



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERİCHIA COLI*
KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI**

Gonca YÜKSEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ

DÜZCE, 2019



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

17 /11/2019

Gonca YÜKSEK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ'e, birikimlerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. İdris ŞAHİN, Prof. Dr. C. Elif ÖZTÜRK, Dr. Öğr. Ü. Emel ÇALIŞKAN'a, samimiyetleri için yüksek lisans sınıf arkadaşlarıma, her daim bana destek olan eşim Enes KIDIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. <i>Escherichia coli</i>	4
2.1.1.Morfolojisi.....	4
2.1.2.Kültür Özellikleri.....	4
2.1.3.Biyokimyasal Özellikleri.....	5
2.1.4.Antijenik Yapı.....	5
2.1.5.Virülans Faktörleri.....	5
2.1.5.1.Adezinler.....	6
2.1.5.2.Toksinler.....	7
2.1.5.3. Kapsül.....	9
2.1.5.4. Diğer Virulans Faktörleri.....	10
2.1.6. Epidemiyolojisi.....	11
2.1.7. Yaptığı Hastalıklar.....	12
2.1.7.1. Gastroenterit.....	12
2.1.7.2. Ekstraintestinal enfeksiyonlar.....	15
2.2.Antibiyotikler.....	19
2.2.1. Antimikrobiyal İlaçların Etki Güçleri.....	19
2.2.2. Antimikrobiyal İlaçların Etki Mekanizmaları.....	20
2.2.2.1. Bakteri Hücre Duvarının Sentezini İnhibe Edenler.....	20
2.2.2.2. Sitoplazma Membranının Geçirgenliğini Bozanlar.....	21

2.2.2.3. Ribozomlarda Protein Sentezini Bozanlar.....	21
2.2.2.4. Nükleik Asit Metabolizması Üzerinde Etki Edenler.....	21
2.2.2.5. Bakteri metabolizması için gerekli maddelerin sentezini önleyenler.....	21
2.2.3. Bakteri Hücre Duvarının Sentezini İnhibe Edenler.....	22
2.2.3.1. Penisilinler.....	22
2.2.3.2. Sefalosporinler.....	24
2.2.3.3. Karbepenemler.....	25
2.2.3.4. Monobaktamlar.....	26
2.2.3.5. Beta-laktamaz İnhibitörleri.....	26
2.2.3.6. Vankomisin.....	26
2.2.3.7. Diğerleri.....	27
2.2.4. Protein Sentezini İnhibe Edenler.....	27
2.2.4.1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar.....	28
2.2.4.2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar.....	31
2.2.5. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler.....	34
2.2.5.1. Öncül Molekül Sentezini İnhibe Edenler.....	34
2.2.5.2. DNA Sentezini İnhibe Edenler.....	36
2.2.5.3. mRNA Sentezini İnhibe Edenler.....	37
2.2.6. Hücre Membran Fonksiyonlarında Değişiklik Yapanlar.....	38
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1. Kullanılan Besiyerleri.....	39
3.1.1.Kanlı Agar Besiyeri.....	39
3.1.2. Eosin Methylene Blue Agar (EMB Agar) Besiyeri.....	40
3.1.3. Mueller Hinton Agar Besiyeri.....	40
3.1.4. Triple Sugar Iron Agar.....	40
3.1.5.Simmons Citrate Agar.....	40
3.1.6. SIM Medium İndol Besiyeri.....	41
3.1.7. Üre Agar Christensen.....	41
3.2. VITEK 2 Otomatize Sistem.....	41

3.3. Kullanılan Testler.....	41
3.3.1. İndol Testi.....	41
3.3.2. Metil Kırmızısı Testi.....	42
3.3.3. Voges -Proskauer(VP)Testi.....	42
3.3.4. Sitrat Testi.....	42
3.3.5. Üre Testi.....	42
3.3.6. Disk Difüzyon Testi.....	43
3.4. <i>Escherichia coli</i> Adlandırması.....	43
4. BULGULAR.....	44
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	49
6.KAYNAKLAR.....	57
7. EKLER.....	64
7.1. ÖZGEÇMİŞ.....	64
7.2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	65

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1 Cinsiyete göre *Escherichia coli* kökenlerinin dağılımı

Tablo-2 İdrar örneklerinin servis ve polikliniklere göre dağılımı

Tablo-3 Antibiyotiklerin poliklinik ve servise göre dağılım yüzdesi

Tablo-4. İzole edilen *E. coli* kökenlerinin antimikrobiyallere duyarlılık oranları

Tablo-5 Ülkemizde ÜSE olan hastalardan izole edilen *E. coli* kökenleri üzerine yapılan çalışmalardaki antibiyotik duyarlılıkları

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

E.coli; *Escherichia coli*

EHEC; Enterohemorajik *E. coli*

EIEC; Enteroinvaziv *E. coli*

EPEC; Enteropatojenik *E. coli*

ETEC; Enterotoksijenik *E. coli*

EAEC; Enteroagregatif *E. coli*

EMB; Eozin Metilen Blue

GSBL; Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

İYE; İdrar Yolu Enfeksiyonu

MİK; Minimal İnhibitör Konsantrasyonu

MBK; Minimum Bakterisid Konsantrasyon

PH; Hidrojenin Gücü

ÜSE; Üriner Sistem Enfeksiyonu

ÖZET

İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERİCHİA COLİ* KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

Gonca YÜKSEK

Düzce Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ

Kasım 2019, 66 sayfa

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) her iki cinste ve tüm yaş gruplarında görülebilen, tüm dünyada yaygın olarak rastlanan enfeksiyonlardır. Hastaneden ve toplumdaki kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarına en sık sebep olan mikroorganizma *Escherichia coli*'dir. *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan dirençte, son yıllarda dünyada ve ülkemizde artış gözlenmektedir. Bu nedenle akılcı antimikrobiyal ilaç kullanımını desteklemek amacı ile enfeksiyon etkenlerinin değişen direnç özelliklerini takip etmek vazgeçilmez bir zorunluluk haline almıştır. Bu çalışma ile 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 1594 idrar örneğinden izole edilen *Escherichia coli* kökenleri Vitek 2 otomatize sistem ve konvansiyonel yöntemlerle tanımlanarak antibiyotik duyarlılıkları araştırıldı. Çalışmada izole edilen *E. coli* kökenlerinin imipenem, amikasin, nitrofurantoin, fosfomisin, ertapenem, sefoksitin, piperasilin/tazobaktam, gentamisin, tobramisin, sefepim, levofloksasin, siprofloksasin, sefotaksim, sefuroksim, piperasilin, trimetopirim/sulfometoksazol, amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Penisilin ve florokinolonlara direnç arttığı görülmüştür. Penisilinlerin beta laktamaz inhibitörleriyle kombinasyonuna ise duyarlılığın hala yüksek olduğu gözlenmiştir. Nitrofurantoin, fosfomisin, aminoglikozidler ve karbapenemler duyarlılığı en yüksek antibiyotiklerdir.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, antibiyotik duyarlılığı, idrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik direnci, üropatojen *Escherichia coli*

ABSTRACT

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM URINE SAMPLES

Gonca YÜKSEK

Düzce Üniversity

Institute of Health Sciences

Medical Microbiology Department

Masters Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şükrü ÖKSÜZ

December 2019, 66 pages

Urinary tract infections (UTI) can be seen in both sexes and all age groups common infections worldwide. *Escherichia coli* is the most common microorganism causing hospital-acquired and community-acquired urinary tract infections. The resistance to antibiotics used in the treatment of infections caused by *E. coli* has increased in recent years in the world and in our country. Therefore, it has become a necessity to follow the locally changing resistance properties of various infectious agents in order to support rational use of antimicrobial drugs. In this study, *Escherichia coli* strains isolated from 1594 urine samples sent to Düzce University Health Research and Application Center Medical Microbiology Laboratory between January 1, 2016 and December 31 2016 were identified by Vitek 2 automatized system and conventional methods and antibiotic susceptibilities were investigated. Imipenem, amikacin, nitrofurantoin, phosphomycin, ertapenem, cefoxitin, piperacillin/ tazobactam, gentamicin, tobramycin, cefepime, levofloxacin, ciprofloxacin, cefotaxime, ceforoxime, trimethoprim/sulfamethoxazole, amoxicillin/ clavulanic acid, piperacillin, ampicilline sensitivities were analyzed retrospectively and Vitek2 automatized system. Increased resistance to penicillins and floroquinolones has been observed. The sensitivity of penicillins to beta lactamase inhibitors was still high. Nitrofurantoin, phosphomycin, aminoglycosides and carbapenems are the most susceptible antibiotics.

Key Words: *Escherichia coli*, antibiotic susceptibility, urinary tract infection, antibiotic resistance, uropathogen *Escherichia coli*

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) her iki cinste ve tüm yaş gruplarında görülebilen, tüm dünyada yaygın olarak rastlanan enfeksiyonlardır. Üriner sistem enfeksiyonu sayısının; dünyada 150 milyon/yıl¹, Amerika Birleşik Devletleri'nde 7 milyon/yıl olduğu tahmin edilirken, ülkemizde ise her yıl ortalama 5 milyon sistit atağı görüldüğü bildirilmektedir.² Hastaneden ve toplumdaki kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarına en sık (% 70-80) sebep olan mikroorganizma *Escherichia coli*'dir.^{3, 4, 5, 6} *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan dirençte, son yıllarda dünyada ve ülkemizde artış gözlenmektedir. Bu nedenle akılcı antimikrobiyal ilaç kullanımını desteklemek amacı ile çeşitli enfeksiyon etkenlerinin yerel olarak değişen direnç özelliklerini takip etmek vazgeçilmez bir zorunluluk haline almıştır.⁷

Bu çalışma ile 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihi arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinin antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Sonuçların, ülkemiz verilerinin sistematik olarak değerlendirilmesiyle oluşan bilgi birikimine katkı sağlaması ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli, *Escherichia* cinsinin en önemli ve en sık görülen üyesidir. İnsan için önemli bir fırsatçı patojendir. *E. coli*, doğumdan birkaç saat veya birkaç gün içinde, sıcakkanlı hayvanların gastrointestinal yoluna yerleşir. *E. coli* kalın bağırsak florası içinde, en yaygın fakültatif anaerob türdür. Bağırsak normal flora üyesidir ve bağırsakta patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önlemeye çalışır. *E. coli*, aynı zamanda çoğu bakteriyel enfeksiyonun sorumlusudur. Üriner yol enfeksiyonu, bağırsak enfeksiyonları ve bağırsak dışı (bakteriyemi, menenjit gibi) enfeksiyonlar yapabilir.⁸

2.1.1. Morfolojisi

E. coli; 2-6 µm boyunda, 1-1,5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak basil şeklinde, fakültatif anaerob, sporsuz, Gram negatif bir bakteridir. Kültürde koka benzer kısa, küçük ya da uzun, dallanan şekilleri bulunabilir. Peritriş kirpikleri sayesinde hareketli olmasına rağmen hareketleri yavaştır. Hareketsiz suşları da bulunur.⁸ Genelde kapsülsüz olan *E. coli*'ler, bazen kapsül oluşturabilirler. Mikrokapsül yapıları M antijenine sahiptir ve slime tabakaları K antijeni (polisakkarit) içerir. Bu antijen yapıları mikroskopta görülmez, serolojik deneyler sonucunda saptanabilir.^{9, 10} Protein yapısında olan hareket organelleri fimbriyadır. Fimbriaların antijenik ve morfolojik özellikleri birbirinden farklıdır. Bir bakteride çoklu fimbria olabilir.^{11, 12}

2.1.2. Kültür Özellikleri

Kan, serum, glikoz gibi maddelerin ilave edilmediği adi besiyerinde kolay ürerler. En iyi 37°C'de üremelerine rağmen 20-44 °C aralığında da üreyebilirler. Optimum üreme pH'sı 7-7,2 dir, fakat pH 5-8 arasında da ürerler.⁸

EMB agarda laktoz pozitif, metalik koloniler oluşturur. Buyyonda, peptonlu suda çokça ürerler ve homojen bulanıklık yaparlar. Dipte hafif bir çökelti oluşur, çalkalandığında çökelti kolayca dağılır. Adi agarda 2-3 mm çapında, hafif kabarık, yuvarlak, gri-beyaz,

kenarları düzgün koloniler yapar. Bazı şuşları beta hemolitiktir. EMB agarda laktoz pozitif, metalik koloniler oluşturur. Pigmentsizdir.⁸

2.1.3.Biyokimyasal Özellikleri

Glikoz, laktoz ve ksilozu fermante eder. Potasyum siyanid (KCN) varlığında üremez. DNase, hidrojen sülfür (H₂S), üreaz ve fenilalanindeaminaz oluşturmaz. Karbon kaynağı olarak sitratı kullanmaz, asetatı kullanabilir. Özellikle bağırsak bakterilerini IMVIC testleriyle ayırt etmek mümkündür. IMVIC testi (++--) dir.⁸ *E. coli*'ler laktoz, glukoz, maltoz, mannitol, ksiloz, ramnoz, arabinoz sorbitol, trehaloz ve gliserolu asit ve gaz yaparak parçalar. Adonitol, inozitol ve sellobiozu nadiren fermente ederler ve nişastadan asla gaz oluşturmazlar. Laktoza olan pozitif etkileri özellikle Salmonella ve Shigella gibi bu şekere etki etmeyen diğer bağırsak bakterilerinden ayırt edilmelerini sağlar. Bu yüzden pratikte *E. coli*'nin dışkıda birlikte bulunduğu laktoza etki etmeyen bakterilerden ayırt edilmesinde, içinde laktoz ve bir ayıraç bulunan çeşitli besi yerleri kullanılır. Genelde hidrojen sülfür yapmasalar da, sisteinli besi yerlerinde az miktarlarda hidrojen sülfür yaptıkları tespit edilmiştir.^{9, 13}

