal floraya etkileri, potansiyel yan etkileri ve tedavi rejiminin maliyeti olarak belirtilmektedir (Akata, 2001).

İdrarda, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonu üzerinde ilaç konsantrasyonunun devamlılığı önemlidir. Çünkü idrarla hızla atılan ajanlar idrarda daha uzun süre anlamlı seviyelerde bulunanlardan daha az terapötik etki sağlamaktadırlar. Ayrıca idrarda uzun süre yüksek konsantrasyonlara erişen antibiyotikler günde bir veya iki defa kullanılmak suretiyle hastanın tedaviye uyumunu da kolaylaştırmaktadırlar. Anaerob flora üzerine çok az etkisi olan, fakat dışkı ve vajinal florada aerop Gram negatif basilleri eradike eden antibiyotikler komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının uzun süreli tedavisini sağlamada en uygun olan antibiyotikler olarak belirtilmektedirler. Örnek olarak kotrimoksazol, trimetoprim ve florokinolonlar gösterilebilir. Bu antibiyotikler etken *E. coli* suşunu vajina ve dışkı rezervuarından eradike ederek, bu alanlardan reinfeksiyon olasılığını hızla azaltmaktadırlar (Akata, 2001).

Yapılan araştırmalar akut basit sistitte üç günlük tedavi süresinin test edilen tüm antibiyotikler için tek doz tedavi rejiminden daha etkili olduğunu göstermektedir (Akata, 2001; Miller ve Tang, 2004).

1.1.4.2.Akut nonkomplike pyelonefrit

Üst üriner sistem hastalığıdır. Böbrek parankimi veya toplayıcı sistem infeksiyonu olup akut nonkomplike sistit bulgularına, ateş, yan ağrısı, kostolomber hassasiyetin eşlik etmesi şeklinde gözlenmektedir (Akata, 2001; Topeli ve Ünal, 2003; TINWEB, 2004). Ateş ve yan ağrısı alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarının ayırımında yardımcı iki önemli bulgudur (Özsüt, 2002). Ayrıca sistitten farklı olarak lökositoz, sedimantasyon yüksekliği ve C-reaktif protein pozitifliği saptanır (Özsüt, 2002; Eroğlu, 2001; Kepekçi, 2005; Stamm ve Hooton, 2005).

Akut komplike olmayan pyelonefritte tedavinin amacı derin dokulardaki (böbrek ve üroepitel) infeksiyonu eradike etmek ve metastatik infeksiyonu önlemektir. Hafif seyirli bir hastalık söz konusu ise oral antibiyotikler kullanılarak hastaneye yatırmadan ayaktan tedavi edilebilir. Bulantı ve kusması olan, ağır seyirli infeksiyonu ve ürosepsis riski olan hastalar ve gebeler hastaneye yatırılarak parenteral tedavi edilmelidir (Akata, 2001).

Tedavide gentamisin, ampisilin, seftriakson veya florokinolon grubu antimikrobiyal ajanlar ve kombinasyonları önerilebilir. Hastaneye yatırılan hastada ampirik tedavi sıklıkla seftriaksonla başlatılmaktadır. Enfekte böbrekte yüksek konsantrasyona ulaşan siprofloksasin ve ofloksasin de komplike olmayan pyelonefritin parenteral tedavisinde etkili olmaktadır (Akata, 2001).

1.1.4.3. Komplike üriner sistem infeksiyonu ve erkeklerde üriner sistem infeksiyonu

Komplike ÜSİ' ler, fonksiyonel, metabolik veya anatomik olarak anormal üriner sistemi olan hastalarda oluşan ya da antibiyotiklere dirençli patojenlerin neden olduğu infeksiyonlardır. Klinik tablo hafif seyirli sistitten, hayatı tehdit eden ürosepsise kadar değişebilmektedir (Akata, 2001). Kadınlarda komplike üriner sistem infeksiyonu, çoğunlukla puberte öncesinde ve menapoza girdikten sonra görülmektedir (Özsüt, 2002).

Erkeklerdeki tüm ÜSİ'lerin komplike olduğu düşünülebilir, çünkü bu infeksiyonların çoğu yenidoğan, süt çocuğu ve yaşlılarda meydana gelmekte ve ürolojik anomaliler, mesane ağzı obstrüksiyonu veya üriner sisteme girişim sonrası gözlenmektedir (Akata, 2001).

Pyelonefritte olduğu gibi komplike ÜSİ' lerde de hafif infeksiyonlarda oral tedavi, ağır seyirli infeksiyonlarda hastanede parenteral tedavi verilmektedir. Hastanede verilen parenteral tedavinin spektrumu *Pseudomonas aeruginosa* ve enterokokları kapsamaktadır. Tedavi öncesi mutlaka kültür alınmalıdır. Florokinolonlar ve karbenisilin ile iki hafta süre ile

tedavi önerilmektedir. Etken biliniyor ve duyarlı ise kotrimoksazol kullanılabileceği bildirilmektedir. Rekürren infeksiyonlar görülebilmekte, Rekürren ÜSİ' yi önlemede ve prostat kaynaklı infeksiyonlarda uzun süre tedavi gerekmektedir (Akata, 2001; Eroğlu, 2001; Özsüt, 2002).

1.1.4.4. Asemptomatik bakteriüri

Hasta hiçbir belirti göstermiyorsa fakat üriner sistemde belirli sayıda $>10^5$ cfu/ml bakteri kolonize olmuşsa asemptomatik bakteriüri olarak kabul edilmektedir (Akata, 2001; Özsüt, 2002; Kepekçi, 2005; TINWEB, 2004). Kadınlarda oldukça sık görülmekle birlikte gebelerde %6-7, 60 yaş üzerinde ise %10-12 oranında görülmektedir (Yurtkuran ve ark., 2003). Sadece yüksek risk taşıyan hastalar için tedavi önerilmekte, İleri yaştaki kadın ve erkeklerde oluşan asemptomatik bakteriürininin tedavi edilmesine ise gerek olmadığı bildirilmektedir. Gebelerde ise asemptomatik bakteriüri varlığını saptamak için tercihen ilk trimesterde idrar kültürü yapılmaktadır. Bakteriüri saptanan gebe kadınlarda kısa süreli tedavi (3 gün süreyle amoksisilin, oral sefalosporin, nitrofurantoin) verilmektedir. Tedavi tamamlandıktan sonra idrar kültürü yapılması ve eğer bakteriüri kaybolmamışsa başka bir antibiyotikle 7-10 gün süreyle tedavinin tekrarlanması önerilmektedir (Özsüt, 2002).

1.1.4.5. Yineleyen idrar yolu infeksiyonları

Kadınlarda ÜSİ'nin karakteristik özelliği tekrarlamaya eğilimli olmasıdır. Tedaviden sonra 1–2 hafta içinde aynı bakteriye bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlar relaps olarak adlandırılmaktadır (Akata, 2001; Eroğlu, 2001; Özsüt, 2002; Topeli ve Ünal, 2003; Gülsün ve Göktaş, 2004; Kepekçi, 2005; TINWEB, 2004,).

Relaps, infeksiyonun eradikasyonunda yetersiz kalındığını gösterir, genellikle tedavi süresinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır ve bu nedenle tedavinin 2–6 haftaya uzatılması önerilmektedir. Özellikle tek doz tedavilerden sonra görülmektedir (Bozfakıoğlu, 2001).

Reinfeksiyon ise bakteriürinin uygun tedavi ile eradike edilmesinden belli bir süre sonra ilk 6 ay içinde farklı bir mikroorganizma ile bir infeksiyon atağının gelişmesi şeklinde tanımlanmakta (Bozfakıoğlu, 2001; Eroğlu, 2001; Özsüt, 2002; Gülsün ve Göktaş, 2004; Kepekçi, 2005; TINWEB, 2004) ve tekrarlayan infeksiyonların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (Bozfakıoğlu, 2001).

Sporadik infeksiyonlar; altı ayda ikiden az, yılda üç defadan az meydana gelen infeksiyonlardır (Kepekçi, 2005).

Akut sistit geçiren kadınların %20'sinde infeksiyon tekrarlamaktadır (Gülsün ve Göktaş, 2004). Yineleyen ÜSİ'li kadınların çoğu aynı mikroorganizmalarla kolonize olmakta ve bu infeksiyonlar aralıklı olarak dışkıda bulunan *E.coli* nin idrar yollarında yeniden kolonize olmasıyla meydana gelmektedir (Akata, 2001).

Relapsların iki hafta süreyle tedavi edilmesi, yine relaps görülürse ve radyolojik incelemeler sonucu cerrahi olarak düzeltilebilecek bir lezyon da bulunmazsa 6 haftalık tedavi uygulanması önerilmektedir. Sık reinfeksiyon geçiren kadınların koruyucu tedaviye alınması tavsiye edilmektedir (Eroğlu, 2001; Özsüt, 2002).

1.1.5.Tanı

Üriner sistem infeksiyonu tanısında yalnızca idrar sedimentinde pyüri saptanması yeterli görülmemektedir. Tanıda, anamnez, fizik muayene ve idrar kültürünün göz ardı edilmemesi önerilmektedir (Özsüt, 2002; Malani, 2005).

Bir hastaya üriner sistem infeksiyonu tanısı koyabilmek için üç parametreye gereksinim duyulmaktadır;

- 1- Üriner sistem infeksiyonuna ait klinik belirti ve bulgular,
- 2-Üriner sistemin bakteriyel invazyonuna karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıt (pyüri vd.) / nötropenik hastalar dışında,
- 3- İdrar kültüründe bakteriüri saptanması (Özsüt, 2002).

İdrar örneği, 2000/devir/dakika, 5 dakika santrifüj edilerek, sediment x40'luk büyütme ile incelendiğinde; her sahada 5-10'dan fazla lökosit görülmesi pyüri karşılığıdır. En iyi ve standart yöntem, taze santrifüj edilmemiş idrarda kamarada lökosit sayımıdır ve mm³ 'de 10 veya daha fazla lökosit pyüriyi gösterir (Özsüt, 2002).

İdrarda bakteri bulunması bakteriüri olarak adlandırılmaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının çoğu hala idrarın mililitresinde $>10^5$ koloni oluşturan bakteri üremesini anlamlı bakteriüri olarak kabul etmektedirler (Eroğlu, 2001; Özsüt, 2002; Malani, 2005). Ancak artık kadınlarda komplike olmayan ÜSİ'de idrarda $\geq 10^3$ cfu/ml, komplike olmayan pyelonefritte $\geq 10^4$ cfu/ml patojen bakteri üremesi anlamlı kabul edilmektedir. Erkeklerde ise idrarda $\geq 10^4$ cfu/ml patojen bakteri üremesi ÜSİ' yi göstermektedir. Asemptomatik bakteriüri tanısı için ardı ardına ≥ 24 saat ara ile alınan iki idrar kültüründe aynı bakterinin üremesi ($\geq 10^5$ cfu/ml) anlamlı olarak değerlendirilmektedir (Eroğlu, 2001).

1.2. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae familyası üyelerinden *Escherichia* cinsi içinde yer alan *Escherichia coli* insanlarda en sık infeksiyona neden olan bakterilerden birisi olarak kabul edilmekte ve doğada çok yaygın olarak özellikle de hayvan ve insanların gastrointestinal kanal florasında bol miktarda bulunmaktadır. Esas olarak kalın barsaklara yerleşmiş olup, bu bölgede ve dışkıda en bol bulunan fakültatif anaerob bakteridir (Yılmaz,2003).

E.coli 1885'de Escherich tarafından *Bacterium coli commune* adı ile tarif edilmiş, daha sonra barsak dışı infeksiyonlardaki patojenliği tanınmış, 1919'da Castellani ve Chalmer tarafından *Escherichia* cins adı önerilene kadar *Bacterium coli* adı kullanılmıştır. 1945'de serogrup 0111 suşlarının bir

bakımevindeki çocuklarda ishal salgınlarına yol açtığıının gösterilmesi ile bağırsak patojeni *E.coli* (EPEC) suşlarının tanımı başlamıştır (Töreci, 2002). 1969'da Orta-Doğudaki İngiliz askerlerindeki ishal olgularından enterotoksijenik *E.coli* (ETEC) suşları, yine aynı yıllarda Japonya ve Brezilya'da basilli dizanteriden ayırt edilemeyen barsak infeksiyonlarına yol açan enteroinvaziv *E.coli* (EIEC) suşları,1982'de A.B.D' de büyük bir salgında enterohemorajik *E.coli* (EHEC) suşları izole edilmiştir (Töreci,2002)

1.2.1.Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

E.coli, yaklaşık olarak 2–6 µm boyunda ortalama 1,0–1,5 µm eninde çomak şeklinde sporsuz, kapsülsüz bir bakteridir (Erdem,1999; Bilgehan, 2000; Töreci,2002; Berkiten,2005; Mikrobiyoloji.org, 2006). Logaritmik üreme fazında genellikle 2–4 µm boyunda ise de eski kültürlerde ve bazen idrarda daha uzun filamanlar şeklinde görülebilmektedir. Granül içermez ve homojen boyanır. M antijeni içeren bir mikrokapsül veya yine polisakkarit yapısında K antijenleri içeren slime tabaka bulundurabilir; bunlar mikroskopta fark edilemeyen ancak bu antijenlere karşı hazırlanmış bağışık serumlarla yapılan serolojik deneylerde ortaya konabilen yapılardır (Töreci,2002).

E.coli peritrik kirpikleri aracılığıyla hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaştır ve hatta hareketsiz suşlara da sık rastlanmaktadır. (Bilgehan,2000; Töreci, 2002; Berkiten,2005).

E.coli çoğunlukla fimbria oluşturmaktadır ve gerek morfolojileri, gerek antijenik özellikleri ile farklı tipleri bulunan fimbrialar protein yapıdadır (Töreci, 2002). Çoğunda hemagglütinasyon yapan ve bu hemagglütinasyonun mannoz tarafından önlendiği (Mannoza duyarlı MS) Tip I fimbriaları bulunmaktadır. Az bir kısmında ise hemagglütinasyonu mannoza dirençli tipte Tip II (Mannoza dirençli MR) fimbria bulunmaktadır (Bilgehan, 2000).

Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanan Gram negatif bir bakteridir (Bilgehan, 2000).

1.2.2. Üreme Özellikleri

E.coli buyyon, peptonlu su ve jeloz gibi genel besiyerlerinde kolayca ürer, fakültatif anaerobtur (Bilgehan,2000; Töreci,2002). Optimal üreme 37 °C' de, nötral reaksiyonda ve oksijen varlığında olur. Bu koşullarda logaritmik üreme fazında bakteri 20 dakikada ikiye bölünebilir (jenerasyon süresi) (Töreci, 2002). Optimum pH 7–7,2 dir ancak 18 – 44,5 °C arasında, pH 5–8 sınırlarında da daha yavaş olarak ürer (Erdem,1999; Töreci 2002) Özellikle 44 °C' de üreyebilmesi benzer bazı bakterilerden (*Enterobacter* ve *Serratia*) ayırt edici bir özelliğidir (Bilgehan, 2000; Mikrobiyoloji.org, 2006).

Sıvı besiyerlerinde genellikle homojen bulanıklık meydana getirirken, fimbriyalı suşlarda yüzeyde ince bir zar, eski kültürlerde ve R şeklindeki suşlarda dipte bulanıklık meydana gelebilir. Katı besiyerlerinde S şeklindeki suşlar 24 saatte düzgün kenarlı, ortası kalkık, 2–3 mm çapında, pigmentsiz koloniler oluştururlar. R şeklindeki bakteriler ise üzeri tanecikli, kenarları düzgün olmayan koloniler oluştururlar ve bu suşlar fizyolojik tuzlu suda aglütininin bulunmadan da spontan aglütinasyon verirler (Töreci, 2002).