2.1.4.Antijenik Yapı

E. coli'nin kirpik (H), somatik (O) ve kapsül (K) antijenleri vardır. 57 H grubu, 164 O grubu ve 90 K grubu bulunur. Serotiplendirmede öncelikle O ve H grubu kullanılır. Suşların kapsül antijeni de olabilir, fakat kapsül antijeni nadiren değerlendirilir. Serotiplendirme sonucunda bakterinin sahip olduğu antijenler yanyana yazılır. O26:H1, O18:K1, O78:H20 gibi. Bakteride bulunmayan antijenler kaydedilmez. *E. coli* suşlarının antijen yapılarının belirlenmesi özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır. *E. coli*'nin oluşturduğu çeşitli hastalık tablolarıyla özel antijen tipleri arasında ilişkiler bulunur. Örneğin serotip O57:H7 verotoksin oluşturur, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve hemorajik diyareye yol açar.⁸

2.1.5.Virülans Faktörleri

E. coli'nin çeşitli konaklarda, değişik dokuları enfekte edebilmek için çok sayıda virülans faktörü vardır. Bunlar yapısal faktörler ya da hücre dışına salgılanan toksin, enzim gibi değişik ürünlerdir.⁸

2.1.5.1.Adezinler

E. coli'ler normalde tutunup yerleşemediği mesane epiteli, üretra, böbrek gibi dokularda, sahip oldukları çeşitli spesifik aderans faktörleri sayesinde, kolonize olabilirler.¹⁴

2.1.5.1.1. Tip I (MS – Mannoza Duyarlı) Fimbria

Mannozlu reseptörlere bağlanan fimbrialardır. Çoğu *E. coli* suşunda olduğundan ortak pili de denir. Tip I fimbria *E. coli* suşlarının kolon mukozasına tutunmasını sağlar. Aynı zamanda vajina mukozasına ve ağız boşluğuna tutunmaya da yardımcı olur. Adezyon, invazyon, hızlı replikasyon, inflamasyon ve hücre içi hayatta kalmada rolü vardır. Kolonize olmaya ve biyofilm yapımına katkı sağlar. Biyofilm yapabilenler, biyofilm yapamayanlara göre mannoza daha az duyarlıdır. Bu virülans faktörü tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.^{8, 15, 16}

2.1.5.1.2. Tip II (MR – Mannoza Dirençli) Fimbrialar

Tip I'den daha karmaşıktır, değişik yapıda adezinler bu ad altında toplanır. Bunlar S fimbria, P fimbria, Dr hemaglutinin (X faktör) dir.

S fimbrialar menenjit ve sıklıkla ağır üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Beyin ventriküllerine, koroid pleksusa ve damar epitelinde bulunan reseptörlere tutunmayı sağlar. Bu adezin bakteriyemi yapan *E. coli* suşlarında da bulunur.^{8, 17}

P fimbria adını, P kan grubu antijenlerine bağlanabilmesi nedeniyle almıştır. Üropatojen *E. coli* suşlarında P fimbria bulunur. Üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Renal tropizma gösterir. Kolonizasyon, inflamasyon ve invazyonda rol oynar. Pyelonefrit yapan suşların %70'inde P fimbria bulunması sebebiyle bazen pap (pyelonephritis associated pili) pili de denmektedir. Sistit yapan suşların %36'sında ve kolonda bulunan suşların %19'unda P fimbria bulunur. Nadir olarak asemptomatik bakteriüri ile de ilişkilidir.^{18, 8}

Dr hemaglutin eskiden X faktör olarak anılırdı. Dr kan grubu antijenine tutunmayı sağladığından bu fimbria Dr hemaglutinin adını almıştır. Bunlar P kan grubu antijenleri ve mannoz içeren bölgeler dışındaki alanlara tutunur. *E. coli*'nin üropatojenitesinde önemli bir faktördür. P fimbriadan farklı olarak genelde sistit ile ilişkili oldukları görülmüştür. Dr hemaglutinin yapımını kodlayan Dra operonu, sistitli hastalarda izole edilen *E.coli* suşlarında bulunmuştur. ^{8, 17, 19}

2.1.5.2.Toksinler

E.coli'nin birçok toksini bulunur.

Hemolizin doku hasarlarına yol açar. Eritrositleri hasara uğratar ve inflamatuvar cevaba neden olur. Hemolizin ökaryot hücrelerde porlar oluşturarak hücrelerin lizisine yol açar. Bunun yanında böbrek hücrelerinde sitokin üretimini artırır. Hemolizinin semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. ^{20, 21, 22}

Bağırsaklarda hafif diyareden hemolitik üremik sendroma kadar ağırlığı değişen gastrointestinal hastalıklara beş farklı *E. coli* virotipi eden olur. Bu virotiplerin her biri spesifik virulans faktörleri içerir. ⁸

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) suşları, yapımı plazmidle kodlanan, ısıya duyarlı LT (heat labile toxin) ve ısıya dirençli ST (heat stable toxin) olmak üzere, bağırsaklarda aktif olan iki ekzotoksin salgılar. LT kolera toksinine çok benzer. İnce bağırsaklarda GM1 reseptörlere bağlanan B parçası beş birimden oluşur. Reseptöre bağlandıktan sonra ince bağırsaklarda hücre içine giren A parçası, toksik etkilerin nedenidir. Adenilat siklazı aktive eder. Hücre içinde siklik adenzin monofosfat (cAMP) artar. cAMP'nin artması bağırsak boşluğuna bol miktarda sodyum klorür (NaCl) ve sıvı salgılanmasına neden olur. Sonuç olarak bol sulu iltihapsiz diyare gelişir. ST disülfid bağları ile birbirine bağlanan 18-50 aminoasitlik birkaç küçük peptitten oluşur. Disülfid bağları ısıya direnç sağlar. Guanilatsiklazı aktive edip, siklik guanozin monofosfat (cGMP)'in birikimiyle etkisini gösterir. LT de olduğu gibi bağırsak lümenine bol su ve elektrolit salgılanmasına neden olur. ⁸

Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) suşları, lizojen bir bakteriyofaj tarafından kodlanan, protein sentezini inhibe eden, vero hücrelerine toksik etki gösteren şigatoksin

benzeri verotoksinler salgılar.⁸ Bu toksin ailesi hedef hücrenin yüzeyindeki özgül glikolipid reseptörlere bağlanmasını sağlayan bir pentamerik B alt ünitesi ve bu üniteye bağlı aktif bir A alt ünitesinden oluşur. Şigatoksin (Stx), lizojenik, lambda benzeri bir bakteriyofaj içinde bulunur. Şigatoksinler 60S ribizomun mRNA'sından bir adenin tortusunu kaldırıp protein sentezini inhibe eder.²³ Yapılan çalışmalarda Stx'in proinflamatuvar ve proapoptatik tepkilere neden olan hücre sinyal iletimi ve immün modülasyon üzerinde de etki ettiği görülmüştür. Stx, Stx1 ve Stx2 diye iki ana aileye ayrılır. Çeşitli varyantlar, sekans çeşitliliğinin temelini oluşturur.²⁴ Stx'in bazı varyantları hemorajik kolit (HC) ve hemolitik üremik sendromla (HÜS) ilişkilendirilirken, nadiren insan enfeksiyonlarına yol açan Stx varyantları daha çok komplike olmayan ishal vakalarıyla ilişkilendirilmiştir. Stx2'nin ağır hastalıklarla olan yüksek ilişkisi vero ve endotelyal hücre hatları ve bazı hayvan modelleri kullanılarak incelenmiştir. Stx faj özellikleri EHEC izolatları arasındaki Stx ekspresyonundaki farklılıkların patogenez ve hastalığa nasıl katkıda bulunacağına anlaşılmasına yardımcı olmuştur.²⁵

Enteroagregatif *Escherichia coli* (EAEC) suşlarının patogenezi hakkındaki çoğu bilgi ishal ile ilişkili olmasından dolayı EAEC ile yapılan, gönüllülerin katıldığı çalışmalardan toplanan verilere dayanmaktadır.²⁶ EAEC'nin virülans faktörleri arasında adezinler, toksinler ve salgılanan proteinler bulunur. Ancak bu faktörlerin hiç biri tüm EAEC suşlarında bulunmaz. EAEC'de bulunan bir gen aspersin adı verilen bir antiagregasyon proteinini kodlar. Salgılanan protein lipopolisakkaride bağlanır. Bakterinin negatif yüzey yükünü nötralize ederek bağırsak mukozası boyunca dağılır.^{27,28}

Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC)'nin gastrointestinal bariyerde sağ kalımı Shigella'dakine benzeyen büyük bir plazmidin varlığına bağlıdır. Bu genler bakteri kaçışından ve invazyonundan, otofaj inhibisyonundan, bakterinin Tip 3 salgı sisteminin (T3SS) immün tepkisinin düzenlenmesinden sorumludur. Virülans faktörler konakçı hücreye girdikten sonra hücre sinyal yollarını inhibe eder.^{29,30}

Enteropatojenik *Escherichia coli* (EPEC) suşu ishale sebep olan, bağırsak epitelinde histopatolojik, kısaca AE (attaching and effacing) olarak adlandırılan tutunma ve yüzey bozma lezyonu üretmesi ve şigatoksin üretmemesiyle tanımlanmaktadır. EA lezyonları

enterosit silme lokusu (LEE; locus of enterocyte effacement) denilen bölge tarafından kodlanır. LEE beş operon şeklinde düzenlenmiştir, söz konusu beş operon EPEC'ten salgılanacak proteinler ve bu proteinlerin hücreye translokasyonunu yapacak aparatın şifrelerini taşır.³¹ LEE efektörlerinin yanı sıra EPEC'in LEE bölgesi dışında non-LEE denen kromozomal gen bölgesi bulunur. Non-LEE proteinlerinin, konak hücrenin hücre iskeletini bozduğunu ve konakçı inflamatuvar yanıtını önlediği ya da hafiflettiği görülmüştür.³² Non-LEE proteinleri AE lezyonu için gerekli olmasalar da bakteri virülansına katkıda bulunmaktadır.^{33, 34}

Bunun dışında hücrelerin apoptozise uğramasına, beyin epitel hücrelerinde lizise neden olan başka yapılar da toksijenik özellik gösterir.³⁵

2.1.5.3. Kapsül

Kapsül, bakteriyi hidrofilik kapsül antijenleriyle fagositozdan korur.¹³ Hücre duvarının dış yüzeyinde bulunan kaplama bakterilerin fagosite olmasını engellerken, kompleman sisteminin bakterisid etkisine karşı korur. Birkaç üropatojenik *E. coli* (UPEC) suşu tarafından üretilen polisakkarid kapsüllerin yapısı, konak doku bileşenlerini taklit etmeyi sağlar ve bağışıklık sistemi tarafından tanınmayı zorlaştırır.³⁶ *E. coli*'nin kapsülü polisakkarid (K Antijeni) yapısındadır. K antijeni *E.coli*'nin yapışıp tutunmasını sağlar. Adezin ailesinin bir üyesi olan UpaG, UPEC'nin mesane epiteline yapışmasına izin veren fibronektin ve laminine afinite gösterir. K1 antijenini ifade eden *E. coli* suşları yenidoğan sepsisinin gelişimi ile ilişkilidir.³⁷ Kapsül antimikrobiyal direnç, biyofilm oluşumu, adezyon ve antikomplement etki oluşumunda rol oynar.³⁸ Kapsül tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. K1 kapsülü B grubu streptokoklarla birlikte yenidoğan menenjitinin en önemli sebebidir. Menenjitli yeni doğanlardan izole edilen suşların %80'inde K1 kapsülü bulunmuştur. İn vitro ortamlarda insan nötrofillerinin ve normal insan serumunun öldürücü etkisine karşı *E. coli*'yi dirençli hale getirir. K1 kapsülü dışındaki kapsüller bu etkiyi belirli lipopolisakkarid (LPS) antijenlerle birlikte gösterir. Bu kapsül aynı zamanda beyin omulık sıvısında ve kanda mikroorganizmanın canlı kalmasına yardımcı olur. Menenjit etiolojisinde etkenin kapsül yapısı yanı sıra, taşıdığı LPS antijeni ve S fimbria da önem teşkil eder.^{8,24}

2.1.5.4. Diğer Virulans Faktörleri

Bazı dış membran proteinleri porin oluşumunda ve madde alışverişinde görev alır. Bu proteinler kronik üriner sistem enfeksiyonlarının gelişimiyle ilişkilidir. O antijenleri bakterinin belli dokulardaki reseptör bölgeye bağlanmasında rol oynarlar.⁸ Bazı O antijenleri serum direnciyle ilişkilidir. Bunlar serumun antibakteriyel etkisini nötralize ederler. Bu O antijenlerine sahip *E. coli* suşları üriner enfeksiyonlarla ilişkilendirilmişlerdir. Flagella (H antijeni) kemotaksi, invazyon ve biyofilm oluşumuna yardımcı olan bir virülans faktörüdür.^{13, 19, 25}