Bazı *E.coli* suşları üreme defektlidir ve besiyerlerinde daha yavaş ürerler. Bu suşlar CO₂' li ortamda çukulata jelozunda, jeloz veya kanlı jelozdakinden daha iyi ürerler (Töreci, 2002).

E.coli MacConkey ve Eosin-metilen mavisi (EMB) gibi seçici besiyerlerinde güzel ürer. MacConkey besiyerinde laktozu fermente ettiğinden kırmızı renkte koloniler ve safrayı presipite ettiğinden etrafında zon oluşan koloniler oluştururken, EMB besiyerinde laktozu fermente ettiğinden metalik röfle veren yeşil-siyah koloniler oluşturur. (Töreci, 2002). Cistein Laktoz Elektrolit Deficient (CLED) agar ve Xylose Lysine Deoxicholate (XLD) agar besiyerlerinde sarı koloniler oluşturarak ürerler. Bazı kökenler özellikle üriner sistem infeksiyonlarından izole edilenler, kanlı jelozda hemoliz yapabilirler (Kepekçi, 2005).

1.2.3. Biyokimyasal Özellikleri

E.coli lerin glikozdan asit ve gaz oluşturmaları, laktoz, D-mannitol, D-sorbitol, L-arabinoz, L-ramnoz, maltoz, D-ksiloz, trehaloz ve D-mannozu fermente etmesi (Bilgehan, 2000; Töreci, 2002; Berkiten, 2005); adonitol, inositol, selobioz, eritrol, D-arabinolü fermente etmemesi, nitrati nitrite indirgemesi önemli biyokimyasal özelliklerindedir (Töreci, 2002).

E.coli ler triptofandan indol yaparlar. Metil kırmızısı testi olumlu, Voges proskauer testi olumsuzdur. Simmon'un sitratlı besiyerinde üremezler (Bilgehan, 2000; Mikrobiyoloji.org, 2006). Bu dört karakter yani İndol(I), Metil Kırmızısı (M), Voges Proskauer (V), ve Citrat (C), birlikte incelenir ve ilk harflerinin birleşmesinden oluşan IMVIC testleri adını alırlar. Özellikle barsak bakterilerini bu testlerle olan ilişkilerine göre ayırt etmek mümkündür. Bu durumda *E.coli* için IMVIC testleri + + - - olarak saptanır (Bilgehan, 2000; Mikrobiyoloji.org, 2006).

E.coli bakterileri bazı kökenleri dışında üreyi parçalamazlar, genellikle H₂S için ayıraçlı besiyerlerini siyahlandıracak kadar H₂S yapmazlarsa da, sisteinli besiyerlerinde az miktarlarda H₂S yaptıkları saptanmıştır. Hemen hemen tümünde KCN testi olumsuzdur (Bilgehan, 2000).

1.2.4. Direnç

E.coli oldukça dirençli bir bakteridir. 60°C ısıda 30 dakika, oda ısısında uygun ortamda olmak koşulu ile uzun süre canlı kalabilir. Soğuğa dirençli, dezenfektanlara karşı dirençsizdir. Malaşit yeşili, Brilliant yeşili ve fuksin gibi boyalar, safra, safra tuzları, sodyum tetratiyonat, bizmut sitrat, sodyum sülfat, sodyum dezoksikolat, selenit tuzlarına karşı direnci *Salmonella* ve *Shigella* gibi bakterilere göre daha azdır. Bu nedenle bu maddelerin belirli konsantrasyonlarda besiyerlerine ilave edilmesiyle *E.coli* basillerinin inhibisyonunun sağlanması sonucu, birlikte buldukları *Salmonella* ve *Shigella*' lar için ayırtıcı ve çoğaltıcı özellik kazandırılır (Erdem, 1999; Bilgehan, 2000).

Bakterilerde direnç geçişi kromozomal ya da plazmid aracılı olabilir. Kromozomal dirençte ya ilacın hedefinde veya ilacın yakalanmasını denetleyen membran taşıma sistemini kodlayan gende mutasyon vardır. Direnç plazmidleri (R faktörleri) kromozom dışı, çembersel, çift iplikli DNA molekülleri olup antibiyotikleri yıkabilen ve membran taşıma sistemlerini değiştirebilen çeşitli enzimlere ait genleri taşırlar (Kepekçi, 2005). *E.coli* kökenlerinin çoğu bakteriden bakteriye kolayca geçebilen direnç plazmitleri taşıdıklarından bugün dışkıdan izole edilen *E.coli* bakterilerinin özellikle hastane ortamından ayrılan kökenlerinin önemli bir kısmı ampisilin, sefalotin, streptomisin, tetrasiklinler, sulfonamid, bir kısmı da kloramfenikol, kanamisin ve trimetoprim' e ve başka kemoterapötiklere karşı direnç kazanmışlardır. *E.coli*'ler benzilpenisilinlere karşı da doğal dirençlidirler. (Bilgehan, 2000).

1.2.5. Antijen Yapıları ve Tiplendirilmeleri

E.coli karmaşık bir antijen yapısına sahiptir. Kauffmann tarafından antijenik özelliklerine göre 1944 yılında sınıflandırılmıştır. Buna göre hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdeki O-spesifik polisakkarit zincirine göre serolojik olarak serogrurlara, H ve K antijenlerine göre de serotiplere ayrılmaktadır. Bugüne kadar 170'in üzerinde O-antijeni, 50'nin üzerinde H-antijeni ve 100'den fazla K-antijeni tanımlanmıştır. 1000'den fazla antijenik tip mevcuttur. Bilinen tüm *E.coli* serotiplerinin sadece %8-10'u tüm *E.coli* nedenli ürünler sistem infeksiyonlarının üçte ikisini oluşturur (Kepekçi, 2005). En sık rastlanan ürünler sistem infeksiyon etkeni serotipler 0,1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 18a, 18b, 22, 25, 50 ve 75' tir (Bilgehan,2000; Kepekçi, 2005).

O antijenleri: Somatik, ısıya dayanıklı lipopolisakkarit yapısında antijenlerdir. Kaynatmaya ve alkole dirençli, formole dayanıksızdır. *E.coli* antijenleri ile *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Yersinia* ve *Providencia* cinsi bakterilerin O-antijenleri arasında birçok karışıklıklara yol açabilen sayısız çapraz reaksiyon vardır. *E.coli*'ler O antijenlerine göre grurlara H ve K antijenleri ile de serovar'lara ayrılırlar (Bilgehan,2000).

H antijeni: 100 °C' de ısıtılmakla, alkol ve proteolitik fermentlerle harap olurlar, formole dirençli ve protein yapısındadırlar. Ne birbirleri ile ne de diğer bakterilerin H antijenleri ile çapraz reaksiyon verirler (Bilgehan,2000).

K antijenleri: Kapsül antijenleridir. Eskiden A, L ve B antijenleri olarak gruplandırılırken, bugün A antijeni grup I kapsüler polisakkarit olarak adlandırılmaktadır. Bu antijen kaynatılmaya ve pH 6' ya dayanıklıdır, az sayıda serogruptaki suşlar tarafından oluşturulur (Töreci, 2002). Bu antijenleri oluşturan *E.coli* bakterileri O antiserumları ile aglütine olmazlar (Bilgehan, 2000; Töreci, 2002). L ve B antijenleri ise grup II kapsüler polisakkaritler olarak adlandırılır, çok sayıda serogruptaki suşlar tarafından oluşturulurlar. Sıcaklığa ve pH 6'ya daha duyarlıdır.

Fimbria antijenleri: Çok sayıda fimbria oluşturan bakterilerde O aglütinasyonunu engelleyebilen, oda sıcaklığında oluşturulmayıp, 37 °C' de oluşturulan, eritrosit ve çeşitli hücrelere bakterinin aderensini sağlayan protein yapıda antijenlerdir (Töreci, 2002).

1.2.6. Virulans ve Patojenite Faktörleri

Üropatojen *E.coli* suşlarının bilinen virulans faktörleri arasında kapsül oluşturma, üroepitelyal hücrelere yapışma yeteneği, idrarda üreme hızı, serum direnci, P fimbria varlığı, siderefor üretimi, sitotoksik nekrotizan faktör-1 ve hemolizin varlığı, belirli O ve K serogrubuna ait olma, kolisin V üretimi, antimikrobiallere direnç gibi biyolojik özellikler sayılabilir (Kepekçi, 2005).

Kapsül: Hücrenin dışında ek bir koruyucu tabakadır, vücudun koruma mekanizmalarının bakteriyi tanımasını ve imha etmesini engeller. Menenjitli yenidoğanlardan izole edilen *E.coli* suşlarının % 80' i K1 kapsülü

taşımaktadır. Bu kapsül, invitro ortamlarda insan nütrofillerinin ve normal insan serumunun öldürücü etkisine karşı mikroorganizmayı dirençli kılar (Erdem,1999; Wikipedia, 2006).

Tip I (MS) fimbria: Çoğu *E.coli* suşlarında olduğundan ortak pili de denir. Birçok ökaryotik hücreye tutunmayı sağladığı halde, patojenik fonksiyonu yoktur ve hiçbir hastalıkla ilişkili değildir. Fakat tip I fimbria, *E.coli* suşlarının, kolon mukozasına tutunmasını sağlar. Ayrıca ağız boşluğuna, vagina mukozasına tutunmaya da yardımcı olur (Erdem, 1999).

Tip II (MR) fimbria: Tip I' den daha karmaşıktır ve değişik yapıda kolonizasyon faktörleri ve adezinler bu ad altında toplanırlar. Bunlar S fimbria, P fimbria, X faktör ve çeşitli kolonizasyon faktörleridir (Berkiten 2005).

Konak hücrelere tutunmayı sağlayan fimbrialar antijenik ve fonksiyonel olmak üzere iki farklı özellik gösterir. Tutunma özelliğine göre infeksiyon yaptığı anatomik bölge farklıdır. P fimbriyalı (P kan grubu antijenlerine bağlanabilmesi ile bu ad verilmiştir) bakteriler üriner sistem infeksiyonlarına, S fimbriyalı (bakteriyemi yapan suşlarda görülür, beyin ventriküllerine, koroid pleksusa ve damar epitelinde bulunan reseptörlere tutunmayı sağlar) olanlar yenidoğan sepsisi ve menenjitine neden olurlar (Erdem, 1999; Berkiten, 2005).

X faktör denen heterolog adezinler, P kan grubu antijenleri ve mannoz içeren bölgeler dışındaki alanlara tutunan ve *E.coli* nin üropatojenitesinde önemli olan faktörlerdir (Berkiten,2005).

Ekzotoksinler: Enterotoksijenik *E.coli* tiplerinin neden olduğu ishali meydana getiren ST ekzotoksini epitelyum hücrelerinin su emilimini engeller, LT ekzotoksini ise hücrelerin su ve elektrolit salgılamalarına neden olur. Enterohemorajik *E.coli* tipi bakterilerin ST ve LT ekzotoksinleri yoktur. Bunlar Şiga toksini salgırlar, bu toksin bağırsak epitel hücrelerinin ölümüne yol

açar, bu yüzden bağırsak su emme yeteneğini kaybeder, sonuç kanlı bir ishaldir (Wikipedia, 2006).

Diğer Faktörler: *E.coli* suşlarının salgıladığı, Shigella'lar gibi epitele penetrasyonu sağlayan faktörler; hemolizinler, demir sağlamakta rol oynayan hidrosamat tipi siderofor aerobaktin, Sitotoksik nekroz yapıcı faktör (CNF) denen maddeler de virulansta etkilidir (Erdem, 1999).

1.2.7. Epidemiyoloji

E.coli memelilerin ve kuşların barsak florası bakterisidir. Aslında normal bağırsak florasında bulunup burada diğer flora bakterileri ile dengede kaldığı sürece hastalık yapmaz. Barsak hastalıklarına neden olduğu gibi barsak kanalı dışına çıkıp diğer dokulara yerleşerek özellikle üriner sistem, safra kesesi ve safra yolları, akciğer, periton ve menenjlere ulaşan *E.coli* bakterileri önemli hastalıklara yol açarlar (Erdem, 1999; Bilgehan, 2000). *E.coli* barsakta yaptığı hastalıklara göre 5' e ayrılır.

1.2.7.1. Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC)

Sahip oldukları kolonizasyon faktörleri, yüzeyel antijenleri ve uzun pilusları aracılığı ile barsak epiteline kolonize olan bu bakterilerin iki türlü ekzotoksin yaptıkları bilinir. Bu ekzotoksinlerden birinin ısıya duyarlı (LT), diğerinin ısıya dirençli (ST) enterotoksinler oldukları, ısıya dirençli olan enterotoksinin bir plazmit ile düzenlendiği ortaya konulmuştur (Bilgehan, 2000; Söyletir ve Topçu, 2002; Brooks ve ark., 2004; Berkiten, 2005). LT, *V.cholerae* toksini ile benzer özelliktedir ve altı alt üniteden oluşmuştur. Adenilat siklaz' ı aktive ederek hücre içinde siklik adenzin monofosfat (cAMP) birikimi ile fonksiyon gösterir. 100 °C' ye 30 dakika dayanıklı ST, guanilat siklazı aktive ederek

hücre içinde cGMP' nin toplanmasına, dolayısıyla sulu bir diyareye neden olmaktadır (Todar, 2002; Berkiten, 2005).

Akut bakteriyel ishalin dünya genelinde en sık saptanan nedenidir. Diğer barsak patojeni *E.coli* suşları gibi, fekal-oral yolla ve kontamine su ve besinlerle bulaşır (Erdem, 1999; Töreci, 2002). Sağlıklı kişilerde 10^6 - 10^8 germ hastalığı başlatabilmektedir (Erdem, 1999). Gelişmekte olan ülkelerde en çok 2 yaşın altındaki çocuklarda ciddi seyirli ishale neden olurken, mikroorganizmanın sıkça bulunduğu geri kalmış ülkelerde erişkinlerde kolera benzeri tabloya neden olmaktadır. Bu ülkelerde toplumun önemli bir kısmı kısmen de olsa bu bakteriye karşı bağışiktır, ancak gelişmiş ülkelere ziyaret amacıyla bu ülkelere gelenler infeksiyonlara duyarlı olduğundan, ETEC' ye bağlı ishaller turist ishali olarak bilinmektedir (Erdem, 1999; Söyletir ve Topçu, 2002; Brooks ve ark., 2004).

1.2.7.2. Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC)

Direkt kolon mukozasına invazyon yapar, epitel hücreleri içinde çoğalır, epitel hücrelerini tahrip eder. *Shigella*'ların yaptığı dizanteri gibi enterit oluşturur. Ateş, karın ağrısı, kanlı-mukuslu tipik dizanteri veya sulu diyare yapar (Erdem, 1999; Berkiten, 2005). Bu suşlar ile infeksiyon daha çok kontamine besinlerle bulaşır ve bütün dünyada fakat seyrek olarak rastlanır (Töreci, 2002). EIEC suşları laktoz negatif ya da laktozu geç fermente eden hareketsiz suşlardır (Brooks ve ark., 2004).

1.2.7.3. Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)

İlk kez 1955' de tanımlanmıştır. Bebeklerde ve 2 yaş altındaki çocuklarda sık görülür. Hastanelerde, bebek servislerinde ve kreşlerde salgınlara yol açar. Erişkinlerde nadiren görülür (Erdem, 1999; Söyletir ve Topçu, 2002).

Bu kökenlere bağlı ishal ETEC' den daha karmaşıktır. EPEC barsakta etkili herhangi bir toksin üretmez; enterositlere yapışma-bozma ("attaching-effacing") adı verilen özel bir mekanizma ile sıkı bir şekilde tutunarak ishale neden olur (Söyletir ve Topçu, 2002). İnce barsak mukoza hücrelerine plazmit kontrolündeki pililer yardımıyla tutunarak o bölgedeki hücelere (mikrovililere) zarar verir. EIEC ve EAggEC' den daha invazivdir ve inflamatuvar reaksiyona neden olur (Todar, 2002; Berkiten, 2005).

1.2.7.4. Enterohemorajik *E.coli* (EHEC)

Bu köken kanlı ishale ve hemolitik üremik sendrom gibi ciddi bir komplikasyona yol açması nedeniyle gittikçe artan öneme sahiptir (Söyletir ve Topçu, 2002). İnvazyon yeteneği yoktur. Plazmit kontrolünde bir virulans faktörü ile bakteriyofaj kontrolünde olan ve Shigella toksinine benzeyen sitotoksin sentezler [Shigella toksini üreten *E.coli* (STEC)] (Brooks ve ark., 2004; Berkiten, 2005). Toksin O157:H7 *E.coli* suşları tarafından salgılanır ve maymun böbrek hücre kültürü olan Vero hücre kültürüne sitotoksik etki gösterdiğinden, verotoksin de (VT) denir. Verotoksinin iki farklı serotoksin tipi vardır. [Verotoksin I (shigella-like toxin I), Verotoksin II (shigella-like toxin II)]. Bir bakteri her ikisini veya yalnız birini sentezleyebilir. Kanlı diyareden izole edilen EHEC suşlarının yaklaşık %80'i serotip O157:H7'dir. Genellikle beş yaşından küçük çocuklarda ve sıcak aylarda yaygındır (Berkiten, 2005).

1.2.7.5. Enteroagregatif *E.coli* (EAggEC)

Hep-2 hücrelerine aderans özelliği olduğundan enteroaderan *E.coli* olarak isimlendirilirler. İnvazyon özellikleri yoktur (Berkiten, 2005).

Bu *E.coli* kökenleri, invazyona ve inflamasyona yol açmaksızın sadece intestinal mukozaya aderans özellikleri ile ishale neden olurlar (Söyletir ve Topçu, 2002; Brooks ve ark., 2004).

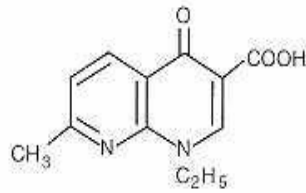
1.3. KİNOLONLAR

Kinolonlar 1962 yılında antimalaryal bir bileşik olan klorokinin sentezi sırasında bir yan ürün olan nalidiksik asidin bulunmasıyla kullanıma girmişlerdir (Willke, 2004; Andriole, 2005, Van Bambeke ve ark., 2005). Daha sonra nalidiksik asidin dar spektrumlu olması, düşük serum düzeyi ve doku toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmış, ancak *Shigella* ve *E.coli*'nin o dönemlerde kullanılan diğer antibiyotiklere direnç geliştirmesi nedeniyle 1980'li yıllarda diyare ve üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi için yeniden ele alınmıştır (Van Bambeke ve ark.,2005).

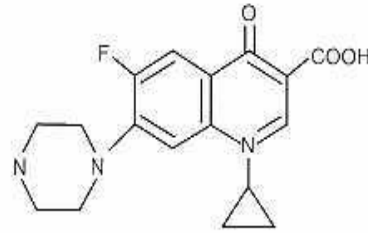
1980' lerde kinolon çekirdeğine flor atomu eklenerek etki spektrumu geniş florokinolonlar sentezlenmiş ve böylece kinolonlar ÜSİ dışında da kullanılmaya başlanarak güçlü antibakteriyel aktiviteleri ve olumlu farmakolojik özellikleriyle klinik anlamda büyük önem kazanmışlardır (Yılmaz, 2003).

1.3.1.Kimyasal Yapısı

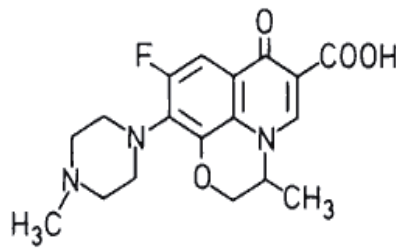
Kinolonların temel çekirdeği (naftridin) iki halkadan oluşmaktadır. Birinci pozisyonda (N), üçüncü pozisyonda (COOH) ve dördüncü karbon atomunda (O) içeren temel yapı antibakteriyel etki için şarttır. Tüm yeni kinolonlarda C6 pozisyonunda antibakteriyel aktivite için gerekli olan bir flor (F) bulunmaktadır. Bu değişiklik mikroorganizmalara etkinliği arttırırken, kinolonun hücre içine girişini kolaylaştırır. Florokinolon halkasındaki yapı değişiklikleri, kinolonların etkinlikleri, farmokinetik özellikleri ve yan etki profillerinde değişikliğe neden olmaktadır (Leblebicioğlu, 2002).



Nalidiksik Asit



Siprofloksasin



Ofloksasin / Levofloksasin

1.3.2. Antimikrobiyal Spektrum

Florokinolonlar *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* ve *Neisseria* türlerine karşı etkin bakterisidal ajanlardır. Bu suşların % 90' ı için florokinolonların minimal inhibisyon konsantrasyonu genellikle 0,2 µg/ml' den daha azdır (Petri, 2006). En güçlü Gram negatif çomak etkinliği siprofloksasine aittir. *P.aeruginosa*'ya karşı siprofloksasin, norfloksasin'e göre daha etkindir (Hooper, 2000; Aygün, 2002). Florokinolonlar metisiline dirençli stafilokoklar dışındaki stafilokoklara karşı iyi aktivite gösterirler (Hooper, 2000; Aygün, 2002; Petri, 2006).

Streptokoklara karşı etkinlikleri levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin ile sınırlıdır. Solunum yolları patojenlerinden *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella pneumophila*' ya karşı etkinlikleri çok iyidir (Hooper,2000; Petri, 2006).

Kinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine göre 4 gruba ayrılırlar. (Leblebicioğlu, 2002; Van Bambeke ve ark.,2005).

Tablo 3: Kinolonların Sınıflandırılması

Grup	1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	4. kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin Pirimidik asit Rosoksasin Pipedimik asit Flumekin	Siprofloksasin Ofloksasin Pefloksasin Norfloksasin Enoksasin Fleroksasin Lomefloksasin	Levofloksasin Grepafloksasin* Sparfloksasin* Temafloksasin*	Moksifloksasin Gatifloksasin Gemifloksasin Sitafloksasin Clinafloksasin* Travofloksasin*
Mikrobiyolojik Etkinlik	<i>Enterobacteria- ceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i> Atipik mikroorganizmalar	<i>Enterobacteria- ceae</i> <i>S.pneumoniae</i> Atipik mikroorganizmalar <i>P.aeruginosa</i>	<i>Enterobacteria- ceae</i> <i>S.pneumoniae</i> Atipik m.o'lar Anaeroblar <i>P.aeruginosa</i>
Kullanım alanı	Üriner sistem	Üriner sistem Sistemik	Üriner sistem Sistemik	Üriner sistem Sistemik

* Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

* Leblebicioğlu, 2002

1.3.2.1. 1.Kuşak Kinolonlar

İlk kuşak kinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesine etki gösterirler. *P.aeruginosa* ve Gram pozitif bakterilere etkisizdirler. Sadece oral formları mevcuttur. Serum ve doku konsantrasyonları düşüktür. Nalidiksik asit dar etki spektrumu nedeniyle sadece üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanım alanı bulmuştur (Leblebicioğlu, 2002) ancak dar etki spektrumu yanında kısa yarı ömrü, ve direnç gelişimi nedeniyle de bugün artık kullanılmamaktadır (Leblebicioğlu, 2002; Öztürk ve ark., 2003).

1.3.2.2. 2. Kuşak Kinolonlar

1980 yılında 2. kuşak kinolonların ilk üyesi norfloksasin, kinolon molekülüne 6. pozisyonda flor eklenmesi ile elde edilmiştir ve 6. pozisyonda flor taşıyan kinolonlar florokinolonlar olarak isimlendirilmişlerdir. Bu değişim 1. kuşak kinolonlardan farklı olarak 2. kuşak kinolonlara aerob Gram pozitif bakterilere karşı etkinlik kazandırırken, Gram negatif etkinliklerinin de gelişmesini sağlamıştır (Andriole, 2005). Norfloksasin Gram negatif çomaklara ve *P.aeruginosa*' ya etkilidir. İkinci kuşak üyeler içinde yer alan siprofloksasin ve ofloksasin bugün en geniş kullanım alanı bulan kinolonlardır ve *Chlamydia*, *Mycoplasma*, ve *Legionella* gibi atipik mikroorganizmalar ile *P.aeruginosa*' ya etkilidirler (Leblebiciolu, 2002).

Siprofloksasin FDA (Food and Drug Administration) tarafından 1987' de oral formülasyonu, 1991'de IV formülasyonu onaylanmış bir 2. kuşak kinolondur. *P.aeruginosa*'ya karşı en etkili kinolondur. Üriner sistem infeksiyonları dışında sistemik infeksiyonların tedavisinde de kullanılabilir. İkinci kuşak florokinolonların oldukça geniş etki spektrumlarına karşın, Gram pozitiflere, özellikle *Streptococcus pneumoniae*' ye etkinlikleri sınırlıdır. Ayrıca anaerob bakterilere de etkinlikleri iyi değildir (Leblebicioğlu, 2002; Şenol, 2002; Öztürk ve ark.,2003; Andriole, 2005; Van Bambeke ve ark.,2005).

Siprofloksasinin biyoyararlılığı yaklaşık %70'dir. Oral yoldan kullanıldığında gastrointestinal kanaldan hızla ve iyi absorbe edilmektedir. 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 yolu ile değişmeden atılır (Schaeffer, 2002).

Oral ve parenteral kullanımda en önemli ortak yan etkiler gastrointestinal rahatsızlıklar, bulantı ve diyaredir. Siprofloksasin, teofilin ve kafeinin de dahil olduğu metilksantinlerle etkileşir. Siklosporinlerle kombinasyonu nefrotoksisiteye neden olabilir (Schaeffer, 2002).

1990' larda kullanılmaya başlanmış olan ofloksasin, Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmaların çoğuna karşı in vitro etkinliği kanıtlanmış bir florlu karboksikinolondur. Güvenlik profili iyi, idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Ofloksasinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler bulantı, diyare ve abdominal rahatsızlıklar gibi gastrointestinal şikayetler; baş ağrısı, baş dönmesi gibi problemlerdir (Schaeffer,2002).

1.3.2.3. 3. Kuşak Kinolonlar

3. Kuşak kinolonların temel özelliği *S.pneumoniae*' ye etkili olmalarıdır ve bu özellikleri nedeniyle 4. kuşak kinolonlarla birlikte solunum yolu kinolonları veya yeni kinolonlar olarak isimlendirilmektedirler (Leblebicioğlu, 2002). Kinolon çekirdeğinde C-7 pozisyonunda piperazin grubundaki değişiklik ile streptotoksik aktiviteleri mevcuttur. *P.aeruginosa*' ya karşı etkinlikleri genelde 2. kuşak üyelerine göre düşüktür. Uzun yarı ömürleri nedeniyle günde tek doz kullanılabilirler. Bu grupta yer alan sparfloksasin ve grepafloksasin yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır. Ülkemizde kullanım alanı bulan tek 3. kuşak kinolon levofloksasindir (Leblebicioğlu, 2002).

Levofloksasin 1997 yılının sonlarına doğru tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Ofloksasinin aktif izomeri olup in vitro aktivitesi 8-128 kat daha fazladır. Ofloksasine ve 1. kuşak kinolonlara duyarlı olan bakteriler, bu antibiyotiğe karşı da hassastır (Schaeffer, 2002).

E.coli, *K.pneumoniae* veya *S.saprophyticus* kaynaklı komplike olmayan ÜSİ, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* ve *P. aeruginosa*' nın neden olduğu hafif ve orta şiddetli, komplike ÜSİ ve yineleyen ÜSİ tedavisinde kullanılabilir (Schaeffer, 2002).

Oral ve parenteral kullanım için uygundur. Biyoyararlanımı oldukça yüksek (%99) olup, proteinlere bağlanma oranı düşük (%30-40), doku ve idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Plazma yarı ömrü 6-8 saattir. Böbrekler yolu ile 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 bulgulara rastlanmıştır (Schaeffer, 2002).

1.3.2.4. 4. Kuşak Kinolonlar

Travofloksasin, clinafloksasin, gemifloksasin, gatifloksasin, sitafloksasin ve maksifloksasin bu grupta yer alır. *Bacteroides fragilis* gibi anaerob bakterilere etkinlikleri ile diğer kuşaklardan ayrılırlar. 3. kuşak üyelerine göre *S.pneumoniae*'ye etkinlikleri daha fazladır. *P.aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri genelde 2. kuşak üyelerine göre daha düşüktür. Serum yarı ömürleri uzundur ve günde tek doz kullanılabilirler. Ülkemizde kullanılan tek üyesi moksifloksasindir (Leblebicioğlu, 2002).

1.3.3.Etki Mekanizması

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 (İnce, 2003; Andriole, 2005; Jacoby, 2005; Petri, 2006).

Topoizomerazlar, bakteriyel kromozomların replike olan ve olmayan bölgelerinde hücre DNA'nın süpersarmal şeklinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadırlar (Öztürk ve ark., 2003; Jacoby, 2005) . Birçok Gram pozitif bakteride (*S.aureus* gibi) kinolonların birincil hedefi topoizomeraz IV iken Gram negatiflerin çoğunda (*E.coli* gibi) ise hedef DNA giraz enzimidir (Oliphant ve Green, 2002; Andriole, 2005; Petri, 2006).

Kinolonlar enzim-DNA kompleksine bağlanıp bu kompleksin enzim-DNA-kinolon üçlü yapısı şeklinde donmasına yol açarak, bir diğer DNA sarmalının geçmesi için kesilmiş DNA zincirinin tekrar birleşmesini

engellerler. Bu kompleks bakteri için bir zehir etkisi göstererek DNA sentezini durdurur (İnce, 2003). Kinolonlarla karşılaşan bakteriler bölünme yeteneğini kaybederler, boyuna uzarlar ve sonuçta ölürler (Hooper, 2001; Leblebicioğlu, 2002;).

DNA giraz, GyrA ve GyrB genleri tarafından kodlanan iki A ve iki B alt ünitesinden oluşmaktadır (Andriole, 2005; Jacoby, 2005). Kinolonlar B alt ünitesine bağlanarak DNA girazı inhibe ederler. Bakteri için hayati öneme sahip bir enzim olan DNA giraz, DNA süpersarmalının oluşumunu sağlamaktadır. DNA'nın replikasyonu sırasında replikasyon çatalarının önündeki süpersarmalları kaldırır ve DNA ipliklerinin düğümlenmeden birbirinden ayrılmasını sağlar. DNA'yı negatif süpersarmal haline getiren tek bakteriyel enzimdir. Replikasyonun 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 (Piddock, 1998; Hooper, 2001; Leblebicioğlu, 2001; Yılmaz, 2003).