Hemolizinler *E. coli*'nin sebep olduğu bazı hastalıklarda önemli rol oynarlar. Bağırsak dışı enfeksiyonlardan izole edilen suşların yarısından çoğu hemolizin salgılayan gastrointestinal enfeksiyonlara yol açan *E.coli* suşlarının %10'u hemolizin yapar. Hemolizinler alyuvarlar üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir. Alfa hemolizinler lenfositler üzerinde daha etkindir. Beta hemolizinler de nötrofillerin kemotaksisini ve fagositozunu engellemektedir. Bazı *E. coli* suşları apoptozis öncülüğünde epitel hücrelerinde güçlü bir hücrel lizis sağlar.³⁹

Dokularda serbest demirin düşük yoğunlukta olması bağırsak dışı enfeksiyonlarda konağın ilk savunmasıdır ve bakteri üremesini önleyici faktörlerden biridir. Demir esansiyel bir gelişme faktörüdür, bakteri konak organizmada canlı kalabilmek ve diğer dokulara yayılabilmek için demir sağlama mekanizmaları geliştirmiştir. Bunlardan biri demir bağlama eğilimi çok yüksek olan, siderofor denen düşük mol ağırlıklı bileşiklerdir. Bakteri konak organizmada transferrin ve laktoferrin gibi demir bağlayan moleküllerden sideroforlar aracılığıyla demir kazanırlar. Sentezlenip akabinde salgılanan sideroforların aldığı demir, hücre duvarındaki demir düzenleyici dış zar proteinleri ile hücre içine alınır. Bu proteinler demir-siderofor kompleksi için reseptör görevi yapar. Bakteri bu proteinleri demirden yoksun ortamlarda daha çok oluştururlar. *E. coli* fenolat siderofor enterobaktin ve hidroksamat siderofor aerobaktin denilen iki tip siderofor sentezler. İnvaziv enfeksiyon hastalıklarına neden olan suşlarda aerobaktin insidansının yüksek olduğu görülmektedir. Ağır ishallere yol açan EPEC ve ETEC suşları sadece enterobaktin üretirler.^{8, 40}

2.1.6. Epidemiyolojisi

E. coli yenidoğanda birkaç saat içinde bağırsak florasında kolonize olmaya başlamaktadır. Konak ile *E. coli* mutualist bir yaşam sürmektedir. Dünyanın her yerinde cinsiyet ve yaş farkı gözetmeksizin bulunur. Üriner sistem enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Üriner sistemde en sık sistit görülür.¹³

Sindirim sisteminin savunma mekanizmasının bozulduğu durumlarda patojen olmayan *Escherichia coli* suşları bile patojen hale geçip enfeksiyon nedeni olabilir.⁸ Bu bakteriler fırsatçı patojen olsalar da bağırsak perfore olup bakteri peritona geçtiği zaman çoğu *E. coli* gastrointestinal ve ekstraintestinal hastalık yapabilir. Plazmid yada bakteriyofajlarda kodlanmış spesifik virülans fakörleri nedeniyle hastalıklara sebep olur.

E. coli'nin patojen olarak etkinliği şu faktörlerle açıklanabilir:

1. Sepsiste en sık izole edilen gram negatif bakteridir.
2. Toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının %80'den fazlasının ve hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının çoğunun etkenidir.
3. Gelişmekte olan ülkelerde en önemli gastroenterit etkenlerinden biridir. Neonatal menenjit ve gastroenterit dışındaki tüm enfeksiyonlar endojendir, kişinin normal florasındaki *E. coli* suşları savunma mekanizmaları ortadan kalkarsa virülan hale gelebilir.¹³

E. coli normal bağırsak flora bakterisi olması nedeniyle fekal-oral yoldan kolaylıkla bulaşabilir. Martı gibi yabani kanatlılar ve tavuk, sığır, koyun gibi evcil hayvanlar patojen suşların insanlara bulaştırılmasında önemli rol oynarlar.¹³

EPEC en sık gelişmekte olan ülkelerde görülür. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda ve bu bölgelere seyahat edenlerde enfeksiyona daha sık rastlanır. Kişiden kişiye bulaş görülmez. Hastalık için inokulum miktarı fazladır ve bu nedenle hastalık daha çok dışkı ile kontamine su ve gıda yoluyla bulaşır. EPEC infant diyaresinin en önemli nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kreş salgınları dışında gelişmiş immüniteye bağlı olarak toplumda nadir görünür. Efektif doz miktarı düşüktür ve kişiden kişiye bulaşabilir. EPEC suşları dünyada yaygın olarak görülmekte ve yaz aylarında görülme sıklığı artmaktadır. EHEC gelişmiş ülkelerde sık hastalık yapan suşlardır. Çoğu enfeksiyon iyi pişmemiş et

ürünleri, pastörüze olmayan süt ve meyve suları, iyi yıkanmamış sebze ve meyveler yoluyla bulaşır. EIEC suşları daha çok kontamine yiyeceklerle bulaşır. EAEC persistan diyareye sebep olabilen ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen bir suştur.⁴¹

2.1.7. Yaptığı Hastalıklar

E. coli normal bağırsak florasını oluşturan bakterilerden biridir. Bağırsaklarda diyare oluşturan suşları dışında, komensal olarak yaşarlar. Fakat vücutta başka bir organa ya da dokuya geçtiklerinde enfeksiyonlara sebebiyet verebilirler. *E. coli*'nin neden olduğu hastalıklar bağırsaklarda oluşan ve bağırsak dışında oluşan hastalıklar olarak ikiye ayrılır.^{8, 13}

2.1.7.1. Gastroenterit

Bağırsaklarda hafif diyareden, beraberinde hemolitik üremik sendrom gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları olan kanlı diyareye yada kolera benzeri ağır sıvı kayıplarıyla seyreden diyareye kadar değişen, gastrointestinal hastalıklara beş farklı *E. coli* grubu neden olmaktadır. Bunlar enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)'dir. İlk 3 grup ince bağırsağı tutan sekretuar diyare yaparken, son iki grup primer olarak kalın bağırsağı tutmaktadır.^{8, 13}

2.1.7.1.1. ETEC: Enterotoksijenik *E. coli*

Gelişmekte olan ülkelerde iki yaşın altındaki çocuklarda ve bebeklerde bakteriyel diyarenin en önemli sebebidir. ETEC suşlarının yaygın olarak bulunduğu Hindistan ve benzeri ülkelerde toplumun büyük bir kısmı bağışıktır. Bölgeye dışarıdan gelen erişkinlerde diyare oluşur. Buna turist diyaresi denir. Turist diyaresi, gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde görülür. Hastalık için inokulum miktarı fazladır bu nedenle hastalık daha çok dışkı ile kontamine gıda ve su yolu ile bulaşır. Yani kötü hijyen, kötü su kaynakları hastalığın yayılma ve bulaşmasında önemlidir. Kişiden kişiye bulaş görülmez. Mide asiti hastalıktan korunmaya yardımcı olan önemli bir faktördür. ETEC'in neden olduğu sekretuar diyarenin inkübasyon süresi 1-2 gündür ve yaklaşık 3 ila 5 gün arasında devam eder. Semptomlar (sulu diyare, abdominal kramplar, bulantı ve

kusma görece nadirdir) koleraya benzerdir. Ancak özellikle erişkinlerde daha hafiftir. Bağırsak mukozasında ne histolojik değişiklikler ne de inflamasyon bulgusu görülmez.^{8, 13} ETEC suşlarının iki farklı plazmidi vardır. Plazmidlerden biri adezyonu, diğeri ise enterotoksin yapımını yönetir.⁸ Hem toksin hem de kolonizasyon faktörleri hastalık oluşumu için şarttır. ETEC iki sınıf enterotoksin üretir: ısıya duyarlı toksin (LT) ile ısıya dirençli toksin (ST).¹³ LT ve ST enterotoksinlerinin etkisiyle bağırsak boşluğuna bol sıvı ve elektrolit salgılanması sonucunda sulu diyare gelişir. LT ve ST yapan genler, plazmidde farklı bölgelere yerleşmiştir. Isıya dirençli toksinin oluşturduğu hastalık hali ile ısıya duyarlı toksinin oluşturduğu hastalık klinik olarak birbirinden ayrılamaz. Diğer plazmid de kolonizasyon faktörü adezinler (CFA/I, CFA/II, CFA/III) için gerekli genleri taşır. ETEC suşlarının ince bağırsakların proksimal bölgesinde yerleşmesi mikrovilluslardaki özel reseptörlere CFAI, CFAlI ve E8775 gibi fambriaların bağlanması ile olur.^{8, 13}

ETEC ile meydana gelen kendisini sınırlayan tablo kansız, sulu diyare, bulantı, karın ağrıları, krampları ve düşük ateşle seyreder. Tanı için toksinlerin ve kolonizasyon faktörlerinin referans laboratuvarlarında, hücre kültürü ve diğer biyolojik sistemlerde araştırılması gerekir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında izole edilen suşların, antiserumlarla serogrupları araştırılmalıdır. Ayrıca ETEC’de, LT ve ST’yi araştırmak için ticari olarak hazırlanmış kitler de vardır.⁸

2.1.7.1.2. EPEC: Enteropatojenik *E. coli*

İlk 1955’te tanımlanmıştır, diyareli hastalıkla ilişkilendirilmiş ilk *E. coli* EPEC’dir. Bebek ve iki yaş altı çocuklarda sık görülür. Hatta gelişmemiş ülkelerde infant diyaresinin en önemli sebebidir. Hastanelerde, bebek servislerinde ve kreşlerde salgınlara yol açar. Erişkinlerde görülmesi nadirdir. ETEC’in aksine EPEC kişiden kişiye bulaşabilir, infeksiyöz doz miktarı düşüktür. Kusma, ateş, mukuslu ve kansız sulu diyare ile seyreden bir hastalıktır. Bakterinin ince bağırsak epiteline yapışması ile hastalık başlar ve mikrovillusların harabiyeti ile devam eder. Bakterilerin toplanması ve epitelyum hücre yüzeyinde koloni oluşturması plazmit ile kodlanan bir yapı olan “bundle forming pili (BFP)” aracılığıyla olur. Bağlanmanın ardından gelişen bir dizi reaksiyon ile hücre yüzey bütünlüğü bozulur ve hücre ölür.^{8, 13}

Tanı için klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin besi yerlerinde izole edilen *E. coli* suşlarının EPEC-O antijen grupları, polivalan antiserumlarda araştırılır. Laktoz pozitif *E. coli* kolonilerinden 5-10 tanesi toplanarak lam aglutinasyonu ile incelenir. Özellikle yeni doğan salgınlarında, ağır veya kronik diyarelerde araştırılmalıdır. EPEC suşları ayrıca ELISA ile ya da hücre kültürlerinde incelenmektedir. ⁸

2.1.7.1.3. EAEC: Enteroagregatif *E. coli*

Bu grup LT ve ST üretmeyen, invaziv özellikte olmayan, O ve H antijenlerine göre ETEC, EPEC, EIEC veya EHEC virotiplerine girmeyen Hep-2 ve HeLa hücrelerine tipik şekilde tutunan *E. coli* suşlarından oluşur. Bu suşlara genelde dünyanın birçok yerindeki kronik diyarelerde rastlanmaktadır. Her yaş grubunda görülür, fakat çocuklarda sulu diyare, kusma ve nadiren karın ağrıları, ateş ve kanlı dışkı yapar. EAEC, kronik diyare ve çocuklarda büyüme geriliği ile ilişkili birkaç bakteriden biridir. EPEC'in koloni oluşturmaya yardımcı olan BFP benzeri adezinler bağırsak yüzeyine yapıştıktan sonra mukus sekresyonu artar. Bu artışla kalın bir biyofilm tabakası oluşur. Bu tabaka bakteriyi antibiyotik ve fagositik hücrelerden korur. Yapısındaki toksinlerle sıvı sekresyonunu artırır. ^{8, 13}

Tanı için DNA pohlari araştırılmalıdır. Ayrıca hücreler tutunmayı gösteren EAaggEC için özel bir test olan, likit-kültür klamp agregasyon testi (Liquid-culture clump aggregation test) kullanılır. ⁸