1.3.4. Direnç Mekanizması

Diğer birçok antibiyotik grubunun aksine bakterilerde kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir (Leblebicioğlu, 2001). Buna karşılık kromozomal mutasyonla direnç gelişebilmekte ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir (Hooper, 2001; Leblebicioğlu, 2001; Baştürk 2005; Jacoby, 2005; Van Bambeke ve ark., 2005; Petri, 2006).

1.3.4.1. Hedef Enzimlerdeki Değişimler

Hedef enzimlerdeki değişimler, DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini kodlayan kromozomal genlerdeki spontan mutasyonlardan

kaynaklanmaktadır. (Hooper, 2001; Van Bambeke ve ark., 2005) Bu genler sırasıyla *gyrA* ve *gyrB*, ve *parC* ve *parE* olarak adlandırılırlar. Bu tür mutasyonlar olasılıkla kromozomların replikasyonu sırasında meydana gelen transkripsiyon hatalarından kaynaklanmaktadır (Van Bambeke ve ark., 2005).

Gram negatif bakterilerde kinolon direnci daha çok *gyrA* ünitesindeki değişimlere bağlı olarak meydana gelmektedir (Scholar ve Pratt, 2000; Yüce 2001). *GyrA* mutasyonları antibiyotiğin bağlanma bölgesindeki yapısal değişiklikleri de indükler. Topoizomerez IV, duyarlı bir *E.coli* de DNA girazın yokluğunda florokinolon etkisi için ikinci bir hedeftir. *ParC* genindeki mutasyonlar ise duyarlılıkta ileri derecede azalma ile sonuçlanır. *ParC* ve *parE* mutasyonları *gyrA* mutasyonu varlığında görülmektedir (Hasman ve Durmaz Çetin, 2005). Kristallografik analizler dirence yol açan aminoasit 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 *gyrA*'nın 67-106. aminoasitleri arasında bulunmaktadır (Scholar ve Pratt, 2000; Yılmaz, 2003; Hasman ve Durmaz Çetin, 2005; Van Bambeke, 2005).

Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik gösterir. Genel olarak Gram negatif bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken; Gram pozitif bakterilerde topoizomerez IV' tür (Gülay, 2002; Oliphant ve Green, 2002; Hasman ve Durmaz Çetin, 2005; Jacoby, 2005). Bakterilerin farklı kinolonlara duyarlılıkları, birincil hedefin hangi enzim olduğuna ve hedef enzimlerin kinolon afinitelerindeki farklılıklara bağlı olarak değişmektedir (Oliphant ve Green, 2002).

Hedef enzimlerdeki değişimlere bağlı kinolon direnci basamaklar halinde gelişir. Önce birincil hedef enzimde ortaya çıkan ilk mutasyon 4–8 kat direnç artışına yol açarken bunu ikincil hedefteki mutasyonlar izler. Bu ikinci mutasyon yüksek düzeyde ve sıklıkla etkinliği yüksek olan yeni kuşak kinolonlara da dirençli bakterilerin gelişmesine yol açar (İnce, 2003).

1.3.4.2. İlaç Geçirgenliğindeki Değişimler

Florokinolonların bakterilerdeki hedeflerine ulaşabilmeleri için sitoplazmik membranı geçmeleri gerekir. Gram negatif bakterilerde sitoplazmik membrana ek olarak dış membranı da geçmeleri gerekmektedir. Florokinolonlar moleküler yapıları küçük olduğu için porlar aracılığıyla sitoplazmik membrandan hücre içine difüzyonla kolayca girerler. Gram negatif bakterilerde florokinolon direnci porin proteinlerinin kaybı ve ilacın bakteriyel emiliminin azalması ile ilişkili olsa da difüzyon ölçüm oranları porin proteinlerinin kaybının tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (Hooper, 2001; Gülay, 2002).

Son yıllarda, florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir. Hatta Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere doğal direncindeki temel rolü eskiden sanıldığı gibi dış membranın değil aktif pompa sistemlerinin oynadığı belirlenmiştir (Gülay,2002). Biyolojik membranlar hidrofilik moleküller için etkin bir bariyer oluşturmalarına rağmen, hem hidrofil hem lipofil özellik taşıyan amfilik bileşikler bu membranlardan kolaylıkla geçebilmektedir. Bu nedenle evrim sırasında hücreler amfilik bileşiklerin zararlı etkilerinden korunabilmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar arasında en önemlisi aktif pompa sistemleridir. Bakterilerdeki pompa sistemleri, substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olabilir. Buna mar (multiple antibiotic resistance) fenotipi adı verilmektedir (Hooper,2001; Gülay, 2002).

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 (Yılmaz, 2003).

1.3.4.3. *E.coli* Kökenlerinde Florokinolon Direnci

Sıklıkla birçok hastalığın tedavisinde kullanılan kinolonların yaygın kullanımı başlangıçta yavaş gelişen direncin yaygınlaşmasındaki en önemli nedendir. Özellikle kronik infeksiyon, tekrarlayan ve uzun süreli kullanım, yabancı cisim varlığı, suboptimal konsantrasyonlarda kullanım direnç gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdir (Şenol, 2002). Son zamanlarda üropatojen *E.coli* lere karşı kullanılan amoksisilin ve trimetoprime karşı artan direnç nedeniyle ÜSİ tedavisi için kinolonlar daha sık reçete edilmeye başlanmış ve buna bağlı olarak ÜSİ etkeni *E.coli* lerde florokinolonlara karşı her yıl biraz daha artan oranlarda direnç gözlenmiştir (Ena ve ark.,1998; Goettsch ve ark., 2000; Stamm, 2001; Schaeffer, 2002; Miller ve Tang, 2004). *E.coli* lerde florokinolonlara direnç DNA giraz'daki gyrA geni ile topoizomerazdaki parC genlerinin değişiminden kaynaklanmaktadır (Scholar ve Pratt, 2000).

Bir florokinolona dirençli olan kökenler diğer kinolonlara ve bununla ilgisi olmayan başka antimikrobiyallere de direnç gösterebilmektedir (Stamm, 2001). Üropatojen *E.coli* kökenlerinde özellikle siprofloksasin direncindeki artış, aynı zamanda diğer kinolonlara ve bunlarla ilgisiz başka antibiyotiklere karşı kazanılan direncin de habercisi olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda siprofloksasine dirençli *E.coli*' lerde levofloksasin gibi diğer florokinolon grubu antibiyotiklere karşı çapraz direnç gelişimi söz konusudur (Yılmaz, 2003).

1.3.5. İlaç Etkileşimleri

Antasidler, magnezyum ve alüminyum içerdikleri için bazı kinolonların (siprofiloksasin),(ofloksasin),(fleroksasin) emilimini inhibe edebilir (Takanishi, 2000). Kinolonlarla birlikte kullanıldığında teofilinin birikimine yol açabilirler (Öztürk ve ark., 2003). Bu yüzden teofilin ile birlikte enoksasin, pefloksasin ve siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır. Teofilinin kimyasal bir analogu olan kafein ile de benzer etkileşim olabilir. Kinolon kullanılırken aşırı kafein alımından kaçınılmalıdır. Siprofloksasin fenitoin metabolizmasını

etkileyip, konsantrasyonunu azaltarak nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Hooper,2000; Öztürk ve ark., 2003).

1.3.6.Yan Etkiler

Kinolonlar iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Kinolonların en sık istenmeyen etkileri arasında %2–20 arasında değişen bir sıklıkta iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren bulgular sayılsa da bu bulgular genellikle hafif seyretmektedir (Aygün,2002; Oliphant ve Green, 2002).

Sıklık açısından ikinci sırada %0,9–11 ile merkezi sinir sistemi bulguları gelmektedir (Takanishi,2000).

Alerjik reaksiyon ve döküntü sıklığı %0,4–2,2 arasında görülür (Takanishi, 2000).

Norfloksasin, ofloksasin ve levofloksasin kullanımı sonrası, özellikle 60 yaşın üzerinde ve kortikosteroid kullanan erişkinlerde de nadiren tendinit ve tendon yırtıkları bildirilmiştir (Aygün,2002).

Kinolonların 18 yaşın altındakilerde ve hamilelerde kullanımı önerilmez (Takanishi, 2000).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Bakteri Kökenleri

Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne üriner sistem infeksiyonu şikayeti ile başvuran hastaların Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına 12.10.2006 ve 07.02.2007 tarihleri arasında gelen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli*' ler toplandı. İdentifikasyonları yapıldıktan sonra siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılıkları belirlendi ve duyarlı olan 50 adet *E.coli* kökeni çalışmaya alındı. Kontrol kökeni olarak *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı.

2.2.Kullanılan Besiyerleri

*Eosin Methylene Blue Agar (EMB Agar) (OXOID)

Besiyeri içeriği (g/lt);

Peptone	10,0 g
Lactose	10,0 g
Dipotassium hydrogen phosphate	2,0 g
Eosin Y	0,4 g
Methylene blue	0,065 g
Agar	15,0 g

Son pH 6.8 ± 0.2

Besiyeri karışımından 37.5 gr tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 6.8'e ayarlandıktan sonra 121 °C' de otoklavda steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri 45–50 °C' ye soğutulduktan sonra 90 mm çapındaki petrilere 25–30 ml döküldü. Petrilereki besiyerleri donduktan sonra 37 °C sıcaklıkta etüvde bekletilerek strilite kontrolleri yapıldı.

***Mueller- Hinton II Agar (BBL)**

Besiyeri içeriği (g/lt);

Beef extract	2 gr
Acid hydrolysate of casein	17,5 gr
Starch	1,5 gr
Agar	17,0 gr

Son pH: 7,3±0,1

Besiyeri karışımından 38 gr tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 7.3'e ayarlandıktan sonra 121 °C' de otoklavda steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri 45–50 °C' ye soğutulduktan sonra 90 mm çapındaki petrilere 25–30 ml döküldü. Petrilerdeki besiyerleri donduktan sonra 37 °C sıcaklıkta etüvde bekletilerek strilite kontrolleri yapıldı.

***Mueller- Hinton Broth (MERCK)**

Besiyeri içeriği (g/lt);

Infusion from meat	2,0 g
Casein hydrolysate	17,5 g
Starch	1,5 g

Son pH: 7,4±0,2

Besiyeri karışımından 21 gr tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 7.4 'e ayarlandıktan sonra 121 °C' de otoklavda steril edildi.

***Mac Conkey Agar (DIFCO)**

Besiyeri içeriği (g/lt);

Bacto - Peptone	20 g
Proteose-Peptone	3 g
Bacto-Lactose	10 g
Bacto-Bile Salts No.3	1,5 g
Sodium Chloride	5 g
Bacto – Agar	15 g
Bacto- Neutral red	0.03g (% 1 lik den 3 ml)
Bacto- Crystal violet	0.001g (% 1 lik den 0,1 ml)
Distile su	1000 ml
Son pH: 7,1	

Besiyeri karışımından 50 gr tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 7.1'a ayarlandıktan sonra 121 °C' de otoklavda steril edildi.

***İndol Besiyeri**

Besiyeri içeriği (g/lt);

Triptofan	1 g
NaCl	5 g
Buyyon	8 g
Distile su	1000 ml
Son pH: 7.2	

Tartımları alınan maddeler 1000 ml distile suda ısıtılarak eritildi. pH' ı 7.2' ye ayarlandıktan sonra tüplere 2-3'er ml dağıtılarak 121 °C' de otoklavda steril edildi.

***MR-VP Besiyeri**

Besiyeri içeriği (g/l);

Peptone	5 g
K ₂ HPO ₄	5 g
Distile su	1000 ml
Son pH:7.5	

Tartımları alınan maddeler 1000 ml distile suda hafifçe ısıtılarak eritildi, süzöldü pH' ı 7.5' e ayarlandıktan sonra 5 g glikoz ilave edilerek karıştırıldı ve tüplere 1.5'er ml dağıtılarak 121 °C' de otoklavda steril edildi.

***Simmons Citrate Agar (OXOID)**

Besiyeri içeriği (g/l);

Magnesium sulphate	0,2 g
Ammonium dihydrogen phosphate	0,2 g
Sodium ammonium phosphate	0,8 g
Sodium citrate, tribasic	2,0 g
Sodium chloride	5,0 g
Bromothymol blue	0,08 g
Agar	15,0 g
pH 7.0 ± 0.2	

Besiyeri karışımından 23 g tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 7,0'a ayarlandıktan sonra tüplere 3–5 ml taksim edilerek 121 °C' de otoklavda 15 dk. steril edildi. Otoklavdan çıktıktan sonra yarı yatık donduruldu.

*Triple Sugar Iron Agar (OXOID)

Lab-Lemco' powder	3,0 g
Yeast extract	3,0 g
Peptone	20,0 g
Sodium chloride	5,0 g
Lactose	10,0 g
Sucrose	10,0 g
Glucose	1,0 g
Ferric citrate	0,3 g
Sodium thiosulphate	0,3 g
Phenol red	0,024 g
Agar	12,0 g
pH 7.4 ± 0.2	

Besiyeri karışımından 65 g tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 7.4'e ayarlandıktan sonra tüplere 3–5 ml taksim edilerek 121 °C' de otoklavda 15 dk steril edildi. Otoklavdan çıktıktan sonra yarı yatık donduruldu.

2.3.Kullanılan Çözeltiler ve Ayıraçlar

Fizyolojik Tuzlu Su Çözeltisi (%0.85)

NaCl	8,5 g
Distile su	1000 ml

8.5 g sodyum klorür tartılarak 1000 ml distile suda çözüldü, 121 °C' de otoklavda steril edildi.

Kovacs Ayıracı (Merck)**Metil Red**

Metil Red	0,04 g
Etanol	40 ml
Distile su	100 ml

***Alfa Naftol**

Alfa naftol	5 g
Saf etil alkol	100 ml

***KOH**

KOH	40 g
Distile su	100 ml

%15-20' lik gliserin*Kullanılan Antibiyotikler**

- 1- Siprofloksasin: Toprak İlaç
- 2- Levofloksasin: FAKO İlaçları A.Ş

2.4.YÖNTEM

Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarından alınan örnekler sırası ile şu testlerden geçirilmiştir.

2.4.1. Biyokimyasal Testler

Mac Conkey Agar ve EMB Agara Ekim

İdentifikasyon için alınan bakteri örnekleri öncelikle Mac Conkey agara ekilerek Laktoz pozitif ve laktoz negatif olarak ayrıldı. Kırmızı renkte koloni oluşturan kökenler laktoz pozitif olarak kabul edilirken sarı renkte koloni oluşturan kökenler laktoz negatif olarak ayrıldı.

Laktoz pozitif koloniler EMB agara ekilerek röfle vermesine bakıldı. Laktoz pozitif olan ve röfle veren bakteriler diğer biyokimyasal testleri yapılmak üzere ayrıldı.



Şekil 4: *E.coli*'nin EMB Agardaki görünümü

İndol Deneyi

Başta *Enterobacteriaceae*' ler olmak üzere birçok bakterinin buldukları triptofanaz enzimleri ile triptofandan indol oluşturdıklarının araştırılması temeline dayanır (Bilgehan,2002).

İncelenecek olan bakteri daha önceden hazırlanmış olan indol besiyerine ekilerek 18-24 saat 35 °C' de inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda Kovacs ayırıcı tüp kenarından akıtılarak besiyeri üzerinde, birkaç sn içerisinde tabakalandırılmış parlak kırmızı bir halka oluşturan bakteriler indol pozitif kabul edildi (Winn ve ark., 2006).