2.1.7.1.4. EHEC: Enterohemorajik *E. coli*

Kanlı diyareye ve hemolitik üremik sendroma yol açan bir *E. coli* suşudur. Bilinen bir EHEC serotipi vardır: O157:H7. Bu serotip Kuzey Amerika ve Avrupa'da sık görülmekte, salgınlar yapmaktadır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 ölüm ve 73.000 enfeksiyona sebep oldukları tahmin edilmektedir. En fazla insidans 5 yaş altı çocuklardır. Yaşlı bakım evleri ve kreşlerde salgınlara sebebiyet verirler. Kişiden kişiye bulaş mümkündür. Su ve gıda yoluyla bulaşılır. Çoğu enfeksiyon az pişmiş biftek yada diğer et ürünleri, pastörize olmayan süt ve meyve suları, su, marul gibi pişmemiş sebzeler yada meyveler yoluyla bulaşır. 100'den az bakteri alınması enfeksiyon için yeterlidir. EHEC'e bağlı enfeksiyonlar hafif şiddetli komplike olmayan diyare, ciddi abdominal kramplar ve kanlı ishale kadar geniş bir yelpazede görülür. Önce 3-4 günlük

inkübasyon periyodu, ardından karın ağrısı ile birlikte diyare başlar. Başlangıçtan sonra 2 gün içinde vakaların %30-65'inde ciddi karın ağrısı ile birlikte ishal görülür. Çoğu tedavi edilmemiş bireyde 4-10 gün sonra tam remisyona izlenir. Akut böbrek yetmezliği, anemi, düşük trombosit seviyesi ile karakterize hemolitik üremik sendrom (HÜS), 10 yaşından küçük çocukların %5-10'unda bir komplikasyon olarak görülür. Tedavi edilmemiş bireylerin çoğunda semptomlar 4-10 gün sonra düzelir. HÜS vakalarının %3-5'inde ölüm görülebilir, %30 kadar HÜS vakasında ciddi sekel (böbrek hastalığı, hipertansiyon gibi) kalabilir. Shigatoksin benzeri verotoksin salgırlar. Bunun yanında yapışma ve yaklaşma özelliği de virülan özelliklerini arttırır. *E. coli* suşlarının %80'i sorbitolu fermente eder. O157:H7 serotipi ise fermente etmez veya geç etki gösterir. Dışkı kültürleri Sorbitol-Mac Conkey agara (SMAC) ekildiğinde oluşan renksiz koloniler, O157 ile lam aglutinasyonunda incelenmelidir.^{8,13}

2.1.7.1.5. EIEC: Entroinvaziv *E. coli*

ABD'de ve gelişmekte olan ülkelerde nadirdir. Patojenik suşları az sayıda O serotipi ile kısıtlıdır: O124, O143 ve O164. Bu suşların fenotipi ve patojenik özellikleri Shigella ile benzerdir. Shigellaların yaptığı dizanteri gibi enterit oluşturur. Bakteriler kolon epiteline invazyon yapma ve zarar verme yetisine sahiptirler, bu nedenle sulu diyare yaparlar. Vakaların az bir kısmında ateş, abdominal kramplar ve dışkı örneklerinde kan ve lökosit ile karakterize dizanterik hastalık görülür. Plazmit üzerine yerleşmiş bir grup gen kolon epiteline invazyondan sorumludur. Bakteri daha sonra fagositik vakuölü eritir ve hücre sitoplazmasında çoğalır. Sitoplazma içinde ve komşu hücrelere hareket, aktin filamentleri ile kontrol edilir. Bu tahribat ve epitel hücrelerine zarar verme kolonik ülser yol açabilir.^{8,13}

2.1.7.2. Ekstraintestinal Enfeksiyonlar

2.1.7.2.1. Üriner Sistem Enfeksiyonu

Çoğu idrar yolu enfeksiyonu etkeni Gram negatif çomak bakteri, kolondan köken alır. Üretrayı kontamine eder, yukarı mesaneye yayılır, böbreğe ya da prostata ulaşabilir.¹³ Üriner yol enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkeni *E. coli*'dir. Komplike olmayan üretrit, sistit, pyelonefrite neden olur. *E. coli* ile oluşan komplike olmayan

enfeksiyonlar, kadınlarda sık görülür. ⁸ Kadınların %40- %50'si yaşamı boyunca en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir. ³⁹ Üriner yol enfeksiyonları zayıf kişisel hijyen, cinsel ilişki, katater yerleştirilmesi ve diğer nedenlerle bulaşan mikroorganizmalardan herhangi biri tarafından oluşturulur. ¹³ Komplike üriner sistem enfeksiyonuna katkıda bulunan en önemli konak faktörü, normal üriner akımın tıkanması (prostat hipertrofisi, taş, konjenital anomaliler) veya sonda gibi yabancı cisim varlığıdır. Komplike olmayan enfeksiyon için özgün virulans faktörlerine gerek vardır. Bunlardan en önemlisi P fimbriadır. Bu fimbria P kan grubu antijenlerine bağlanan fimbriadır. Bu antijen üroepitelyal hücrelerin %99'unda bulunur. P fimbria'ya pap pili (pyelonefrit ile ilişkili pili) de denir. P antijeni olmayan kişilerde komplike olmayan *E. coli* enfeksiyonu görülmez. Çoğu üriner sistem enfeksiyonuna belirli O serotipleri yol açar. O4, O6, O7, O75 üriner sistem enfeksiyonlarına neden olduğu belirlenen O serotipleridir. ⁸

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından, hakim olan semptomlar dikkate alınarak sınıflandırma çokça kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma;

1. Kadınlarda akut komplike olmayan sistit
2. Kadınlarda akut komplike olmayan piyelonefrit
3. Kadınlarda komplike idrar yolu enfeksiyonu
4. Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu
5. Asemptomatik bakteriüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları şeklindedir. ⁴²

İdrar yolu enfeksiyonu, bulunduğu bölgeye bakarak üst üriner ve alt üriner sistem enfeksiyonları olarak ikiye ayrılır. Akut ve kronik piyelonefrit üst üriner sistem enfeksiyonu iken, sistit ve üretrit alt üriner sistem enfeksiyonudur. ⁴²

Sistit; idrara sık çıkma, idrara sıkışma hissi, idrar yollarında yanma (dizüri), sıklıkla suprapubik hassasiyetin de eşlik ettiği sendrom olarak tanımlanır. En sık karşılaşılan idrar yolu enfeksiyonudur. ⁴³ Bu semptomlar bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmediği alt üriner sistem inflamasyonlarında ve üretritlerde de karşımıza çıkar. ⁴³

Akut piyelonefrit; ateş, yan ağrısı, bel ağrısı, dizüri, sık idrara çıkma ve idrara sıkışma hissinin birlikte görüldüğü klinik sendromdur. Baş ağrısı, bulantı, kusma, titreme eşlik

edebilir. Bu semptomlar renal infarkt veya taş varlığı gibi enfeksiyöz olmayan durumlarda da görülebilir. Belirtilen sendromda anlamlı bakteriürinin ve akut enfeksiyonun olduğunun gösterilmesiyle akut pyelonefrit tanısı kesinleştirilir.⁴⁴

Yapısal, metabolik ve nörolojik olarak hasarı olmayan üriner sisteme sahip bireylerde gelişen idrar yolu enfeksiyonlarına komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu denir. Taş veya üriner kateterizasyon, böbrek yetmezliği gibi, yapısal ve fonksiyonel anomaliye sebep olan durumlarda ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonlarına komplike idrar yolu enfeksiyonu denir.^{45, 46} Genel olarak erkeklerde, hamile kadınlarda, çocuklarda, evde bakım alan ve hastanede yatan hastalarda ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonları komplike kabul edilir. Komplike idrar yolu enfeksiyonu etkenleri komplike olmayanlara sebep olan etkenlere kıyasla antimikrobiklere daha dirençlidir. Üst idrar yolu enfeksiyonlarının hepsini komplike kabul edilmesi de önerilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları yalnızca alt üriner sistemi tutabilir. Aynı zamanda hem alt hem de üst üriner sistemde birlikte de bulunabilir. Üst üriner sistem semptomları olmadan yalnızca alt üriner sistem semptomlarının varlığı, üst üriner sistem enfeksiyonunu elimine ettirmez.⁴⁷

İdrarda bakteri bulunmasına bakteriüri denir. Mesanede enfekte idrar olma olasılığı idrarda kantitatif kültür yöntemi ile bakteri sayımı yapılarak araştırılır. İdrarda anlamlı bakteriüri mililitrede 10^5 bakteri bulunmasını ifade eder. Hastada idrar yolu enfeksiyonuna ait hiçbir semptom yok iken idrarda anlamlı bakteriüri saptanmasına asemptomatik bakteriüri denir. Asemptomatik bakteriüri ürolojik girişim yapılacak hastalarda, gebelerde, böbrek nakli yapılmış olan hastalarda tedavi edilmelidir.⁴⁸

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları relaps veya reenfeksiyon şeklinde görülebilir. Tedaviye rağmen aynı mikroorganizmayla, tedaviden sonraki ilk iki haftada enfeksiyonun tekrar oluşmasına relaps; farklı bir mikroorganizmayla ya da aynı mikroorganizmanın farklı bir suşuyla tedaviden sonraki ilk altı ay içinde yeni bir enfeksiyon gelişmesine reenfeksiyon denir.^{44, 48}

İYE'ye bağılı olarak sepsis sendromu gelişimine ürosepsis denir. Tedaviden sonraki aylar veya yıllar boyunca aynı mikroorganizmanın persistant olması kronik idrar yolu enfeksiyonu anlamına gelir. Reenfeksiyon kronikleşme anlamına gelmez.⁴⁹

Bakterinin üriner sisteme invazyonu ve yayılması üç yolla mümkün olmaktadır. Bunlar asendan, hematogen ve lenfatik yoldur.

İdrar yolu enfeksiyonlarının %95'inden fazlası asendan yolla oluşur. Mesaneye sonda uygulaması İYE riskini arttırmaktadır. Üretra genelde bakterilerle kolonize durumdadır. Cinsel aktivite sırasında meydana gelen ürogenital masaj bakterilerin mesaneye ulaşımını kolaylaştırmaktadır. Spermisidler vajinada üropatojenlerin kolonizasyonunu artırır. Postmenapozal dönemde östrojen eksikliği vajinal flora değişimine ve koruyucu özellik gösteren laktobasillerin yerini üropatojenlerin almasına neden olmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla İYE'nin daha sık görülmesi asendan yolla yayılmanın önemini göstermektedir. Kadın üretrasının kısa olması, perianal ve vulvar bölgeye yakın olması nedeniyle kontaminasyona daha açıktır.⁴⁴

Hematogen ve lenfatik yollarla bulaş daha nadirdir. Bulaş mekanizmalarını anlamak için yapılan deneysel çalışmalarda hayvanlarda ureter ve böbrekler arasında lenfatik bağlantı olduğu, mesanede artan basınç nedeniyle böbreklere doğru lenfatik akım olabileceği belirtilmiştir.⁴⁹

2.1.7.2.2. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonları hastane kaynaklı olabilir. Nosokomial pnömonilerde %12-50 oranında etken *E. coli*'dir. Çoğu hasta 50 yaşın üzerindedir ve altta yatan kronik bir rahatsızlıkları vardır. *E. coli* ağız sekresyonlarının aspirasyonu ile, bakteriyemi sırasında solunum sistemine, akciğerlere ulaşır. Ampiyem gelişir. Kronik hastalığın varlığı sebebiyle tablo ağırdır.⁸

2.1.7.2.3. Neonatal Menenjit

K1 kapsül antijeni taşıyan *E. coli* suşları tarafından oluşturulur. *E. coli* suşlarının yaklaşık %75'i K1 antijenine sahiptirler. Bu serogrup ayrıca gebe kadınların ve yeni

doğmuş infantların gastrointestinal sistemlerinde sıklıkla bulunur. Ancak bu serogrubun yenidoğanlarda nasıl hastalık yaptığı anlaşılamamıştır. *E. coli* nadiren yaşlılarda da menenjit yapabilir. Ölüm oranı %40-80 arasındadır.^{8,13}

2.1.7.2.4. Septisemi

E. coli fırsatçı bir patojendir. Tipik olarak *E. coli* gibi Gram negatif çomaklara bağlı septisemiler, idrar yolu ya da gastrointestinal kanal kökenlidir. Yara enfeksiyonlarına, apendiks yırtılması sonucunda peritonitlere yol açabilir. Nosokomiyal gram negatif bakteri sepsislerine en sık yol açan etkindir. Endotoksik şok gelişmesi, istenmeyen bir tablodur. İmmün yetmezliği olan bireylerde ve primer enfeksiyonun abdomende ya da santral sinir sisteminde olduğu vakalarda *E. coli* septisemisinin mortalitesi yüksektir.^{8,13}

2.2. Antibiyotikler

2.2.1. Antimikrobiyal İlaçların Etki Güçleri

Antimikrobiyal ilaçlar bakteriyostatik ve bakterisid olarak sınıflandırılabilir. Bakteriyostatik ilaçlar bakterileri öldürmezler, onların gelişmesini ve üremesini engellerler. Sonrasında vücudun immün mekanizmaları bakteriyi etkisiz hale getirir. Bakterisid ilaçlar ise vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda bakteri hücrelerini doğrudan öldürürler. Ciddi hastalıklarda ve immün yetmezliği olan hastalarda bakterisid ilaçlar tercih edilmelidir. Bunun dışında klinik olarak bakterisid ya da bakteriyostatik etkili ilaçlar arasında belirgin farklılık yoktur.⁵⁰

Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeridir. MİK değeri 24 saat süren inkübasyon sonrası bakterinin büyümesini görünür derecede engelleyen en düşük antimikrobiyal ilaç konsantrasyonudur. Minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) değeri ise inkübasyon sonrası bakterilerin %99,9'dan fazlasını öldüren en düşük ilaç konsantrasyonudur. MBK değeri ilaçların bakterisid etkisinin bir göstergesidir. Bakterisid ilaçların MBK değerlerinden daha düşük konsantrasyonlarında MİK değeri de vardır. Yani bakterisid ilaçlar daha düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik etki de gösterirler. Bazen bir antibiyotik bir bakteri suşunda bakterisid etki gösterirken başka bir suşta bakteriyostatik etki gösterebilir.