Şekil 5: Pozitif İndol

Metil Red Deneyi

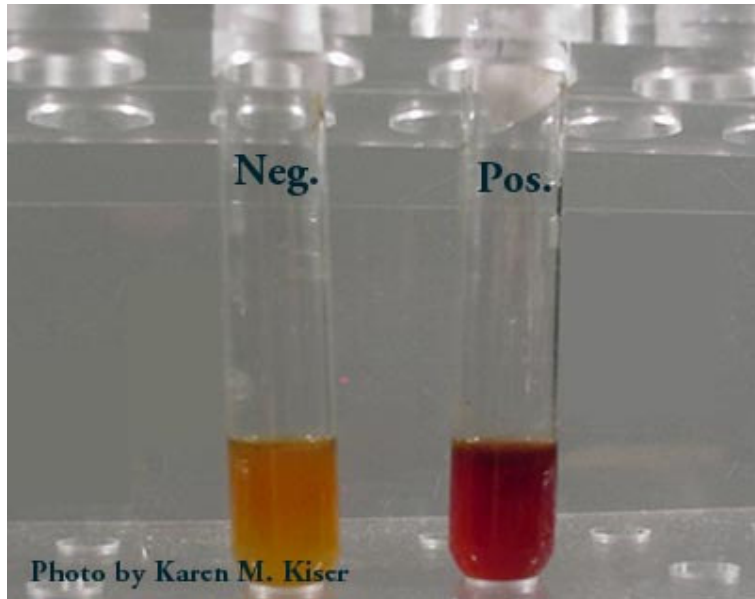
Metil Kırmızısı deneyi bakterilerin karbonhidratları (glikozu) fermente etmeleri esnasında oluşan laktik, asetik ve formik asit gibi ürünlerden besiyerinin pH sını metil kırmızısı ayırıcı ile saptanabilecek derecede düşürmeleri temeline dayanır (Bilgehan,2002).

Hazırlanan Clarck Lubs besiyerine saf kültürden ekim yapılarak 35 °C' de 48 saat inkübe edildi. Süre sonunda kültür içerisinde 5–6 damla Metil Red ayracı damlatıldı. Kırmızı renk oluşumu olumlu sonuç olarak kabul edildi (Winn ve ark., 2006).

Voges Proskauer Deneyi

Glikozun fermentatif parçalanması esnasında oluşan prüvik asitin, bir kısım bakterilerde bulunan enzimatik sistemlerle daha ileriye doğru parçalanarak son ürün olarak asetil metil karbinol oluşturulması esasına dayanır (Bilgehan, 2002).

Clarck Lubs besiyerine saf kültürden ekim yapılarak 35 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda 0.6 ml alfa naftol ayracından ve hemen arkasından 0.2 ml KOH ayracından ilave edildi ve 10–15 dk sonunda kırmızı renk oluşumu olumlu sonuç olarak kabul edilirken 1 saat sonunda renk değişimi gözlenmeyen tüpler olumsuz olarak kabul edildi (Winn ve ark., 2006).



Şekil 6: Negatif ve Pozitif Voges-Proskauer (KISER,2006)

Sitrat Deneyi

Sitrati tek karbon kaynağı olarak kullanma yeteneğindeki bakterilerin ayırımında yararlanılır (Bilgehan,2002).

Sitrat besiyerine saf kültürden ekim yapılarak 35 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda besiyerinin rengini maviye dönüştüren bakteriler sitrat pozitif kabul edilirken, renk değişimi gözlenmeyen tüplerdeki bakteriler sitrat olumsuz kabul edildi (Winn ve ark.,2006).



Şekil 7: Pozitif ve Negatif sitrat

TSI Agara Ekim

Gram olumsuz bakterilerin glikoz, laktoz ve sükröz üzerindeki etkilerini ve H₂S oluşturup oluşturmadıklarını araştırma temeline dayanır (Bilgehan, 2002).

TSI agara saf kültürden ekim yapılarak 35 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Glikozu fermente eden bakteriler oluşturdukları asit ile fenol kırmızısı ayırıcını etkileyerek sarı renk yaparlar. Bakteriler, dipteki zayıf oksijenlenen bölgede glikozu fermentasyonla parçaladıklarından respiratif

yoldan parçaladıkları besiyeri yüzeyine göre dipte daha fazla asit oluştururlar. Bu alkali ürünler besiyeri yüzeyindeki glikozdan oluşan asitleri nötralize ederler. Bu nedenle; glikozu fermente edip laktoz ve sukrozu parçalamayan bakteriler dipte sarı yatıkta kırmızı renk oluştururlar.

Laktoz ya da sukroz veya her ikisini de fermente eden bakteriler bol miktarda asit oluşturduklarından oluşan alkali ürünler ne dipteki ne de yatık bölgedeki asidi nötralize etmeye yetmezler. Bu nedenle laktozu, sukrozu veya her ikisini fermente edebilen bakteriler hem dipte hem de yatıkta sarı renk oluştururlar.

Sarı renk oluşumu gözlenen tüplerdeki bakteriler laktoz, sukroz ve glikoz pozitif kabul edildi.

Tüm bu testler sonucunda Mac Conkey agara ekilerek laktoz pozitif koloniler oluşturan, EMB agara ekilerek röfle veren, IMVIC testleri +,+,-,- olan ve TSI agarda laktoz pozitif olan koloniler *E.coli* olarak kabul edildi ve bu şekilde identifikasyonu yapılan *E.coli* suşları duyarlılıkları belirlenmek üzere ayrıldı (Bilgehan,2002; Winn ve ark.,2006) . İdentifikasyonu yapılan suşlar %15-20' lik gliserin çözeltisi içeren ependorflarda -80 °C' de saklandı.

2.4.2. *Escherichia coli* bakterilerinin in vitro antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması

İdentifikasyonu yapılan *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları saptanmak üzere, minimal inhibisyon konsantrasyonları makrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

Bakteri kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları belirlenirken *E.coli* ATCC 25922 kökeni kontrol suşu olarak kullanıldı.

Makrodilüsyon yöntemi:

Suşların minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) NCCLS önerileri doğrultusunda tüp dilüsyon yöntemi ile tespit edildi. Mueller- Hinton sıvı besiyerinde 64 µg/ml den 0.5 µg/ml' ye kadar seri dilüsyonları hazırlanan antibakteriyellerin 1 ml'sine suşların 1 gecelik kültürünün Mc Farland 0.5 bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton sıvı besiyeri ile 1/100 oranında sulandırılarak 1' er ml tüm tüplere ilave edildi (5×10^5 cfu/ml). 37 °C' de 18 saat inkübasyondan sonra üremenin görülmeyişi son tüpteki dilüsyon MİK olarak saptandı (NCCLS,1997). Daha duyarlı olan suşlar için antibakteriyellerin 2 µg/ml den 0.0156 µg/ml' ye kadar olan seri dilüsyonları kullanıldı.

MİK sonuçlarına göre duyarlı olan kökenler antibakteriyellerin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimlerinin belirlenmesi için ayrılırken dirençli kökenler çalışma dışı bırakıldı.

Duyarlı olan kökenlerin antibakteriyellerin subinhibitör konsantrasyonlarından antibiyotiksiz Mueller-Hinton sıvı besiyerine ekimleri yapılarak 24 saat inkübasyonları sağlandı. Ertesi gün tekrar her suşun kendisi için saptanan antibakteriyel subinhibitör konsantrasyonlarına ekim yapıldı. İşlem ardışık olarak 4 kez tekrarlandıktan sonra 2.MİK' ler belirlendi (YILDIZ, 1991). Alınan yeni MİK sonuçlarına göre subinhibitör konsantrasyonlardan antibiyotiksiz Mueller-Hinton sıvı besiyerine ekimleri yapılan kökenlerin yukarıda anlatıldığı gibi ardışık pasajlarına devam edildi ve yine 4 ardışık pasajın sonunda 3. Mik' ler belirlendi. 3. Mik' lerin belirlenmesinde MİK değerlerindeki artış göz önüne alınarak daha yüksek konsantrasyonlar, antibakteriyellerin 16 µg/ml den 0.125 µg/ml' ye kadar olan dilüsyonları kullanıldı. Son olarak da başlangıç suşlarından itibaren MİK sonuçları dikkate alınarak kökenlerin siprofloksasin ve levofloksasine karşı direnç gelişimleri karşılaştırıldı.

3.BULGULAR

Çalışmamızda Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne üriner sistem infeksiyonu şikayeti ile başvuran hastaların Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar örnekleri kullanıldı. İzole edilen *E.coli* kökenlerinin identifikasyonları yapıldı ve tiplendirilmesi yapılan kökenlerin tüp dilüsyon yöntemi kullanılarak minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) belirlendi. NCCLS önerileri doğrultusunda suşların antibiyotik duyarlılık ve dirençlilik sınırları siprofloksasinde MİK $\leq 1\mu\text{g/ml}$ duyarlı, MİK $\geq 2\mu\text{g/ml}$ dirençli; levofloksasinde MİK $\leq 2\mu\text{g/ml}$ duyarlı, MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ dirençli olarak kabul edildi. Siprofloksasin ve levofloksasine duyarlı olan 50 suş çalışmaya alınarak bu antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimi araştırıldı.

Başlangıç suşlarında ve subinhibitör konsantrasyonlarda ardışık yapılan pasajlar sonucunda elde edilen 1. ve 2. mutant suşlardaki MİK değerleri Tablo 5' de verilmektedir. MİK 'leri belirlenen 50 suşun ilk MİK aralıkları siprofloksasin için 0.25–0.0078 $\mu\text{g/ml}$ iken, levofloksasin için 0.5–0.0078 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4 : 50 *E.coli* kökeninin siprofloksasin ve levofloksasin için MİK aralıkları

ANTİBAKTERİYELLER	1. MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)	2. MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)	3. MİK aralığı ($\mu\text{g/ml}$)
Siprofloksasin	0.25 - 0.0078	0.5 – 0.0078	2 – 0.0312
Levofloksasin	0.5 – 0.0078	1 – 0.0156	4 – 0.0156

Bu ilk MİK değerleri esas alınarak subinhibitör konsantrasyonlarında antibiyotik içeren ve antibiyotiksiz Mueller-Hinton sıvı besiyerlerine ardışık ekimleri yapılan suşların 24 saat 37 °C' de inkübasyonları sağlandı. 4 kez tekrarlanan bu işlem sonrasında 2. MİK' ler belirlendi ve birkaç suş dışında hemen tüm suşlarda MİK değerlerinde artış gözlemlendi.

Buna göre; 2. MİK' lerde siprofloksasinin MİK' i 5 suşda değişmezken 12 suşda 2 kat, 15 suşda 4 kat, 15 suşda 8 kat, 2 suşda 16 kat ve 1 suşda da 32 kat artmıştır. Levofloksasinin MİK' i ise 7 suşda değişmemiş, 21 suşda 2 kat, 13 suşda 4 kat, 7 suşda 8 kat, 2 suşda 16 kat artış göstermiştir.

Aynı şekilde tekrarlanan ardışık pasajlar sonucu 3.MİK ler belirlendi.

3. MİK' lerde 2.'ye göre siprofloksasinin MİK' i 8 suşda değişmezken 21 suşda 2 kat, 16 suşda 4 kat, 5 suşda 8 kat artmıştır. Levofloksasinin MİK' i ise 6 suşda değişmemiş, 26 suşda 2 kat, 14 suşda 4 kat, 3 suşda 8 kat, 1 suşda 16 kat artış göstermiştir.

Başlangıç suşlarından itibaren ise; siprofloksasinin MİK' i 5 suşda 2 kat, 7 suşda 4 kat, 15 suşda 8 kat, 12 suşda 16 kat ve 10 suşda da 32 kat ve 1 suşda 64 kat artmıştır. Levofloksasinin MİK' i ise 3 suşda değişmezken, 1 suşda 2 kat, 19 suşda 4 kat, 15 suşda 8 kat, 5 suşda 16 kat, 4 suşda 32 kat, 2 suşda 64 kat ve 1 suşda da 128 kat artış göstermiştir (Tablo 6).

Sonuç olarak başlangıç suşlarının tümünde ilk MİK' lerden itibaren siprofloksasine karşı direnç gelişimi gözlenirken, levofloksasine karşı 3 suşda direnç gözlenmemiş ancak diğer suşlarda MİK oranlarında 32, 64, 128 kat gibi çarpıcı artışlara rastlanmıştır. Genel olarak bakıldığında ise siprofloksasine karşı meydana gelen direnç gelişimi levofloksasine göre daha fazla suşta meydana gelmiştir.

Sonuçlarımız Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İlk MİK değerlerine göre 2. MİK değerlerinde meydana gelen artış hem siprofloksasin hem de levofloksasin açısından anlamlı bulunurken ($p<0.05$), siprofloksasinde meydana gelen artış daha yüksektir. 2.MİK ile 3. MİK değerleri arasındaki artış dikkate alındığında ise siprofloksasin ve levofloksasin arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak başlangıç suşlarından itibaren yapılan değerlendirmede, siprofloksasine karşı meydana gelen direnç gelişimi levofloksasine göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 5: MİK Değerlerinde Meydana Gelen Artışın İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

	LEV 1-2 MİK SIP 1-2 MİK	LEV 2-3 MİK SIP 2-3 MİK	LEV TOP SIP TOP
P*	p<0.05	p>0.05	p<0.05

* Wilcoxon testi ile istatistiksel anlamlılık

Tablo 6. Üropatojen *E.coli* Suşlarında Siprofloksasin ve Levofloksasine Karşı İn-Vitro Direnç Oluşumu

Sıra No	NO	1. MİK SONUÇLARI (µg/ml)		2. MİK SONUÇLARI (µg/ml)		3. MİK SONUÇLARI (µg/ml)	
		Siprofloksasin	Levofloksasin	Siprofloksasin	Levofloksasin	Siprofloksasin	Levofloksasin
1	264-A	0.0078	0.0156	0.0312	0.25	0.0625	1
2	356-C	0.0078	0.0156	0.0625	0.0312	0.25	0.5
3	376-C	0.0078	0.0156	0.0625	0.0312	0.25	0.125
4	505-C	0.0078	0.0156	0.0156	0.0625	0.0312	0.125
5	504-B	0.0156	0.0312	0.125	0.5	0.5	4
6	318-B	0.0078	0.0156	0.0625	0.0312	0.125	0.125
7	584-B	0.0156	0.0312	0.0625	0.125	0.5	0.5
8	971-B	0.0156	0.0625	0.0156	0.125	0.125	0.5
9	336-B	0.0156	0.0156	0.0312	0.0312	0.125	0.0625
10	311-A	0.0078	0.0078	0.0078	0.0312	0.0312	0.125
11	385-A	0.0156	0.0312	0.125	0.25	0.25	2
12	161-C	0.0156	0.0312	0.5	0.25	1	1
13	508-B	0.0078	0.0156	0.0625	0.125	0.125	0.25
14	372-C	0.25	0.5	0.5	1	2	4
15	119-A	0.0078	0.0312	0.0312	0.0625	0.0625	0.125
16	138-A	0.0078	0.0312	0.0312	0.125	0.0625	0.25
17	147-C	0.0078	0.0156	0.0625	0.0312	0.25	0.0625
18	669-B	0.0039	0.0156	0.0078	0.125	0.0625	0.25
19	547-B	0.0625	0.125	0.125	0.25	0.125	0.5
20	730-B	0.0156	0.0312	0.125	0.125	0.25	0.25
21	958-B	0.0078	0.0156	0.0312	0.0312	0.0625	0.0625
22	785-B	0.0156	0.0312	0.0625	0.125	0.125	0.25
23	548-B	0.0156	0.125	0.125	0.25	0.5	0.5
24	48-B	0.0078	0.0312	0.0156	0.0625	0.0312	0.125
25	323-B	0.0039	0.0156	0.0312	0.125	0.125	0.5