Bakteriyostatik bir ilaç vücutta yüksek konsantrasyonda biriktiği bölgelerde bakterisid özellik gösterebilir. Makrolitler, tetrasiklinler, linkozamidler, sülfonamidler, amfenikoller, metronidazol, mikonazol bakteriyostatik etki gösterir. Penisilinler, monobaktamlar, sefalosporinler, karbapenemler, florokinolonlar, teikoplanin, rifamisin, beta laktamaz inhibitörleri (tazobaktam, sulbaktam, klavulanik asit) ve vankomisin bakterisid etki gösterir.^{50, 51}

Bir antimikrobiyal ilaca duyarlı olan mikroorganizmaların tümüne o ilacın spektrumu denir. Bir antimikrobiyal ilaç kendisine duyarlı olan mikroorganizmaların sayısının fazlalığına göre dar spektrumlu ya da geniş spektrumlu olabilir. Örneğin tüberküloz ilacı olan izoniazid *Mycobacterium tuberculosis* haricinde neredeyse hiçbir mikroorganizma üzerinde etkili olmaz. Tetrasiklinler, karbapenemler ve kloramfenikol ise birçok mikroorganizma üzerinde etkili olan antibiyotikler olduğundan geniş spektrumludur. İlaçların dağılımı ya da biriktikleri bölge spektrumu değiştirebilir. Örneğin yüksek konsantrasyonda idrar yollarında biriken ilaçlar spektrumunda olmayan bakterilere karşı idrar yollarında etki gösterebilir. Genelde net bir klinik endikasyon yoksa dar spektrumlu ilaçlar geniş spektrumlu ilaçlara tercih edilir.⁵⁰

2.2.2. Antimikrobiyal İlaçların Etki Mekanizmaları

Antimikrobiyal ilaçlar etki mekanizmalarına göre beş gruba ayrılırlar:

2.2.2.1. Bakteri Hücre Duvarının Sentezini İnhibe Edenler

Bakterilerde hücre duvarı sitoplazma membranının dış yüzeyinde bulunur. Bu grupta bulunan ilaçlar genelde bakterisid etki gösterirler. Yalnız bu antibiyotikler, bakterinin hücre duvarının sentezlenme aşamasında etki gösterdikleri için gelişimini tamamlamış bakterilere etki edemezler.^{50, 51}

Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler gibi önemli beta laktamların yanında basitrasin, sikloserin, vankomisin gibi ilaçlar da bu grupta yer alır.⁵⁰

2.2.2.2. Sitoplazma Membranının Geçirgenliğini Bozanlar

Bu grupta bulunan ilaçlar hücre membranının geçirgenliğini arttırıp amino asitler, nükleotidler gibi hücre için hayati önem taşıyan bileşiklerin dışarıya sızmasına yol açar. Bu olayın sonucunda güçlü bir bakterisid etki ortaya çıkar. Gelişimini tamamlamış bakteriler üzerinde de bakterisid etki gösterirler. Buna karşın, konakçı hücresi üzerinde de aynı etkiyi göstererek toksik etkiler ortaya çıkarır. Bu sebeple sistemik enfeksiyonlarda kullanımı oldukça azalmıştır. Bu grup günümüzde daha çok lokal olarak kullanılan preperatların içinde yer almaktadır. ^{50,51}

Polimiksin, nistatin, siklosporin A, amfoserin B, gramisidin, ketokonazol bu grupta bulunur. ^{50,51}

2.2.2.3. Ribozomlarda Protein Sentezini Bozanlar

Bu gruptaki ilaçlar ribozomların 30S ya da 50S alt birimleri üzerine bağlanıp farklı mekanizmalar aracılığıyla protein sentezinin bozulmasına sebep olur. Bu gruptaki ilaçların özelliği, memeli hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan 55S ribozomu aracılığıyla meydana gelen protein sentezini inhibe etmesidir. İlaçlar 55S ribozomunun protein sentezinde etkili olmasına rağmen 80S ribozomlardaki protein sentezine etkili değildir. Protein sentezini bozan ilaçlar, vankomisin hariç, bakteriyostatiktir. ⁵¹

Tetrasiklinler ve aminoglikozidler 30S alt ünitesine bağlanır. Eritromisin, klindamisin, linkomisin, klaritromisin, spiramisin, kloramfenikol, tiamfenikol, azitromisin 50S alt ünitesine bağlanır. ^{50,51}

2.2.2.4. Nükleik Asit Metabolizması Üzerinde Etki Edenler

Florokinolonlar topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek bakterinin ölümüne neden olur. Rifampisin RNA polimeraz enzimini inhibe ederek mRNA sentezini (transkripsiyon) önler. Mitomisinler ise DNA zincirinin moleküllerinin birbirinden ayrılmasını önleyerek DNA replikasyonunu durdurur. ^{50,51}

2.2.2.5. Bakteri metabolizması için gerekli maddelerin sentezini önleyenler

Bu grup ilaçlar folat metabolizması için gerekli enzimleri inhibe ederler. Uzun zamandır kullanılan bu ilaçlar günümüzde daha çok bakteriyostatik etki göstermektedir.

Sülfonamidler, trimetoprim, para-aminosalisilik asit (PAS) ve sülfonlar bu grup ilaçlar arasındadır.⁵¹

2.2.3. Bakteri Hücre Duvarının Sentezini İnhibe Edenler

2.2.3.1. Penisilinler

Penisilinler güçlü bakterisid etkili olmalarının yanında, seçicilikleri fazla olan yani toksisitesi düşük olan antibakteriyel ilaçlardır.⁵⁰ Penisilinler (ve sefalosporinler), peptidoglikan tabakanın sentezinin son basamağını katalize eden transpeptidazların inhibisyonunda rol oynar.⁵¹ Beta laktam halkalarına ek olarak yapılarında tiazolidin halkası ve bu tiazolidin halkasına bağlı 6-amino penisilanik asit (APA) bulunur. 6-APA'nın beta laktam halkasının, bakterilerin salgıladığı beta laktamaz enzimleri tarafından parçalanması penisiline direnç gelişmesinin en önemli sebebidir. Bu olay sonucu oluşan penisiloidik asit türevleri penisilin alerjisinin sorumlusudur. Gram pozitif bakteriler beta laktamazları hücre dışına salgırlar. Gram negatif bakterilerin salgıladığı beta laktamazlar ise yoğun olarak periplazmik aralıkta bulunur ve bu grup antibiyotikleri bu arada parçalar. Günümüzde yüzlerce farklı beta laktamaz enzimi tanımlanmıştır.⁵⁰

Bakteri sitoplazma membranı üzerinde beta laktam antibiyotiklerin hedefi olan penisilin bağlayan proteinler (PBP) bulunur. Beta laktamların inhibe ettiği enzim olan ve peptidoglikan sentezinden de sorumlu olan transpeptidaz bu PBP'lerdendir. Penisilinler ve diğer beta laktam ilaçlar bu etki mekanizması sonucunda güçlü bir bakterisid etki ortaya çıkarırlar. Fakat hücre duvarı yapımını tamamlamış bakteriler üzerinde etkili değildirler. Sadece çoğalma ve gelişme döneminde olan bakteriler üzerinde etkilidirler.⁵⁰

Birçok bakterinin (başta gram pozitif koklar) hücre duvarında otolizinler olarak adlandırılan ve hücre duvarını parçalayabilen litik enzimler bulunur. Penisilinler ve diğer

beta laktamların bakterisid etkinlik ortaya çıkartmalarına katkıda bulunan ikincil bir mekanizma da otolizinlerin etkinliğini arttırarak hücre duvarını parçalamalarıdır. ⁵⁰

Penisilinler dört gruba ayrılırlar; doğal penisilinler, beta laktamazlara dirençli penisilinler, aminopenisilinler, antipseudomonal penisilinler. ⁵¹

Doğal penisilinlerin başlıcaları penisilin G ve penisilin V'dir. Gram pozitif ve negatif koklar, gram pozitif basiller, anaeroblar ve spiroketler üzerinde etkindir. Enterekoklar ve beta laktamaz üreten bakteriler dirençlidir.

Beta laktamaza dirençli penisilinler; metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilindir. Bu grup antibiyotiklerin Gram negatif ve anaerob bakteriler üzerinde etkisi çok azdır. Sadece beta laktamaz salgılayan stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılır.

Aminopenisilinlerin Gram pozitif ve Gram negatif koklara etkinliği doğal penisilinlere yakındır. Amokksasilin ve ampisilin bu gruptadır. Bu grup ilaçlara direnç gelişimi çok fazladır, ancak beta laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonlarının yapılması önemlerini yeniden arttırmıştır.

Antipseudomonal penisilinler; karbenisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosirin, azlosilindir. Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob çok sayıda bakteri üzerinde etkilidir. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde etkili olduğundan antipseudomonal penisilinler olarak adlandırılırlar. Beta laktamaza dayanıklı olmadıklarından günümüzde genelde tek başlarına kullanılmazlar, beta laktamaz inhibitörleriyle kombine edilirler.

50, 51

Pnömonokok, streptokok enfeksiyonlarında ve meningokokal menenjit tedavisinde penisilinler kullanılır. Duyarlı anaerob enfeksiyonlarında kullanılabilirler. Gonokok ve stafilokok enfeksiyonlarıyla idrar yolu enfeksiyonunda penisilinlerin kullanımı gittikçe azalmaktadır. Penisilin G sifiliz, şarbon, tetanoz, gazlı gangren ve Lyme hastalığının tedavisinde çok önemli bir ilaçtır. *P.aeruginosa*, *Enterobacter* türleri vb. bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda pseudomonal penisilinler kullanılabilir. Streptokok enfeksiyonları, sifiliz ve kalp kapağı hastalığı olanlarda dental ve cerrahi girişimlerden önce profilaktik olarak uygulanabilir. ⁵⁰

Penisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklere direnç gelişmesi başlıca dört mekanizmayla olur:

1. Bakterilerin bu grup antibiyotiklerin beta laktam halkasını parçalayan beta laktamaz enzimi salgılaması. Beta laktamların bu enzimlerle parçalanmasıyla antibiyotiğin bakterisid etkinliği ortadan kalkar.
2. Hedef PBP'lerde modifikasyon oluşması. Metisiline dirençli stafilokoklar bu şekilde direnç gelişmesine örnektir.
3. Bakteri hücrelerinin içine ilacın girmesinin azalmasıyla direnç gelişebilir. Daha çok Gram negatiflerde görülür.
4. Eflüks pompası ile antibiyotiğin bakteri hücrelerinin dışına pompalanmasıyla direnç oluşabilir. Bu mekanizmayla direnç gelişimine daha çok Gram negatif bakterilerde rastlanır.⁵⁰

2.2.3.2. Sefalosporinler

Penisilinler gibi güçlü bakterisid ve yine onlara benzer şekilde toksisiteleri düşük ilaçlardır. Yapılarında beta laktam halkalarına ek olarak dihidrotyazinin halkası bulunur. Bu yapıya 7-amino sefalosporanik asit (7-APA) denir. Bu yapı penisilinlere göre sefalosporinlerin beta laktamaz enzimlerine daha dayanıklı olmasını sağlar. Birinci kuşak sefalosporinler esasen Gram pozitif koklara karşı etkilidir. Penisilinlere benzer şekilde hedef olarak Gram negatif basillere karşı genişletilmiş aktivitesi olan sefalosporinler sentezlenmiştir. Bu yeni sefalosporinler her kuşağın belirli Gram negatif basillere karşı kapsamının genişletilmesiyle ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci kuşak olarak sınıflandırılmıştır. Bunun yanında dördüncü ve beşinci kuşak sefalosporinler birçok Gram pozitif koka karşı da etkilidir.⁵¹

Birinci kuşak sefalosporinler Enterekok ve MRSA'lar dışında stafilokok ve streptokok gibi Gram pozitif koklar üzerinde etkilidir. Sefazolin ve sefaleksim bu gruba giren antibiyotiklerdendir.

İkinci kuşak sefalosporinler sefaklor, sefprozil, lorakarbef, sefuroksimaksetil, sefamandol, sefonisid, seforanid ve sefamisindir. Gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilere benzemekle beraber Gram negatif etkinlikleri arttırılmıştır.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerde *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* gibi enterik bakterilerde de etkilidir. Sefiksım, sefditoren pivoil, seftibuten, sefdinir, sefpodoksım proksetil,

seftazidim, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim, seftriakson, moksolaktam bu kuşaktaki sefalosporinlerdendir. Gram negatif etkinlik güçlüdür.

Dördüncü kuşak sefalosporinler Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterir. Sefepim ve sefpirom bu kuşaktan antibiyotiklerdir.

Beşinci kuşak sefalosporinler genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten enterik Gram negatif basillere ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkilidir. Seftarolin ve seftolozan bu kuşağın antibiyotikleridir.^{50, 51}

Sefalosporinler geniş bir mikroorganizma çeşidine karşı etki gösterir. Genellikle iyi tolere edilir ve penisilinlere göre çok daha az duyarlılık reaksiyonuna sebep olurlar. Yapıları benzemesine rağmen penisilin alerjisi olan birinin sefalosporinlere de duyarlı olma olasılığı yaklaşık %10'dur. Sefalosporinlerin çoğu Cephalosporium cinsi küflerin ürünüdür.^{50, 51}

2.2.3.3. Karbapenemler

Karbapenemler yapısal olarak sefalosporinlerden daha çok penisiline benzeyen sentetik ve beta laktam olan antibiyotiklerdir. Günümüzde kullanılan karbapenemler imipenem, meropenem, doripenem ve ertapenemdir. Beta laktam antibiyotikler arasında en geniş spektruma sahip olanlar burada yer alır. Beta laktamlara aşırı dayanıklı ilaçlardır. Gram pozitif koklar ve çok sayıda Gram negatif basilin yanında anaeroblar, Actinomyces ve Nokardia üzerinde de etkilidir. Ertapenem *P.aeruginosa* ve bazı Gram negatif basiller üzerinde diğerlerine göre daha az etkilidir. Bu grup ilaçlardan parenteral kullanılan ilaçlar arasından imipenem böbrekte bulunan bir enzim tarafınfan hızla inaktive edildiğinden, enzimin inhibitörü silastatin ile birlikte kullanılır. Duyarlı bakterilerin sebep olduğu diğer antibiyotiklere direnç gösteren aerob ve anaerob enfeksiyonlarında kullanılmaları uygundur. Beta laktamaz salgılayan Enterobacter enfeksiyonlarında özellikle etkilidir.⁵⁰

Karbapenemler çoğu durumda birçok antibiyotiğe dirençli bakteriler için son çare denilebilecek ilaçlardır.⁵¹ Yüksek dozda imipenem şiddetli bulantı ve kusma yapabilir, diğer karbapenemlerde bu etki daha az ortaya çıkar.⁵⁰

2.2.3.4. Monobaktamlar

Beta laktam antibiyotiklerin son grubu monolaktamlardır. Beta laktam halkası tek başınadır, başka bir halkayla kaynaşmamıştır. Bu grubun tek üyesi sentetik olan aztreonamdır. Ülkemizde artık kullanılmamaktadır. Parenteral kullanılır, beta laktamazlara dayanıklıdır. Daha çok *P.aeruginosa* ve Enterobakter türleri gibi Gram negatif balillere etki eden, spektrumu dar bir ilaçtır. Pahalı olması ve bu grup bakteriy enfeksiyonlarında etkili olan aminoglikozidlerin varlığı önemini azaltmıştır.⁵⁰

2.2.3.5. Beta laktamaz İnhibitörleri

Tek başlarına kullanıldığında çok etki göstermeyen ancak beta laktam grubu antibiyotiklerle çokça kombine edilen ilaçlardır. Sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam beta laktamaz inhibitörü ilaçlardır. Bu ilaçlar bakterilerin salgıladığı beta laktamaz enzimine bağlanır ve inaktive eder. Beta laktam direnci nedeniyle önemleri azalmaya başlamış birçok antibiyotik yeniden değer kazanıp etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en fazla yapılan penisilin/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu şunlardır:

- ampisilin / sulbaktam
- amoksisilin / klavulanik asit
- tikarsilin / klavulanik asit
- piperasilin / tazobaktam

En geniş spektrumlu olan kombinasyon piperasilin/tazobaktam kombinasyonudur.⁵⁰

2.2.3.6. Vankomisin

Glikopeptid yapısında olan ve bakterisid etki gösteren bir antibiyotiktir. Vankomisin transpeptidazın bağlanmasını bloke eden D-alanin-D-alanine bağlanarak beta laktamlardan farklı bir mekanizmayla peptidoglikan sentezini bozar. Beta laktamlar gibi üreme döneminde etkili bir ilaçtır. Gram pozitif koklar ve Clostridiumlar üzerinde belirgin etki gösterir. Vankomisine dirençli MRSA ve enterokokların arttığı bildirilmektedir. Sistemik enfeksiyonlarda intramuskuler yol ağrı yaptığı için intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. *Clostridium difficile*'ye bağlı enterokolit tedavisinde en etkili ilaçtır, bu durumda oral formu kullanılır.^{50,51}

Vankomisinin iyi bilinen yan etkisi kırmızı adam ya da kırmızı boyun sendromudur. Mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımıyla indüklenen yapıların deride kızarıklık yapması nedeniyle bu ismi almıştır. ^{50,51}

Telavansin, vankomisinin sentetik bir türevidir. Hem peptidoglikan sentezini inhibe eder hem de bakteri hücre membranını parçalar. Özellikle MRSA'nın sebep olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. ⁵¹ Teikoplanin tüm özellikleriyle vankomisine çok benzeyen bir diğer polipeptiddir. Vankomisinden farklı olarak intramuskuler yolla da uygulanabilir. ⁵⁰

2.2.3.7. Diğerleri

Daptomisin, etki spektrumu vankomisine benzeyen, vankomisine dirençli tablolarda kullanılmak üzere çıkarılmış bir polipeptiddir. Bakterilerin hücre mebranına bağlanarak bakterisid özellik gösterir. Sadece intravenöz yolla uygulanır. ^{50,51}

Fosfomisin, peptidoglikan sentezini erken basamakta inhibe eden, sentetik ve bakterisid özellik gösteren bir ilaçtır. İdrar yolu enfeksiyonları için önerilen bir antibiyotiktir. Oral ya da parenteral yolla kullanılabilir. ^{50,51}

Sikloserin, D-alaninin peptidoglikan içine katılmasını inhibe ederek duvar sentezini bozar. ^{50,51}

Basitrasin, hücre duvarı sentezini farklı bir mekanizmayla inhibe eder. Diğer antibiyotiklerle arasında çapraz direnç ilişkisi yoktur. ^{50,51}

2.2.4. Protein Sentezini İnhibe Edenler

Bu gruptaki ilaçlar insan protein sentezini önemli derecede engellemeden bakterinin protein sentezini inhibe ederler. Bu seçicilik insan ve bakterinin ribozomal proteinleri, RNA'ları ve bunlarla ilişkili enzimleri arasındaki farklılıktan ileri gelir. Bakteriler 50S ve 30S alt birimleri olan 70S ribozomlara sahiptirler. İnsanda ise 60S ve 40S alt birimleri olan 80S sahip ribozomlar bulunur. Bu grup protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Bununla birlikte bu etkiyi ortaya çıkaracak birbirinden farklı alt

mekanizmalar kullanırlar. Makrolidler, ketolidler, linezoid, tetrasiklinler, glisiklinler, fenikoller ve aminoglikozidler bu grup içinde bulunur.⁵¹

2.2.4.1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

2.2.4.1.1. Makrolidler ve Ketolidler

Makrolidler geniş etki spektrumuna sahip bir grup bakteriyostatik ilaçtır. Makrolid ismi büyük halka yapısından gelir. Penisilin alerjisi olanlarda eritromisin önemli bir alternatif olduğundan uzun yıllardır kullanılan grubun bilinen bir ilacıdır. Bu nedenle bu ilaçlara eritromisin grubu antibiyotikler de denir. Eritromisinin yarı sentetik türevleri olan klaritromisin ve azitromisin ise farklı üstünlüklerinden dolayı grubun sık kullanılan ilaçları durumuna gelmişlerdir. Yapısal olarak makrolidlere çok benzeyen ketolidlerin günümüzde tek kullanılan üyesi telitromisindir. Telitromisin eritromisinin yarı sentetik türevidir.^{50, 51}

Bu gruptaki antibakteriyel ilaçlar bakteri ribozomlarının 50S alt birimlerine geri dönüşlü olarak bağlanırlar. Bunun sonucunda translokasyonu inhibe ederler. Genel olarak bakteriyostatik bir etkileri olmasına karşın yüksek dozda kullanımında ve bazı streptokoklara karşı bakterisid etki gösterebilirler. Fenikoller ve linkozamidler makrolidlere yakın bölgelere bağlandıkları için birbirlerinin etkilerini antagonize ederler. Bunun yanında aralarında çapraz direnç ilişkisi vardır.^{50, 51}

Eritromisin, penisilin G'ye alternatif olduğu Gram pozitif koklar başta olmak üzere, Gram pozitif basiller, Gram negatif organizmalar, anaeroblar, spiroketler, mikoplazmalar ve klamidya üzerinde etkilidir. Klaritromisin Gram pozitif koklar, *H. pylori*, klamidya ve mikoplazma gibi atipik mikroorganizmalara karşı daha etkilidir. Rokositromisin, spiramisin ve diritromisin makrolidlerin diğer üyeleri kadar olmasa da kullanılırlar. Makrolid antibiyotikler oral yolla alınabilirler, topikal kullanımları da yaygındır. Ketolid olan telitromisinin spektrumu azitromisine benzer, fakat direnç geliştiğinde Gram pozitif kok enfeksiyonlarına karşı da etkilidir. Makrolidler lejyoner hastalığı, atipik pnömoni, difteri, boğmaca, tetanoz gibi hastalıklarda çokça başvurulan antibiyotiklerdir.⁵⁰

Makrolidlere direnç gelişimi başlıca dört mekanizmayla olur. Bunların ilki bakterilerin metilaz enzimi salgılaması sonucunda 50S alt birimine bağlanmanın azalmasıdır. İkinci olara Enterobakterilerin salgıladığı esteraz enzimi ile hidroliz gerçekleştirmeleridir. Üçüncü olarak eflüks pompası ile ilaç bakteri hücresi dışına pompalanarak direnç oluşabilir. Son olarak da bakteri hücresi içine ilacın girişinin azalması sonucu direnç gelişebilir.⁵⁰

2.2.4.1.2. Linkozamidler

Linkozamid grubunda iki ilaç vardır. Doğal olan linkomisin ve linkomisinin yarı sentetik türevi klindamisin. Günümüzde daha sık olarak kullanılan klindamisindir. Bunun nedeni klindamisinin üstün farmakokinetik özelliklerine dayanır. Daha güçlü etkinliğe göre görece daha az toksisitesi bulunur. Birçok ülkede terkedilmiş olan linkomisin ise Türkiye’de hala kullanılmaktadır. Linkozamidlerin etki mekanizmaları ve direnç geliştirme şekli makrolidler gibidir. Gram pozitif koklar, *Bacterioides fragilis* ve Clostridium gibi anaerob bakteriler üzerinde etki gösterirler. *B. fragilis*’e en etkili antibiyotiklerden biridir. Aynı zamanda Chlamydia, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* üzerine de etki ederler. Stafilokok ve streptokok kaynaklı yumuşak doku ve cilt enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonlarında kullanılabilir. Bakteriyel vajinoziste metronidazolün alternatifi olarak kullanılır. Karın içi ve pelvis içinde oluşan karma enfeksiyonların tedavisinde, Gram negatif aneroblara etkili olan bir ilaçla kombinlenerek kullanılabilir. Enterobacteriaceae üyelerine karşı etkisizdir. Pseudomonas ve Acinetobacter türleri linkozamide dirençlidirler.⁵⁰

2.2.4.1.3. Oksazolidinonlar

Linezoid bu gruba ait günümüzde kullanılan yeni, sentetik bir antibakteriyeldir. Duyarlı bakterilerde ribozomların 50S alt biriminde farklı bir bölgeye bağlanarak 70S ribozom oluşumunu erken basamaklarda inhibe eder. Özgün etki mekanizması sayesinde günümüzde direnç gelişimi azdır. Diğer antibiyotiklerle arasında çapraz direnç yoktur. Bu antibiyotik oral yolla alınabilir ya da intravenöz yolla uygulanabilir.^{50, 51} Linezoid vankomisine dirençli enterokoklar, penisiline dirençli pnömokok ve metilisine dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis* tedavisinde kullanılır. Pnömokoklara karşı bakterisidal, enterokok ve stafilakoklara karşı bakteriyostatik etki gösterir.^{50, 51}

2.2.4.1.4. Kloramfenikol

Fenikoller grubundan bir antibiyotik olan kloramfenikol geniş spektruma sahiptir. Kloramfenikol ribozomların 50S alt birimine bağlanıp peptidiltransferazın etkisini bloke ederek protein sentezini inhibe eder. Bu da yeni peptid bağlarının sentezlenmesini önler. Kloramfenikolün bu etkisi protein sentezini geçici olarak inhibe eder, yani etkisi geri dönüşümlüdür. Kloramfenikol insan hücrelerinin mitokondrisinde protein sentezini bir yere kadar inhibe eder, nedeni mitokondrilerin 50S alt birime sahip olmasıdır. Bu inhibisyon doza bağlı olarak kemik iliğinde toksisite nedeni olabilir. Kloramfenikol nitrobenzen çekirdeği olan bir moleküldür. Nitrobenzen de bir kemik iliği baskılayıcısıdır. Bu yüzden bu ilaçla ilgili bildirilen hematolojik problemle ilişkili olma olasılığı yüksektir. Kloramfenikolün en önemli yan etkisi iki şekilde gerçekleşen kemik iliği toksisitesidir. İlki daha çok uzun süreli yüksek doz alan hastalarda görülür. İlacın verilmesi durdurulduğunda geri döndürülebilen doza bağlı bir baskılanmadır. İkincisi ilaca karşı idiyosenkratik reaksiyon sonucu aplastik anemi oluşmasıdır. Doza bağımlı olmayan bu durum ilacın kesilmesinden haftalar sonra bile ortaya çıkabilir. Geri dönüşü de yoktur. Bu reaksiyon çok nadiren görülür.⁵¹ Kloramfenikolün spesifik bir toksisitesi de gri bebek sendromudur. Bebekte böbrekten atılım yetersiz olduğundan ilaç birikir, cildi gri renk alır, kusma ve şok meydana gelir. Hematolojik toksisitesi nedeniyle kloramfenikolün kullanımı azalmıştır. Sadece yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda ya da lokal olarak kullanılması önerilmektedir.⁵⁰ Fenikoller *Salmonella typhi* gibi organizmalara bakteriyostatik etki gösterirken *H. influenzae* pnömokoklar ve meningokoklarda bakterisid etki gösterirler.^{50, 51}