Tablo 6- Devam: Üropatojen *E.coli* Suşlarında Siprofloksasin ve Levofloksasine Karşı İn-Vitro Direnç Oluşumu

Sıra	No	1. MİK SONUÇLARI (µg/ml)		2. MİK SONUÇLARI (µg/ml)		3. MİK SONUÇLARI (µg/ml)	
		Siprofloksasin	Levofloksasin	Siprofloksasin	Levofloksasin	Siprofloksasin	Levofloksasin
26	222-B	0.0078	0.0312	0.0312	0.0625	0.125	0.125
27	633-B	0.0156	0.0156	0.0625	0.0625	0.25	0.125
28	129- A	0.0156	0.0312	0.0312	0.125	0.125	0.25
29	929-B	0.0039	0.0156	0.0078	0.0312	0.0625	0.125
30	374-C	0.25	0.5	0.25	1	0.5	2
31	236-B	0.0078	0.0156	0.0156	0.0156	0.125	0.0625
32	252-B	0.0078	0.0156	0.0312	0.0156	0.0312	0.0625
33	257-B	0.0078	0.0312	0.125	0.25	0.25	1
34	334-B	0.0078	0.0312	0.0312	0.25	0.0625	1
35	355-B	0.0078	0.0156	0.0625	0.0156	0.25	0.0625
36	467-B	0.0156	0.0312	0.0312	0.0625	0.125	0.125
37	601-B	0.0156	0.0312	0.25	0.125	0.25	0.25
38	107-B	0.0078	0.0312	0.0312	0.0625	0.0625	0.125
39	101-B	0.0078	0.0312	0.0625	0.0625	0.0625	0.125
40	71-B	0.125	0.25	0.125	0.5	0.25	1
41	98-A	0.0078	0.0156	0.0156	0.0625	0.0156	0.0625
42	381-A	0.25	0.5	0.25	1	0.5	1
43	405-A	0.0078	0.0156	0.0312	0.0625	0.0312	0.0625
44	412-A	0.0078	0.0156	0.0625	0.0156	0.125	0.125
45	691-A	0.0156	0.0312	0.125	0.125	0.5	0.25
46	713-A	0.0078	0.0156	0.0156	0.0156	0.0312	0.0156
47	820-A	0.0078	0.0156	0.0312	0.0156	0.0625	0.0156
48	795-A	0.0156	0.0156	0.0625	0.0312	0.0625	0.0625
49	100-B	0.0078	0.0156	0.0312	0.0156	0.125	0.0156
50	179-B	0.0156	0.0312	0.125	0.125	0.125	0.25

Tablo 7: Üropatojen *E.coli* Suşlarında Siprofloksasin (SIP) ve Levofloksasine (LEV) Karşı MİK Değerlerinde Artış Oranları (KAT)

Sıra No	NO	2. MİK SIP	2.MİK LEV	3. MİK SIP	3.MİK LEV	TOPLAM SIP	TOPLAM LEV
1	264-A	4	16	2	4	8	64
2	356-C	8	2	4	16	32	32
3	376-C	8	2	4	4	32	8
4	505-C	2	4	2	2	4	8
5	504-B	8	16	4	8	32	128
6	318-B	8	2	2	4	16	8
7	584-B	4	4	8	4	32	16
8	971-B	0	2	8	4	8	8
9	336-B	2	2	4	2	8	4
10	311-A	0	4	4	4	4	16
11	385-A	8	8	2	8	16	64
12	161-C	32	8	2	4	64	32
13	508-B	8	8	2	2	16	16
14	372-C	2	2	4	4	8	8
15	119-A	4	2	2	2	8	4
16	138-A	4	4	2	2	8	8
17	147-C	8	2	4	2	32	4
18	669-B	2	8	8	2	16	16
19	547-B	2	2	0	2	2	4
20	730-B	8	4	2	2	16	8
21	958-B	4	2	2	2	8	4
22	785-B	4	4	2	2	8	84
23	548-B	8	2	4	2	32	4
24	48-B	2	2	2	2	4	16
25	323-B	8	8	4	2	32	16

Tablo 7- Devam: Üropatojen *E.coli* Suşlarında Siprofloksasin (SIP) ve Levofloksasine (LEV) Karşı MİK değerlerinde Artış Oranları (KAT)

Sıra No	NO	2. MİK SIP	2.MİK LEV	3. MİK SIP	3.MİK LEV	TOPLAM SIP	TOPLAM LEV
26	222-B	4	2	4	2	16	4
27	633-B	4	4	4	2	16	8
28	129- A	2	4	4	2	8	8
29	929-B	2	2	8	4	16	8
30	374-C	0	2	2	2	2	4
31	236-B	2	0	8	4	16	4
32	252-B	4	0	0	4	4	4
33	257-B	16	8	2	4	32	32
34	334-B	4	8	2	4	8	32
35	355-B	8	0	4	4	32	4
36	467-B	2	2	4	2	8	4
37	601-B	16	4	0	2	16	8
38	107-B	4	2	2	2	8	4
39	101-B	8	2	0	2	8	4
40	71-B	0	2	2	2	2	4
41	98-A	2	4	0	0	2	4
42	381-A	0	2	2	0	2	2
43	405-A	4	4	0	0	4	4
44	412-A	8	0	2	8	16	8
45	691-A	8	4	4	2	32	8
46	713-A	2	0	2	0	4	0
47	820-A	4	0	2	0	8	0
48	795-A	4	2	0	2	4	4
49	100-B	4	0	4	0	16	0
50	179-B	8	4	0	2	8	8

4.TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları çocuklar, yaşlılar ve özellikle genç kadınlarda en sık görülen infeksiyon hastalıklarındandır. Dünyada yılda 150 milyon kişinin ÜSİ nedeniyle hastanelere başvurduğu ve tedavi maliyetinin 150 milyar \$ olduğu tahmin edilmektedir (Arslan, 2007). ÜSİ' nin % 95' inden fazlası tek bir bakteri türü tarafından meydana getirilmekte ve akut infeksiyonlarda en sık izole edilen etken *E. coli* olmaktadır (Akay ve ark., 2006).

Kinolonlar üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından ÜSİ' lerin tedavisinde özellikle TMP-SXT' ye karşı artan direnç nedeniyle ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır (Schaeffer, 2002; Carson ve Naber, 2004).

Üriner sistem infeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu Gram negatif bakterilerde direnç hızla artmaktadır. Yıllar içerisinde tüm Gram negatif bakterilerde olduğu gibi *E.coli* suşlarında da antibakteriyel ajanlara karşı artan direnç söz konusudur. Bu direnç artışında çeşitli mekanizmalarının yanında özellikle uygunsuz endikasyonda antibiyotik kullanımının rolü büyüktür (Sucu ve ark., 2004; Akay ve ark., 2006).

Antibiyotiklerin sık ve yanlış kullanımı, antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması, çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak önerilen antibiyotiklere artan oranlarda direnç meydana gelmektedir (Akay ve ark., 2006). Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda, hastalık daha şiddetli seyretmekte, hastanede kalış süresi daha uzun olmaktadır. Ayrıca daha etkili ve pahalı ilaçların gerekmesi nedeniyle tedavi maliyeti de yükselmektedir (Durupınar, 2001).

Florokinolonların yaygın kullanımına bağlı olarak da hastane kaynaklı ÜSİ' lerde olduğu gibi toplum kaynaklı ÜSİ' lerde de *E.coli* suşlarında florokinolon direncinde artış olduğu bildirilmektedir (Goettsch ve ark.,2000). Türkiye' den rapor edilen çok merkezli bir çalışmada üropatojen *E.coli*

suşlarında siprofloksasin direnci için belirlenen risk faktörlerinin başında daha önce siprofloksasin kullanılmış olması gelmektedir (Arslan ve ark., 2005).

Ülkemizde florokinolon direnci merkezlere göre farklılık göstermekte ve bu farklılıklar epidemiyolojik faktörlere, infeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (Koçoğlu ve ark.,2007).

Sucu ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada Ocak 2000-Ocak 2002 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine gelen veya hastaneye yatırılarak izlenen üriner sistem infeksiyon ön tanılı hastaların idrar kültürleri incelenmiş, izole edilen 1499 *E.coli* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları otomatize Sceptor paneli ile araştırılmış ve siprofloksasin duyarlılığı % 84 olarak belirlenmiştir. Yine aynı hastanede daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında poliklinik ve yatan hasta gruplarında yıllar içerisinde kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasinin duyarlılık oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir. 1987–1988 yılları arasında % 99.3, 1994–1996 yılları arasında ise % 99 olarak tespit edilen siprofloksasin duyarlılığı Sucu ve ark. tarafından 2000-2002 yılları arasında % 84 olarak belirlenmiştir.

Karaca ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada 1994–2003 yılları arasında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Laboratuvarına gelen idrar örneklerinden izole edilen 1277 *E. coli* suşunda siprofloksasin direnci NCCLS önerileri doğrultusunda Kirby- Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. İnceleme sonuçlarına göre en düşük direnç oranı 1996 ' da % 5.2 olarak gözlenirken, 2002' de % 27.6 olarak belirlenmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarında 1997 yılında üriner sistem infeksiyon etkeni olarak izole edilen 1257 ve 2000 yılı içinde izole edilen 1344 *E.coli* suşu çalışmaya alınarak antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve 1997 yılında %15.5 olan siprofloksasin direnci 2000 yılında %29. 5 olarak belirlenmiştir (İlhan ve ark., 2001).

Diyarbakır' da yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen 50 *E. coli* suşunun bazı kinolonlara duyarlılıkları tüp dilüsyon yöntemi ile

araştırılmıştır. Duyarlılık sınırı olarak , ofloksasin için MİK <2 µg/ml, siprofloksasin için <1 µg/ml ve pefloksasin için <1 µg/ml olarak kabul edilmiştir. Buna göre ofloksasin duyarlılığı % 88, siprofloksasin duyarlılığı %90 ve pefloksasin duyarlılığı % 86 olarak belirlenmiştir (Elçi ve ark.,1998).

Kaya ve ark.(2002) Şubat 1998 – Şubat 2001 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 3399 idrar örneğinden izole ettikleri 674 üropatojen *E.coli* kökeninde disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıklarını incelemişler ve siprofloksasine duyarlılık, orta duyarlılık ve direnç oranlarını sırasıyla % 83.8, % 3.7 ve %12.5 olarak tespit etmişlerdir.

1999 yılı Mart-Eylül arası (I. Dönem) ve 2001 yılı Mart-Eylül arası (II. Dönem) altı aylık dönemlerde Sincan Devlet Hastanesi'ne üriner sistem yakınmaları nedeniyle gelen hastalardan izole edilen üropatojen bakteriler çalışmaya alınmıştır. Birinci dönemde izole edilen 150 üropatojen bakterinin %66.7 (n=100)'sinin *E.coli* olduğu, İkinci dönemde izole edilen 200 üropatojen bakterinin %71 (n=142)'inin *E.coli* olduğu tespit edilmiştir. Toplam 242 üropatojen *E.coli* kökeninin antibiyotik duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve buna göre üropatojen *E.coli* izolatlarının siprofloksasin direnç oranları sırasıyla ilk dönemde %5.0 ve ikinci dönemde ise %19.7 olarak bulunmuştur (Şencan ve Sevinç, 2002).

İki yıllık süre içerisinde 01.01.2001 ve 31.12.2002 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi polikliniklerinden Merkez laboratuvarına idrar kültürü veren erişkin hastalardan izole edilen 1380 *E.coli* izolatının siprofloksasin duyarlılıkları disk difüzyon testi ile araştırılmıştır. 2001 yılında izole edilen *E.coli* kökenlerinde siprofloksasin direnci % 26.1 iken 2002 de izole edilen kökenlerde % 33.1 olarak belirlenmiştir (Arıkan Akan, 2003).

Yine Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2004 yılında üriner sistem infeksiyonları şikayeti ile gelen hastaların idrarlarından izole edilen *E.coli* suşlarında antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve yatan hastalarda 1116

E.coli suşunda siprofloksasin direnci % 47 olarak belirlenirken, poliklinik hastalarında 1448 *E.coli* suşunda % 30.2 olarak tespit edilmiştir (Pullukçu ve ark, 2006).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada Arslan ve ark. 1 Ocak 2004 ve 31 Mayıs 2004 tarihleri arasında 5 ay boyunca 15 merkezde toplanan idrar örneklerinden izole edilen 514 *E.coli* kökeninde siprofloksasin direncini NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırmışlar, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında siprofloksasin'e direnç oranını %17, komplike üriner sistem infeksiyonlarında ise % 38 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada siprofloksasine dirençli suşlar arasında yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre ise siprofloksasin direncinde komplike üriner sistem infeksiyonu, geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi ve daha önce siprofloksasin kullanımının etkili olduğu belirtilmiştir (Arslan ve ark., 2005).

Bir başka çalışmada 2004–2006 Ağustos ayları arası dönemde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde polikliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen erişkin hastalara ait idrar örnekleri araştırılmış ve 366 *E.coli* kökeni izole edilmiştir. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre siprofloksasin direnci % 17.4 olarak belirlenmiştir (Eroğlu ve ark.,2007).

Tüm bu çalışmalar gösteriyor ki başlangıçta oldukça duyarlı olan *E.coli* suşlarının florokinolon duyarlılık oranlarında yıllar içerisinde azalma meydana gelmiştir. Ancak yine de ampirik tedavi açısından duyarlılığı incelenen diğer antibiyotiklerle kıyaslandığında daha uygun bir seçenek oluşturmaktadırlar. Ülkemizde ve yurt dışında yapılmış olan çalışmalara bakıldığında saptanan duyarlılık oranları da bu veriyi desteklemektedir (Sucu ve ark.,2004).

Siprofloksasin direnç oranlarının diğer ülke verileri ile kıyaslandığında, (%2.5 USA, %1.2 Kanada) ülkemizde daha yüksek oranların elde edilmesi ise artan trimethoprim-sulfametoksazol direncine paralel olarak florokinolonların son birkaç yılda ampirik tedavide ilk seçenek antibiyotik olarak kullanılmasına bağlanmaktadır (Arslan ve ark., 2005; Karaca ve ark.,2005). Ayrıca ÜSi' lerde

kısa süreli tedaviler ve/veya siprofloksasin gibi daha etkin kinolonların düşük dozlu kullanımları da mutant izolatların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Gales ve ark, 2000).

Biz de çalışmamızda siprofloksasin ve levofloksasine duyarlı 50 *E. coli* kökeninin yine aynı antibakteriyellerin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimini araştırdık.

Öncelikle identifikasyonları yapılan suşların minimal inhibitör konsantrasyonları NCCLS önerileri doğrultusunda tüp dilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi. Buna göre MİK aralıkları siprofloksasin için 0.0078 - 0.25 µg/ml, levofloksasin için 0.0078 - 0.5 µg/ml olarak saptandı.

Jones ve ark. (1999) tarafından 1997 yılında ABD ve Kanada' da 825 üropatojen *E.coli* izole edilmiş ve antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. ABD' de izole edilen 643 *E.coli* kökeninde siprofloksasin duyarlılığı % 97.8, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla ≤0.015 ve 0.06 µg/ml; levofloksasin duyarlılığı %98.1, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ≤0.5 µg/ml olarak saptanmıştır. Kanada' da izole edilen 182 üropatojen *E.coli* kökeninde ise siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları %98,9 olarak belirlenirken siprofloksasinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla ≤0.015 ve 0.03 µg/ml, levofloksasinin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ≤0.5 µg/ml olarak saptanmıştır.