Kloramfenikollere direnç genelde üç mekanizmayla gelişir. İlki asetiltransferaz enziminin salgılanması sonucunda ilacın inaktive olmasıdır. En önemli direnç mekanizması budur. İkincisi ribozom duyarlılığının azalması ve son olarak da ilacın bakteri hücrelerinin içine girişinin azalması yoluyla bakteri direnç geliştirebilir.⁵⁰

2.2.4.1.5. Streptograminler

Streptograminler uzayan peptid zincirinin ribozomların 50S alt biriminden erken ayrılmasına sebep olur. Streptomisinlerin etki şekli ve yapısı protein sentezini inhibe eden tüm ilaçlardan farklı olduğu için aralarında çapraz direnç bulunmaz.^{50, 51}

Streptococcus pyogenes, metisiline dirençli *S. Aureus* (MRSA), metisiline dirençli *S. epidermidis*, penisiline dirençli *S.pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanımı onaylanmıştır. Kinupristin ve dalfopristinden oluşan iki streptogramin kombinasyonu vankomisine dirençli *Enterecoccus faecinum*'un yol açtığı kan dolaşım enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.²⁷

2.2.4.2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

2.2.4.2.1. Aminoglikozidler

Gentamisin, amikasin, tobramisin, kanamisin, netilmisin, streptomisin, neomisin bu gruba giren antibiyotiklerdir. Aminoglokozidler birçok Gram negatif aerob basile karşı bakterisid etkinlik gösteren bir ilaçtır. Aminoglikozidler Gram negatif bakterilerin dış duvarındaki porin kanallarından geçerek girerler. Porinden geçen Gram negatif bakteriler daha sonrasında, aynı zamanda Gram pozitif bakteriler de, sitoplazma membranından aktif taşıma sistemiyle geçerler. Bu aşamada enerji gerektiğinden anaerob ortamlarda aminoglikozidler etkisizdir. Hücrenin içine giren aminoglikozidler 30S ribozomal bölgesine geri dönüşsüz olarak bağlanırlar. Bu şekilde hem başlatma kompleksinin inhibisyonuna neden olurlar hem de mRNA'nın yanlış okunması nedeniyle yanlış proteinlerin oluşmasını sağlar ya da protein sentezini erken sona erdirirler. Bunun sonucunda da membran hasarı olur ve bakteri ölür. Bu etkiler protein sentezini inhibe eden diğer gruplardan farklı bir şekilde aminoglikozidlerin bakterisid etki oluşturmalarına neden olurlar.^{50, 51}

Aminoglikozitlere direnç gelişimi genelde dört yolla olur. İlki ve aminoglikozidler için en önemlisi bakterinin salgıladığı enzimler tarafından inaktive edilmesidir. Her enzimin etki ettiği aminoglikozid sayısı farklı olduğundan aralarında tam olarak bir çapraz dirençten söz edilemez. İkinci direnç mekanizması olarak bakterinin ribozom duyarlılığının azalması gösterilebilir. Üçüncü antimikrobiyal direnç ise bakteri hücrenin içine ilaç girişinin azalmasıyla meydana gelir. Son olarak eflüks pompasıyla antibiyotik hücre dışına atılabilir.⁵⁰

Duyarlı Gram negatif bakterilerin (*P.aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri gibi) neden olduğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında aminoglikozidler kullanılır. Bunun yanında aminoglikozitler osteomyelit, otit, yanık, bruselloz, tularemi ve veba tedavisinde de kullanılır.

Gentamisin genelde grubun daha etkili olan üyesidir. Amikasin ise spektrumu geniş olduğundan dirençli durumlarda tercih edilen bir aminoglikoziddir. Veba, tüberküloz ve brusellozda streptomisin kullanılır.⁵⁰

Aminoglikozidlerin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Gastorintestinal sistemde emilimleri azdır ve oral olarak verilemezler. Böbrekte ve kranial sinirin işitme ve denge bölümünde toksik etki yapar. Toksisiteden kaçınmak için takip edilerek kullanılmalıdır. Bakteri hücresi içine taşınmaları için enerji gerektiğinden anaeroblara karşı etkileri yoktur.⁵¹

2.2.4.2.2. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, klamidya, riketsiya ve mikoplazmaya karşı bakteriyostatik etki gösterir. Tetrasiklinler bakterilerin 30S ribozomal alt ünitesine bağlanırlar. Bu yolla tRNA'nın akseptör bölgeye bağlanmasını engelleyerek protein sentesini inhibe ederler. Tertasikline duyarlı olan hücrelerin dış duvarındaki porin kanallarından pasif difüzyonla, sitoplazma membranından ise membrandaki kendilerine has aktif taşıma mekanizmasıyla hücre içine girerler. Tetrasiklinler oral ya da parenteral yolla kullanılabilirler. Bunun yanında lokal olarak kullanımları da çok yaygındır. Sistemik enfeksiyonlar için daha çok doksisklin ardından da tetrasiklin tercih edilir. Oksitetrasiklin ve tetrasiklin ülkemizde cilt ve göz enfeksiyonları için yapılmış lokal preparatlarda kullanılır.^{50, 51}

Enzimatik inaktivasyon ve ribozom koruyucu proteinlerin oluşmasıyla bakteriler tetrasikline direnç özelliği kazanabilirler. Eflüks pompası ile antibiyotiğin hücre dışına pompalanması da bir diğer direnç oluşum nedenidir. Direnç mekanizmaları arasında en önemlisi bakterinin hücre içine girişini sağlayan aktif taşıma sisteminde meydana gelen bozulmadır. Direnç gelişimi yavaş gelişir ve çok aşamalıdır. Bu durum yıllar içinde bu grup ilaçların öneminin azalmasına neden olmuştur. Grup içinde çapraz direnç sıkça görülür.⁵⁰

Genel olarak tetrasiklinlerin toksisiteleri düşük olmasına rağmen bazı önemli yan etkileri vardır. Birincisi diyare ve ilaca dirençli mantar ve bakterilerin çokça üremesine yol açarak normal bağırsak florasının baskılanmasıdır. İkincisi vajen florasının üyeleri olan laktobasillerin baskılanmasıyla pH derecesinin artması, bunun sonucunda da *Candida albicans* üremesine yol açması ve vajinite sebep olmasıdır. Üçüncüsü gelişmekte olan dişlerde ilaç birikmesiyle çocuklarda dişlerin kahverengi olmasıdır. Tetrasiklinler güçlü kalsiyum şelatörüdür. Bu nedenlerden dolayı bu grup ilaçlar 8 yaşından küçük çocuklar ile gebelerde kontrendikedir. Fotosensitivite de tetrasiklin tedavilerinde görülebilecek yan etkilerdendir. Bu grup antibiyotikler demir bağladıklarından, tedavi sırasında içinde demir bulunan vitamin ve ürünler alınmamalıdır.⁵¹

Tigesiklin, glisiklin grubuna ait bir antibiyotik olup aynı etki mekanizmasına sahiptirler. Aynı zamanda yapıları ve yan etkileri de tetrasiklinlere benzer. Bu antibiyotik geniş spektruma sahiptir ve tetrasiklinlere direnç geliştiren bakterilerde etkili olduğu kabul edilir. Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *S.aureus*, vankomisine dirençli enterokoklar, grup A ve grup B streptokoklar, *Bacteroides fragilis* ve *E. coli*'nin sebep olduğu deri enfeksiyonu tedavisinde kullanılır. Çeşitli anaerob ve fakültatif anaerob bakteri enfeksiyonlarında da tigesiklin kullanılır.^{50,51}

2.2.4.2.3. Nitrofurantoin

Karbonhidrat metabolizması ve diğer metabolik yollarda görevli bazı bakteriyel enzimleri inhibe eder. Bu ilacın birçok yol üzerinde etkili olması direnç gelişimini güçleştirir. Olağan dozda bakterisid etki gösteren bir ilaçtır. Asidik idrarda etkinliği artar. *E. coli* ve *Staphylococcus saprophyticus* haricinde diğer idrar yolu enfeksiyonları üzerinde etkisi düşüktür. Akut idrar yolu enfeksiyonlarında, kronik idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır. Ayrıca prostatektomi sonrası nüksün önlenmesi için de kullanılır.⁵⁰

2.2.5. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler

2.2.5.1.1. Öncül Molekül Sentezini İnhibe Edenler

2.2.5.1.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler *E. coli*'nin neden olduğu ürünler sistem enfeksiyonlarında tercih edilen ilaçlardır. Sülfonamidler sülfanilamid türevleridir ve para aminobenzoik asit (PABA) ile benzerlik gösterir. Penisilinden önce kullanıma girmiştir, ana bileşik olan sülfanilamid 1935 yılında kullanılmaya başlayan ve klinik olarak etkili ilk antimikrobiyal ajandır. Bu ilaçlar yıllar boyunca kullanılmış olduğu için sıklıkla direnç gelişmiştir. Günümüzde sistemik enfeksiyonlarda özel kullanım yerleri olan sınırlı sayıdaki sülfonamidler tedavide kullanılmaktadır. Sülfonamidler az gelişmiş ülkelerde tercih edilebilecek ucuz, seçiciliği fazla ve kombine olarak kullanılabilen ilaçlardır. Trimetoprim-sülfametoksazol (ko-trimoksazol) kombinasyonları bu ilaçların kullanımını yeniden arttırmıştır.^{50, 51}

Sülfonamidler nükleik asit öncüllerinden adenin, guanin ve timin sentezinde metil verici olan tetrahidrofolik asidin sentezini bloke eder. Bu ilaçlar p-aminobenzoik asidin (PABA) yapısal olarak türevidir. PABA tetrahidrofolik asidin öncüsü olan dihidropretoik asidin yapımında etkili olan bileşikle birleşerek farklı enzimlerin etkisi sonucunda tetrahidrofolik asidin oluşmasını sağlar. Bu ilaçlar dihidropteroat sentetaz enziminin aktif bölgesine yapışmak için PABA ile yarışa girerler. Anlatılan yolak içinde sülfonamidler dihidropteroat sentetaz enzimini, benzer bir şekilde trimetopirim de dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Bu iki ilacın ko-trimoksazol adı verilen birlikte kullanımı ile her iki enzimin birlikte kullanılarak etki etmesi sonucu sinerjik etki meydana gelir. Bu sinerjizmaya ardışık blok sinerjizması denir. Sülfonamidler tek başlarına kullanıldıklarında bakteriyostatik etki gösterirken, trimetopirim ile kombine edildilmesiyle oluşturulan ko-trimoksazol genel olarak bakterisid etki gösterir. Trimetopirim ile birlikte kullanılması için sülfometoksazolün seçilmesi eliminasyon yarı ömürlerinin yakın olmasından kaynaklanır.^{50, 51}

Sülfonamidlerin bakteri üzerinde seçici etkisinin olmasının temelinde, folik asiti bir dizi mekanizmayla kendilerinin üretme gerekliliği yatar. İnsan hücresi folik asiti hücre içine

dışarıdan alabilirken bakterilerin çoğu nükleik asit yapımında kullanmak üzere folik asiti kendileri üretirler. İnsan hücrelerinde sentez için gerekli enzimler olmadığı için besin maddeleri yoluyla alınan hazır folik asite ihtiyaç duyar. Dolayısıyla insanlarda, sülfonamidlerin etki basamaklarının karşılığı olmadığından bu grup ilaçlar insan nükleik asit sentezine zarar vermezler. Dışarıdan hazır folik asit alan bakteriler de sülfonamidlere karşı dirençlidir.^{50,51}

Sülfametoksazol, sülfizoksazol, sülfadiazin, sülfadoksin, sülfasalazin, sülfasetamid, gümüş sülfadiazin sülfonamid grubuna ait ilaçlardır. Sülfametoksazol trimetoprim ile kombine edilerek kullanılır. Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonunda, nokardiyozis ve bazı diğer enfeksiyonlarda kullanılabilir. Sülfadiazin de nokardiyozis tedavisinde ve primetamin ile kombine olarak toksoplazmozis tedavisinde kullanılır. Sülfadoksin bir depo sülfonamididir ve dirençli *Plasmodium falciparum* sıtmasında kullanılabilir. Sülfasalazin ise grubun diğer üyeleri gibi gastrointestinal kanaldan emilmez, lokal bir etkiyle ülseratif kolit ve diğer inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ayrıca romatoid artrit tedavisinde kullanılabilir. Sülfasetamid bazı göz enfeksiyonlarında topikal olarak kullanılırken, gümüş sülfadiazin yanık tedavisinde kullanılır.^{50,51}

Sülfonamidlere direnç birkaç mekanizmayla gerçekleşebilir. En önemli direnç yolu bakterinin daha fazla PABA oluşturmasıdır. PABA yerine geçecek olan sülfonamidlerin bağlanma yarışına girmesi ile etkileri azalabilir. Bakteri folik asit sentezlemek için farklı bir yolak oluşturabilir ya da yolakta etki ettikleri enzimlere afinitesi azalabilir. Bunların dışında bakteri hücresi içine ilaç girişi azalabilir ya da eflüks pompası ile ilaç bakteri dışına pompalanabilir.^{50,51}