Mathai ve ark. (2001) tarafından Kuzey Amerika' da yapılan bir çalışmada izole edilen 708 üropatojen *E.coli* kökeninde mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılan antibiyotik duyarlılık sonuçları siprofloksasin için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla ≤ 0.015 ve 0.03 µg/ml, levofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ≤ 0.5 µg/ml olarak saptanmıştır.

İtalya' da yapılan bir çalışmada 1999-2000 yılları arasında izole edilen 27 üropatojen *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiştir. Levofloksasinin MİK aralığı 0.0039 – 2 µg/ml ve siprofloksasinin MİK aralığı 0.0039 – 4 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sadece duyarlı kökenler dikkate alındığında ise levofloksasinin MİK aralığı 0.0039 –

0.5 µg/ml ve siprofloksasinin MİK aralığı 0.0039 – 0.25 µg/ml olarak belirlenmiştir (Drago ve ark., 2001).

İnfeksiyonun yeri, antibiyotik seçiminde olduğu kadar aynı zamanda antibiyotiğin dozu ve uygulanması gereken yol açısından da önemlidir. Antimikrobiyal tedavinin etkili olabilmesi için yeterli ilaç konsantrasyonunun enfeksiyon yerine ulaşması gerekir. Çoğu vakada bu, antibiyotiğin bölgesel konsantrasyonunun en az MİK değerine eşit olması gerektiği anlamına gelir (Tekeli, 2006). MİK'in katları şeklindeki konsantrasyonlar genellikle daha etkili bulunmakla birlikte çoğu vakada bunu sağlamak çok zor ya da imkansızdır. Ancak enfeksiyon bölgesinde MİK değerinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşamamış olması her zaman da kötü anlama gelmeyebilir. Çünkü antibiyotiğin subinhibitör konsantrasyonlarının enfeksiyona karşı konakçı savunmasına yardım edecek antimikrobiyal etkiyi sağlayabildiği bildirilmiştir (Tekeli, 2006). Postantibiyotik fazda minimal inhibitör konsantrasyon altındaki antibiyotik konsantrasyonu hücre duvarında değişiklik, mikrobiyal aderansta azalma, fagositer aktivitenin artışı, mikrobiyal toksinlerin salınımının azalması gibi etkiler yaparak mikroorganizmalar üzerine tesir etmektedir (Bakır, 2001). Subinhibitör antibiyotik konsantrasyonunun, bakterinin morfolojisi, yapısı, virulansı, fagositozu üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Baskın ve ark., 2002; Wojnicz ve Janskowki, 2007).

Ancak üremeyi inhibe edici konsantrasyonlardan daha düşük düzeyde (subinhibitör konsantrasyon) antibiyotik içeren besiyerlerinde in vitro olarak yapılan pasajlardan sonra, bazı bakterilerde mutasyon olabileceği az sayıda çalışmada bildirilmiştir (Çokca ve Altay, 1992). Düşük konsantrasyonlarda antibiyotik ile karşılaştığında, bakteri hücre duvar yapısında meydana gelebilecek fenotipik değişiklikler; örneğin peptidoglikan tabakanın kalınlığında artış olması, bakterinin dirençli hale gelmesine katkıda bulunmaktadır. Antibiyotiklerin yetersiz dozda kullanılması, enfeksiyon bölgesinde üremeyi inhibe edici konsantrasyonların altında bulunmalarına yol açabilir. Bu durumun bakterilerde direnç gelişimine katkısının incelenmesi

uyarıcı olması açısından önem taşımaktadır (Çokca ve Altay 1992). Bu konuda yapılan az sayıda in vitro çalışma bulunmaktadır.

Biz de yaptığımız çalışmamızda siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimini idrar yolu infeksiyonu etkeni *E.coli* suşlarında araştırmayı amaçladık. Subinhibitör konsantrasyonlarda ve Mueller- Hinton sıvı besiyerlerine ardışık olarak 4 kez maruz bırakılan *E.coli* suşlarının 2. MİK değerleri belirlenmiş ve artış gözlenmiştir. Aynı işlemlerin tekrarlanması sonucu belirlenen 3. MİK değerlerinde de birkaç suş dışında her iki florokinolona karşı da MİK değerlerinde artış saptandı. Sonuçlar Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Başlangıç suşlarının subinhibitör konsantrasyonlara ve Mueller-Hinton sıvı besiyerine maruz bırakılması sonucu belirlenen ikinci MİK değerlerinde hem siprofloksasin hem de levofloksasine karşı anlamlı bir artış gözlenirken ($p<0.05$), 2. MİK değerleri ile 3. MİK değerleri arasında belirgin bir artış ve siprofloksasin ile levofloksasin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Başlangıç suşlarından itibaren son MİK' ler göz önüne alındığında ise siprofloksasine karşı gelişen direnç levofloksasine göre daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). *E.coli* ler ve florokinolonlar arasındaki direnç gelişimini bu yönden araştıran başka bir yayına rastlanmadığı için çalışmamız başka bir çalışma ile karşılaştırılamamıştır. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi bizim çalışmamızda da siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına maruz kalan *E.coli* suşlarında direnç gelişimi gözlenmiştir.

Florokinolonların sadece üriner sistem infeksiyonlarında değil diğer infeksiyonlarda da yaygın kullanım alanı bulması ile birlikte artan direnç oranları, florokinolonların ÜSİ tedavisinde uzun yıllar yine ilk tercih edilen antibiyotikler olabilmesi için doğru kullanımının ne denli önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

TMP-SXT ' e karşı artan direnç nedeniyle florokinolonlar ÜSi tedavisinde tercih edilen ilaçlar arasında ilk sırayı almıştır. Ancak sadece üriner sistem infeksiyonlarında değil, diğer infeksiyon hastalıklarının tedavisinde de florokinolonların yıllar içerisindeki yaygın kullanımı bu antibakteriyellere karşı direnç artışına neden olmuştur. Özellikle kronik infeksiyon, tekrarlayan ve uzun süreli kullanım, yabancı cisim varlığı, tedavi dozunun iyi ayarlanamaması, suboptimal konsantrasyonlarda kullanım direnç gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdendir.

Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen, siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılığı belirlenmiş 50 *E.coli* kökeninin, bu iki antibiyotiğin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimi izlendi.

Buna göre başlangıç suşlarından itibaren; siprofloksasinin MİK 'i 5 suşda **2 kat**, 7 suşda **4 kat**, 15 suşda **8 kat**, 12 suşda **16 kat** ve 10 suşda **32 kat** ve 1 suşda **64 kat** artmıştır. Levofloksasinin MİK' i ise 3 suşda değişmezken, 1 suşda **2 kat**, 19 suşda **4 kat**, 15 suşda **8 kat**, 5 suşda **16 kat**, 4 suşda **32 kat**, 2 suşda **64 kat** ve 1 suşda da **128 kat** artış gösterdi.

Wilcoxon testi ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ise; Başlangıç suşlarının subinhibitör konsantrasyonlara ve Mueller-Hinton sıvı besiyerine maruz bırakılması sonucu belirlenen ikinci MİK değerlerinde hem siprofloksasin hem de levofloksasine karşı anlamlı bir artış gözlenirken ($p<0.05$), 2. MİK değerleri ile 3. MİK değerleri arasında belirgin bir artış ve siprofloksasin ile levofloksasin arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Başlangıç suşlarından itibaren son MİK' ler göz önüne alındığında ise siprofloksasine karşı gelişen direnç levofloksasine göre daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Kullandığımız antibiyotiklerin üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde yaygın bir kullanım alanına sahip olduğu bilinmektedir. Dirençli suşların daha ciddi infeksiyonlara neden olduğu ve insan sağlığı açısından daha büyük bir tehdit oluşturduğu da göz önüne alındığında çalışmamızın sonuçları

gösteriyor ki florokinolonlara karşı direnç gelişimini engellemek için acil önlem alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan florokinolonlar olan siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarda direnç gelişimine neden olduğu unutulmamalı ve etkin antibiyotikler olarak uzun süre kullanımda kalabilmeleri açısından uygun kullanımına ve dozun doğru ayarlanmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca sadece bu antibiyotikler için değil tüm antibiyotiklerin kullanımında bölgesel ve ulusal düzeyde direnç gelişimleri incelenerek nedenlerinin ortaya konulması, önlemlerinin alınması ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli*'lerde Siprofloksasin ve Levofloksasin'in Subinhibitör Konsantrasyonlarına Karşı İn vitro Direnç Gelişiminin Araştırılması

Üriner sistem infeksiyonları en sık rastlanan toplum kökenli infeksiyonlardandır ve bu infeksiyonların %90' ından fazlasında sorumlu etken *E.coli* dir. Yine nozokomiyal infeksiyonlar içinde de ilk sırayı almakta ve etkenlerin %33' ünden *E.coli* sorumlu tutulmaktadır.

Üropatojen *E.coli*' ler sahip oldukları virülans faktörleri (epitel hücrelere yapışmaları, serum bakterisidal aktivitesine direnç, yüksek K antijen miktarı, hemolizin ve aerobaktin oluşturmaları) ile üriner sistem epitel hücrelerine tutunmakta, kolonizasyon ve invazyon göstererek hastalık oluşturmaktadır.

Üriner sistem infeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yetersiz tedavi ve uygunsuz antibiyotik kullanımı bu tür infeksiyonlarda dirençli suşların oluşmasına ve çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durum uygun tedavi için antibiyotik seçimi ve seçilen antibiyotiğin doğru kullanımının önemini daha da arttırmaktadır.

Bu çalışmada Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı' na gelen idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin identifikasyonları yapılarak *E.coli* olduğu belirlenen ve antibiyotik duyarlılık testleri sonucu siprofloksasin ve levofloksasine duyarlı olan 50 suş çalışmaya alındı.

Kökenlerin, siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı direnç gelişimini belirlemek üzere makrodilüsyon yöntemi ile MİK' leri belirlendi. Üropatojen 50 *E.coli* kökeninin siprofloksasin için MİK aralığı 0.25 -0.0078 µg/ml, levofloksasin için 0.5 – 0.0078 µg/ml olarak bulundu. MİK' lerin belirlenmesinden sonra subinhibitör konsantrasyonlardan Mueller-Hinton sıvı besiyerine ekimleri yapılan bakteriler 1 gece 37 °C de inkübasyona bırakıldı. Bu şekilde 4 kez suninhibitör konsantrasyonlarda ve Mueller-Hinton sıvı besiyerinde ardışık pasajları yapılan suşların 2. MİK' leri belirlendi ve suşların büyük çoğunluğunda MİK oranlarında artış gözlemlendi. Aynı işlemlerin tekrarlanarak 3. MİK' lerin belirlenmesi sonucunda ise ilk MİK' lerden itibaren siprofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı tüm suşlarda direnç gelişimi gözlenirken, levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı ise 3 *E.coli*

suşunda direnç gelişimi gözlenmedi ancak MİK oranlarında 64,128 kat gibi çarpıcı oranlarda artışlara da rastlandı.

Anahtar Sözcükler: Direnç gelişimi, *E.coli*, florokinolonlar, subinhibitör konsantrasyon, üriner sistem infeksiyonu

SUMMARY

Investigation of In vitro Resistance of *Escherichia coli* Isolated From Urinary Tract Infection Against Subinhibitory Concentrations of Ciprofloxacin and Levofloxacin.

Urinary tract infections are the most common community-based infections and the responsible factor for more than 90% of these infections is *E.coli*. Still, it is placed in the first ranks among nosocomial infections and 33% of the factors is *E.coli*.

With the virulence factors (adhesing to epithel cells, resistance to serum bacterial activities, high K antigen amount, forming hemolysin and aerobacterin) of Uripathogen *E.coli*'s, it holds on urinary system epithel cells, and by colonization and invasion, they develop sickness.

The increasing antimicrobials, the use of broad spectrum antibiotics, inadequate treatment and the use of inappropriate antibiotics in the urinary system infections, form resistant strains and causes various complications. This situation increases the significance of the antibiotic choice for appropriate treatment and the proper use of chosen antibiotic.

Identifications are made on bacteria isolated from the urine specimens that are received from Clinic Microbiology Laboratories of Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, and 50 strains have been included in this study which are susceptible to ciprofloxacin and levofloxacin after antibiotic susceptibility tests.

MIC's of origins are defined by macrobroth dilution method in order to define resistance development against subinhibitor concentrations of ciprofloxacin and levofloxacin. MIC interval for the origin of Uropathogen 50 *E.coli* is 0.25 -0.0078 for ciprofloxacin $\mu\text{g/ml}$ and 0.5 – 0.0078 $\mu\text{g/ml}$ for levofloxacin. After defining MIC's, bacteria which Mueller-Hinton liquid medium is done among subinhibitor concentrations, are left to incubation at 37 °C for one night. In this way, 2. MIC's of the strains are defined which the consecutive passage is done on subinhibitor concentrations and Mueller-Hinton liquid medium and in most of the strains, the increase of MIC rates has been observed. After defining 3. MIC's by repeating the same processes, as of first MIC's, the resistance development of ciprofloxacin against subinhibitor concentrations in all strains and no resistance development of levofloxacin against subinhibitor concentrations in 3 *E.coli* strain have been

observed; however, there has been striking increases such as 64, 128 times in the MIC rates.

Key Words: Resistance, *E.coli*, fluoroquinolones, subinhibitory concentration, urinary tract infection

KAYNAKLAR

- AKATA F. (2001). Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Uygun Antibiyotik Kullanımı. *Klimik Dergisi* Cilt **14**, Sayı:3, s:114-123
- AKAY, H., DURANAY, M., AKAY, A. (2006). Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı Ve *Escherichia Coli* Suşlarında Antibiyotik Duyarlılığı. *İst Tıp Fak Derg* 2006;69:1-4
- AKÇAY, T., TAŞKIN, N., AKÇAY A., KELEŞ, E.S., KIYAK, A., ALDEMİR, H., ARSLAN, M., YÜKSEL A.(2004). Üriner Sistem İnfeksiyonlarına Tanısal Yaklaşım. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;**1**:27-30
- ALPAY H., BIYIKLI, K.N.(2005). Yenidoğanlarda idrar yolu infeksiyonu . *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;**14** (1) 1-4
- ANDRIOLE T.V. (2005). The Quinolones: Past, Present, and Future. *CID* 2005:41 (Suppl 2) s:113-119
- ARIKAN AKAN, Ö. (2003). İbn-i Sina Hastanesinde Poliklinik İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia Coli* İzolatlarının İlk Seçenek Antibiyotiklere Direnç Durumu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, Cilt **56**, sayı 31, s:147-150
- ARSLAN, H., KURT AZAP, Ö., ERGÖNÜL , Ö., TİMURKAYNAK, F. (2005). Risk Factors For Ciprofloxacin Resistance Among *Escherichia coli* Strains Isolated From Community-Acquired Urinary Tract Infections In Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **56**,914-918
- ARSLAN, H.(2007). Toplum Kökenli İnfeksiyonların Sağaltımına Akılcı Yaklaşımlar: Üriner Sistem İnfeksiyonları. KLİMİK 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. s:86-90
- AYGÜN, G. (2002). Kinolonlar. Antibiyotikler II. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinlerde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No:31 s:39-54
- BAKIR, M. (2001). Antibiyotik Kullanımının Temel İlkeleri. *Klimik Dergisi*, Cilt **14**, Sayı:3 , s:95-101
- BASKIN, H., DOĞAN, Y. BAHAR, I.H., YULUĞ, N. (2002). Effect Of Subminimal Inhibitory Concentrations Of Three Fluoroquinolones On Adherence Of Uropathogenic Strains Of *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents* **19**: 79-82
- BAŞTÜRK, S. (2005). *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.

- BEDÜK, Y. (2000). Nozokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonları. *Klimik Dergisi*. Cilt **13**, Özel sayı. 2000, s.:19-20
- BERKİTEN, R. (2005). *Escherichia*. Tıbbi Mikrobiyoloji-2. Ed: E.Bozkaya. Nobel Tıp Kitabevi. s:65-69
- BİLGEHAN, H. (2000). *Escherichia*. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. Baskı. s:3-17
- BİLGEHAN, H.(2002). Besiyerleri, Ayıraçlar ve Deneyler. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 3. Baskı, Bölüm 41: s: 649-712
- BOZFAKIOĞLU, S. (2001). İdrar Yolu İnfeksiyonlarının Tıbbi Tedavisi. *ANKEM Derg* **15** (No.3): 494-497
- BROOKS, G.F., BUTEL, J.S., MORSE, S.A. (2004). Enteric Gram-Negative Rods (Enterobacteriaceae). Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. The McGraw-Hill Companies. 23rd edition, p: 248- 255
- CARSON, C., NABER, KG. (2004). Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Serious Bacterial Urinary Tract Infections. *Drugs* **64**:1359-1373
- ÇOKCA, F., ALTAY, G.(1992). Subinhibitör Antibiyotik Konsantrasyonlarının Bakterilerde Direnç Gelişimi Üzerine Etkileri. *Mikrobiyol Bült*,**26**: 333-337
- DÖNMEZ, O. (2003). Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2003;**1**:50-58
- DRAGO, J., VECCHI, E., MOMBELLI, B., NICOLA, L., VALLI, M., GISMONDO, M.R. (2001). Activity of Levofloxacin and Ciprofloxacin Against Urinary Pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **48**, 37-45
- DURUPINAR, B. (2001). Antibiyotiklere Dirençte Yeni Eğilimler. *Klimik Dergisi*. Cilt **14**, Sayı:2,47-56
- ELÇİ, S., ÖZERDEM AKPOLAT, N., GÜL, K. (1998). İdrar Örneklerinden İzole Edilen *E.coli* Suşlarının Bazı Kinolonlara Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 12 (No.1):86-87
- ENA, J., LOPEZ, PEREZEGUA, M., MARTINEZ- PEINADO, C., CIA-BARRIO, M., RUIZ-LOPEZ, I. (1998). Emergence of Ciprofloxacin Resistance in *Escherichia coli* Isolates After Widespread Use Of Fluoroquinolones, *Diagn Microbiol Infect Dis*, **30**: 103–107
- ERDEM, B. (1999). *Escherichia coli*. Prof Dr. Şemsettin Ustaçelebi Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 1. Baskı. s: 480- 485
- EROĞLU, C. (2001). Üriner Sistem İnfeksiyonu: Tanımlamalar. İnfeksiyon 2001. s:25-30

- EROĞLU, M., KOÇOĞLU, E., KARABAY, O., SEMERCİÖZ, A. (2007). Toplum Kaynaklı Erişkin Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen Enterobacteriaceae türlerinin Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları.: Geriye Dönük Çalışma. *Türk Üroloji Dergisi* : **33** (1): 100-103
- GALES, A.C., JONES, R. N., GORDON, K.A., SADER, H.S., WILKE, W.W., BEACH, L.B., PFALLER, M.A., DOERN, G.V. (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 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *J Antimicrob Chemother*, **45**: 295-303
- GOETTSCHE, W., PELT, W., NAGELKERKE, N., HENDRIX, M.G.R., BUITING, A.G.M., PETIT, P.L., SABBE, L.J.M., GRİETHUYSEN, A.J.A., NEELING, A.J. (2000). Increasing Resistance To Fluoroquinolones in *E.coli* From Urinary Tract Infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* **46**, 223-228
- GÖNEN, İ., AKÇAM, F.Z., YAYLI, G. (2004). Kadınlarda Sık Görülen Üriner Enfeksiyonlara Yaklaşım. *Sted* 2004. Cilt **13**, Sayı 41, s.:28-130
- GÜLAY, Z. (2002). Kinolonlarda Direnç Problemi. *ANKEM Derg* **16** (No:3): 232-237
- GÜLSÜN, S., GÖKTAŞ, P. (2004). Tekrarlayan İdrar Yolu İnfeksiyonlarında Saptanan Risk Faktörleri. *Dicle Tıp Dergisi* Cilt **31**, Sayı:4,(10-16)
- HASMAN, H., DURMAZ ÇETİN, B.(2005). Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalarda Antibakteriyel Direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* (2005) **35**:67-73.
- HOOPER, D.C. (2000). New Uses for New and Old Quinolones and the Challenge of Resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30. s:243-254
- HOOPER, D.C. (2001). Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Emerging Infectious Diseases* Vol.7, No.2, p:337-341
- İNCE, D. (2003). Nükleik Asit Sentezini Etkileyen Antibakteriyeller: Kinolonlar. *ANKEM Derg* **17** (No.3) 208-211
- İLHAN, F., PALABIYIKOĞLU, İ., BENGİSUN, J.S. (2001). *Escherichia coli* suşlarında direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **31** :33-35
- JACOBY, CA. (2005). Mechanisms of Resistance to Quinolones. *CID*:**41**(Suppl 2) : 120 -126
- JONES, R.N, KUGLER, K.C, PFALLER, M.A, WINOKUR, P.L, and SENTRY Surveillance Group. (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

- KARACA, Y., COPLU, N., GOZALAN, A., ÖNCÜL, O., CİTİL, ESEN, B. (2005). Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *International Journal of Antimicrobial Agents* 26 :75-77
- KAYA, D., ŞAHİN, İ., ÖKSÜZ, Ş. ERTÖR, O. (2002). İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim –sulfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 16 (No.1):7-9
- KEPEKÇİ, P. (2005). İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Suşlarında Fosfomisin Trometamol Duyarlılığı. Uzmanlık Tezi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.
- KISER K.M., St.Louis Community College, Voges- Proskauer. Erişim adresi: [http://users.stlcc.edu/kkiser/biochem.html]. Erişim tarihi:10.10.2006
- KOÇOĞLU, E., KARABAY, O., KOÇ İNCE N., ÖZKARDEŞ, F., YILDIRIM, R. (2007). Toplum Kaynaklı Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere Direnç Sıklığının Araştırılması. *ANKEM Derg* ;21(1):5-9.
- LEBLEBİCİOĞLU, H. (2001). Kinolonlar. İnfeksiyon 2001. s: 209-213
- LEBLEBİCİOĞLU, H. (2002). Yeni Kinolonlarda Mikrobiyolojik ve Klinik Etkinlik. *ANKEM Derg* 16 (No.3): 226 – 231
- MACLENNON, W.J.(2003). Urinary Tract Infections in Older Patients.*Reviews in Clinical Gerontology* 13;119-127
- MALANI, P.N. (2005). Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Older Women. *Clinical Geriatrics*. Volume 13, Number 4: 47-53
- MANDAL, P., KAPIL, A., GASWAMI K., DAS, B., DWIVEDI, SN. (2001). Uropathogenic *Escherichia coli* Causing urinary Tract Infections. *Indian J Med. Res.*2001 Dec; 114:207-11
- 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 infectious in 1,510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 40: 129 - 136
- MILLER, L.G.,TANG, A.W.(2004). Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Mayo Clin Proc.* 79(8):1048-1054
- MİKROBİYOLOJİ.ORG (2006). *Escherichia*. Erişim (www.mikrobiyoloji.org). Erişim Tarihi: 25.12.2006
- MİR, S. (2001). İdrar Yolu İnfeksiyonları. *ANKEM Derg* 15 (No.3):462-475

- NCCLS (National Committee for Clinical laboratory Standards). (1997). Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically . Approved Standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne,Pa.
- OLIPHANT, C.M, GREEN, G.G.(2002). Quinolones: A Compherensive Review. American Family Physician. Volume 65, Number 3: 455-464
- ÖZDEN, M., KALKAN, A., DEMİRDAĞ, K., KILIÇ, S.S., ÖZDARENDELİ, A.(2003). Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Siprofloksasin Ve Kotrimoksazol Direnci. ANKEM Derg 17 (No.1):51-55
- ÖZER, Ş.(1997). Toplum Kökenli Üriner Sistem infeksiyon Etkeni Üropatojen *Escherichia coli* lerin Virülans Faktörlerinin ve İn Vitro Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.
- ÖZSÜT, H. (2002).İdrar Yolu İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt-2 Ed.: Wilke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M.Nobel Tıp Kitabevi, s.:1059-1064
- ÖZTÜRK R., TABAK F., MERT A., AYGÜN G., ŞAHİN N., ACİCBE Ö., AKTUĞLU Y. (2003). Antibiyotikler ve Antimikrobiyal Profilaksi. İnfeksiyon Hastalıkları. İç Hastalıkları. Ed: İlicin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. Baskı. s:2891-2893
- PETRİ, W. (2006). Quinolones. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Ed: L.L.Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker. McGraw-Hill Componies.P:1119-1122
- PIDDOCK, L.J.V. (1998). Fluoroquinolone Resistance. *BMJ* 1998;**317**,:1029-1030
- PULLUKÇU, H., IŞIKGÖZ TAŞBAKAN, M., AYDEMİR, Ş., SİPAHİ O.R., TURHAN A., ÖZİNEL, M.A., ULUSOY, S. (2006). İdrar Kültürlerinden Soyutlanan Bakteriler ve Çeşitli Antibiyotiklere İn-Vitro Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 20(1):26-30
- SCHAEFFER, A.J. (2002).The Expanding Role of Fluoroquinolones. *The American Journal Of Medicine_* Volume **113** (1A) p:45-54
- SCHOLAR, E.M., PRATT W.B. (2000). The Fluoroquinolones. The Antimicrobial Drugs. 2th. Ed. Oxford University Pres. p:257-279
- SÖYLETİR G., TOPÇU A.W. (2002). *Escherichia coli* İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2.Ed: A.W.Topçu, G.Söyletir, M.Doğanay. Nobel Tıp Kitabevi s:754-758
- STAMM, EW. (2001). An Epidemic of Urinary Tract Infections?. *N Engl Med*, Vol.**345**, No.14. p: 1055-1056

- STAMM, E.W, HOOTON, M. T. (28.01.2005). Urinary Tract Infection. Erişim: [http://patients.uptodate.com/print.asp?print=true&file=inf_immu/7633]. Erişim Tarihi: 11.01.2007
- SUCU, N., AKTOZ BOZ, G., BAYRAKTAR, Ö., ÇAYLAN, R., AYDIN, K., KÖKSAL, İ. (2004). Üropatojen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının Yıllar İçerisindeki Değişimi. *Klimik Dergisi*. Cilt **17**. Sayı:2. s:128-131
- ŞENCAN, İ., SEVİNÇ, M.E. (2002). Toplum Kökenli Üropatojen *Escherichia coli* İzolatlarında Antimikrobiyal Direncin İzlemi. *Klimik Dergisi*. Cilt **15**, Sayı:3 s:85-88
- ŞENOL, E. (2002).Siprofloksasin. *ANKEM Derg* **16** (No.3): 382-384
- TAKANISHI, G.C.(2000). Quinolone Antibiotics for UTI's. *Women's health in primary care* Vol.**3**, No.6,409-410
- TEKELİ, E (2006). İnfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde Genel Prensipler. Erişim adresi: [www.infeksiyon.org]. Erişim Tarihi: 20.06.2006
- TINWEB, (2004). İdrar Yolu İnfeksiyonları. Erişim:[http://www.infeksiyon.org/ Detail.asp?ctg25&Article=387]. Erişim Tarihi: 20.06.2006
- TODAR, K. (2002). Pathogenic *E.coli*. Erişim: (http://textbookofbacteriology. net/ e.coli. html) Erişim tarihi: 10.01.2007
- TOPELİ, A., ÜNAL, S. (2003). Üriner Sistem İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları. İç Hastalıkları Kitabı. Ed:G. İliçin, K.Biberoğlu, G. Süleymanlar, S.Ünal. Güneş Kitabevi, 2. Baskı. s:3015-3020
- TÖRECİ, K. (2002). *Escherichia* Türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2.Ed: A.W.Topçu, G.Söyletir, M.Doğanay. Nobel Tıp Kitabevi s:1564-1575
- WILLKE, A. (2004). Kinolonlar. Erişim:[http://www.infeksiyon.org/ detail.asp? ctg=12&Article=220] .Erişim Tarihi: 20.06.2006
- WINN, W.C., ALLEN, S.D., JANDA, W.M.,KONEMAN, E.W., PROCOP, G.W., SCHRECKENBERGER, P.C., WOODS, G.L. (2006). The Enterobacteriaceae. Koneman's Color Atlas And Textbook Of Diagnostic Microbiology. 6th edition, 224-249
- WIKIPEDIA, (2006). *Escherichia coli* Erişim: (http://tr.wikipedia.org/ wiki / Escherichia-coli) Erişim Tarihi: 25.12.2006
- WOJNICZ, D., JANKOWSKI, S. (2007). Effects Of Subinhibitory Concentrations Of Amikacin And Ciprofloxacin On The Hydrophobicity And Adherence To Epithelial Cells Of Uropathogenic *Escherichia coli* Strains., *International Journal of Antimicrobial Agents* **29** (2007) 700–704.
- VAN BAMBEKE, F., MICHOT, J., VAN ELDERE, J., TULKENS, P.M. (2005). Quinolones in 2005: an update. *CMI*,**11**,256-280

- YALÇIN, Ö. (1999). Kadınlarda Üriner Sistem İnfeksiyonları. *ANKEM Derg* **13** (No.4):387-390
- YILDIZ, S. (1991). Koagülaz (+) Stafilokoklar'da Pefloksasin ve Vankomisin' e Karşı İn-Vitro Direnç Gelişimi. *Doğa – Tr.J.of Pharmacy*, **1**, 169-174
- YILMAZ, F.F. (2003). İdrar Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinde Florokinolon Direncinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- YURTKURAN, M., DİLEK, K., GÜLLÜLÜ, M. (2003). Üriner Sistem İnfeksiyonu, Kronik Piyelonefrit, Reflü Nefropatisi. Böbrek Hastalıkları. İç Hastalıkları Kitabı. Ed:G.İlçin, K.Biberoğlu, G.Süleymanlar, S.Ünal. Güneş Kitabevi, 2. Baskı. S:1422-1431
- YÜCE, A.(2001). Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klinik Dergisi*. Cilt **14**, Sayı:2, s:41-46

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Banu KAŞKATEPE
Doğum yeri ve tarihi : Hatay / 1980
Uyruğu : T.C
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresi : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji A.B.D.
Tandoğan / ANKARA
Telefonu : 0 312 203 30 00 / 3188

II- Eğitimi

2005- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji
A.B.D. Tezli Yüksek Lisans
1998-2002 Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü
Yabancı Dili: İngilizce

III- Ünvanı

2002- Biyolog

IV- Mesleki Deneyimi

2002-2004 İSDEMİR A.Ş. / Biyolog
2005- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji
A.B.D / Araştırma Görevlisi

Proje / Staj / Seminer / Çalışmalar

Seminer: Kanserli, İmmunosüpresif Tedavi Alan ve Nötropenik Hastalarda
İnfeksiyonlar- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı – 2006