Sülfonamidler ucuzdur ve sebep oldukları yan etkiler sık değildir. İlaça bağlı ateş, deride döküntüler, fotosensitivite, kemik iliği baskılanması meydana gelebilir.⁵⁰

2.2.5.1.2. Trimetoprim

Trimetoprim tetrahidrofolik asit üretimi için gerekli dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Trimetoprim çok sık olarak sülfametoksazol ile birlikte kullanılır. Her iki antibiyotik de tetrahidrofolat sentezini engellemek üzere aynı yolakta yer alırlar. Fakat etki ettikleri bölgeler farklıdır. Kombine olarak kullanılmaları bir ilaca dirençli olan

bakteri mutantlarının, diğere ilacı inhibe etmesini engeller. Aynı zamanda birlikte kullanımları sinerjetik etki yaratır. Bu kombinasyon idrar yolu enfeksiyonlarında, şigeloz tedavisinde kullanılır. Granülositopenik hastalarda fırsatçı enfeksiyonları önlemek için profilaksi amacıyla kullanılır.⁵¹

2.2.5.2. DNA Sentezini İnhibe Edenler

2.2.5.2.1. Florokinolonlar

Nalidiksik asit, sinoksasin ve diğere bazı kinolonlar uzun zamandır kullanılmış ancak günümüzde direnç gelişmesi sebebiyle tercih edilmeyen ilaçlardır. Florokinolonlar ise nalidiksik asidin florinli analogları olan geniş spektrumlu ve sentetik antibiyotiklerdir. Florokinolonlar bakteride topoizomeraz enzimini inhibe ederek bakteri DNA sentezini engellerler. Bakterisidal etkinlik gösterirler. Gram pozitif bakterilerde topoizomeraz IV, gram negatiflerde topoizomeraz II (DNA giraz) enzimleri üzerine olan etkileri daha fazladır. DNA giraz inhibisyonu DNA'nın negatif süpersarmal hal almasını engelleyerek DNA'yı zedeler. Topoizomeraz IV inhibisyonu, DNA'nın yeni hücrelere ayrılmasını önler. Her durumda DNA zedelenir, replikasyonu, transkripsiyonu, sentezi bozulur ve bakterisid etkinlik ortaya çıkar. İdrar yolu enfeksiyonlarına karşı siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, tercih edilebilirken moksifloksasin tercih edilmez.^{50,51}

Florokinolonlar kuşaklara ayrılır. Nalidiksik asit 1. kuşak florokinolonlardır. Gram negatif basiller üzerinde etkilidir, Pseudomonas üzerinde etkisi yoktur. 1.kuşak florokinolonlar direnç gelişimi sebebiyle günümüzde çok az kullanılır. Siprofloksasin, norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin 2. kuşak sefalosporinlerdir. Pseudomonas dahil Gram negatif basiller üzerinde etkilidir.^{50,51}

Bunun yanında Gram pozitif bakterilere karşı da etkilidir. Siprofloksasin spektrumunda bulunan bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda yüksek etki gücüne sahip bir antibiyotiktir. Anaeroblara ve Gram pozitif koklara karşı etkinliği azdır. Levofloksasin ve moksifloksasin 3. kuşak florokinolonlardır ve spektrumları 2. kuşak ile benzerlik gösterir. Levofloksasin, ofloksasin izomeridir ve klinikte büyük ölçüde onun yerini almıştır. Levofloksasin de moksifloksasin de respiratuvar kinolonlardır. Moksifloksasin

etkisini anaeroblar üzerinde gösterir. Gatifloksasin 4. kuşak florokinolonlardandır ve ülkemizde oftalmik preparatlarda kullanılmaktadır. 4. kuşağın da spektrumu 3. kuşağa benzer fakat Gram pozitif koklara, anaeroblara ve klamidya başta olmak üzere atipik mikroorganizmalara karşı daha etkilidirler.^{50,51}

Florokinolonlara karşı direnç birkaç şekilde olabilir. Porinlerden geçişin azalması ile antibiyotik hücre içine giremeyebilir. Topoizomeraz II ve topoizomeraz IV genlerinde mutasyon olması durumunda enzime afinite azalabilir. Eflüks pompasıyla ilaç hücre dışına atılabilir.^{50,51}

Deney hayvanlarında kondrotoksik etki potansiyellerinin olduğunun görülmesi nedeniyle hamilelerde ve 18 yaş altı çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemiştir. Bulantı, kusma, diyare gibi etkiler sık görülebilir.⁵⁰

2.2.5.3. mRNA Sentezini İnhibe Edenler

Bu gruptan rifampin öncelikle tüberkülozun tedavisinde diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır. Çoğalma hızı ve yerleşim yeri farketmeksizin mikobakteriler üzerinde bakterisid etki gösterir. Bakteride DNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek RNA transkripsiyonunu bozar. Enzimde bir mutasyon olması durumunda ilaca direnç gelişebilir. Bu durumdan dolayı tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılmaz. Rifampisin, insan hücresindeki RNA polimerazı etkilemeden bakteriyel RNA polimeraz üzerinde etki gösterir.^{50,51}

Oral yolla alındığında absorpsiyonu iyidir ve vücudun tamamına kolay dağılır. Rifampin kırmızıdır. Bu ilacı kullanan hastaların ter, idrar ve gözyaşını turuncu renge döndürür fakat vücuda zararı yoktur. Bazı enterik bakteriler, gram negatif ve pozitif koklar ve klamidyalarda üzerinde çok etkilidir. Brusella ve lejyoner hastalığının tedavisinde kullanılabilir.^{50,51}

Staphilococcus aureus ve *S. epidermidis* üzerinde çok etkilidir ve ciddi stafilokok enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılır. *H. Influenzae*'nin sebep olduğu menenjitli hastalarda yakın olma durumlarında profilaksi amacıyla kullanılır.⁵¹

Rifabutin ve rifapentin de rifampisinden türetilen rifampisin grubu ilaçlardır. *Mycobacterium avium* complex (MAC) enfeksiyonlarında ve rifampisine dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılır. Etki mekanizması rifampisine benzer ve aralarında çapraz direnç ilişkisi vardır.⁵⁰

2.2.6. Hücre Membran Fonksiyonlarında Değişiklik Yapanlar

Bakterilerin ve insan hücrelerinin hücre zarı yapısı ve kimyasal özellikleri birbirine benzediği için sadece bakteri hücre membranını seçerek orada toksik etki gösterebilecek antibiyotik üretimi zordur.⁵¹ Bu nedenle hücre zarına etki eden az sayıda bileşik bulunur. Polimiksinler bu gruba giren bir antibiyotik ailesidir. Bu aile üyeleri peptidoglikan sentezinin erken basamaklarında etki gösterirler, bu sayede sitoplazma zarının geçirgenliğini bozar ve bakteri için gerekli yapıtaşlarının hücre dışına gitmesine neden olurlar. Bu yolla bakterisid etki gösterirler. Klinik olarak en çok kullanılanları polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'dir. Gram negatif basiller üzerinde etki gösterirler. Böbrek ve sinir hücreleri üzerinde toksik etki gösterebildiklerinden günümüzde bölgesel kullanımları yaygındır.^{50,51}

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları etik kurulundan 2018/85 numaralı sayı ile etik kurul izni alınmıştır. Çalışmamızda 1 Ocak 2016- 31 Aralık 2016 yılları arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına servis ve polikliniklerden gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* kökenleri retrospektif olarak incelenmiştir. İncelenen örneklerin 1175'i kadın, 419'u erkek hastalara ait olduğu saptanmıştır. İdrar kültüründe üreme görülen 1594 hastadan 453'ünün 0-18 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen idrar örnekleri; standart öze ile %5 kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek, normal atmosfer koşullarında, 37°C'de, 18-24 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda $\geq 10^4$ cfu/ml üreme gösteren koloniler Vitek 2 otomatize sistem ve klasik yöntemlerle identifiye edilmiştir. İzolatların imipenem (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), amikasin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), nitrofurantoin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), fosfomisin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), ertapenem (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), sefoksitin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), piperasilin/tazobaktam (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), gentamisin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), tobramisin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), sefepim (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), levofloksasin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), siprofloksasin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), sefotaksim (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), sefuroksim (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), trimetoprim/sulfametoksazol (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), amoksisilin/klavulanik asit (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), piperasilin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye), ampisilin (Bioanalyse, 30 µg, Türkiye) duyarlılıkları, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve VİTEK 2 (Biomerieux, Fransa) otomatize sistem ile değerlendirilmiştir.

3.1. Kullanılan Besiyerleri

3.1.1.Kanlı Agar Besiyeri

Toz halindeki hazır besiyeri karışımından 40 gr alınarak tartılıp 1000 ml distile suda eritildi ve pH 7.4 ayarlandı. 121°C'de 15 dakika sterilize edildi. Isısı yaklaşık 45°C'ye

düşürüldükten sonra 70 ml kan eklenerek steril petrilere 30- 35 ml hacminde döküldü. Soğutulduktan sonra 37°C'deki etüvde bekletildi. ^{52, 54}

3.1.2. Eosin Methylene Blue Agar (EMB Agar) Besiyeri

Toz halindeki besiyeri karışımından 37.5 gr alınarak tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak eritildi ve pH 7.4'e ayarlandı. Ardından 121 °C'de otoklavda steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri 30- 45 °C'ye soğutulduktan sonra 90 mm çapındaki petrilere 30–35 ml hacminde döküldü. Petrilerdeki besiyerleri dondurulduktan sonra 37 °C sıcaklıktaki etüvde bekletildi. ^{52, 54}

3.1.3. Mueller Hinton Agar Besiyeri

Hazır besiyeri karışımından 38 gr alınarak tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH 7.4'e ayarlandı. Ardından 121 °C'de otoklavda 15 dk steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri 35–45 °C' ye soğutulduktan sonra 90 mm çapındaki petrilere 30–35 ml hacminde döküldü. Petrilerdeki besiyerleri dondurulduktan sonra 37 °C sıcaklıkta etüvde bekletildi. ^{52, 54}

3.1.4. Triple Sugar Iron (TSI) Agar

Hazır besiyeri karışımından 65 gr alınıp tartılarak 1000 ml distile suda ısıtılıp erimesi sağlandı ve pH 7,4'e ayarlandı. Ardından tüplere 3,5–4,5 ml hacimde besi yeri eklenerek 121 °C' de otoklavda 15 dk steril edildi. Otoklavdan çıktıktan sonra yarı yatık donduruldu. ^{52, 54}

3.1.5. Simmons Citrate Agar

Hazır besi yeri karışımından 23 g alınarak tartılıp 1000 ml distile suda ısıtılarak erimesi sağlandı ve pH7,4'e ayarlandı. Ardından tüplere 3,5–4,5 ml besi yeri döküldü. 121°C'de otoklavda 15 dk steril edildi. Otoklavdan çıktıktan sonra yarı yatık donduruldu. ⁵²

3.1.6. SIM Medium İndol Besiyeri

Hazır besi yerinden 36 gr alınarak 1000 ml distile suda ısıtılıp eritildi ve pH 7.3'e ayarlandı. Ardından tüplere 2-3'er ml dağıtılarak 121 °C' de otoklavda steril edildi.⁵²

3.1.7. Üre Agar Christensen

Hazır besi yeri karışımından 21 gr alınarak 1000 ml distile suda eritilip 121°C'de 15 dk sterilize edildi. Üzerine üre karışımı eklendikten sonra yaklaşık 50°C'ye soğutuldu. Steril cam tüplere 3.5-4.5 ml kadar dağıtıldı. Yarı yatık halde donduruldu.^{52, 54}

3.2. VITEK 2 Otomatize Sistem

Bakterilerin tiplendirmesinde klasik yöntemlerin dışında VITEK 2 Compact otomatize sistem (Biomerieux, Fransa) kullanıldı. VITEK 2 cihazı hem mikrobiyal tanımlama, hem de antimikrobiyal duyarlılık testleri yapabilen kapsamlı bir sistemdir. Gram negatif bakteri, Gram pozitif bakteri, maya ya da antibiyogramlar için ayrı kartlar bulunur. Mikroorganizma için gerekli olan kaset seçilir. İnokulum uygun kartın içine yerleştirilir. İnkübasyon ve okunma sistem tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir.⁵³

3.3. Kullanılan Testler

3.3.1. İndol Testi

İndol testi; bakterilerin, bir aminoasit olan triptofanı ayrıştırarak indol meydana getirebilme yeteneğini belirlemek için kullanılır. İncelenecek olan bakteri daha önceden hazırlanmış olan indol besiyerine ekilip 18-24 saat 35 °C' de inkübe edildi. Ardından kovaks ayırıcı tüp kenarından akıtılarak besi yeri üzerinde kısa süre içerisinde tabakalandırılmış parlak kırmızı bir halka oluşturan bakteriler indol pozitif kabul edildi.^{52, 54}

3.3.2. Metil Kırmızısı Testi

Metil kırmızısı testi, besiyerinde bakterilerin glukozu fermente edip organik asit oluşturarak besiyerinin pH'ını 4.4'ün altına düşürmesine dayanır. İncelenecek bakteri kolonisinden öze ile alınarak besiyerine ekildi. 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 4-5 damla metil kırmızısı ayracı damlatıldı ve karıştırıldı. Besiyerinde kırmızı renk oluşması pozitif sonucu, sarı renk de negatif sonucu gösterir. *E. coli*'de kırmızı renk oluşumu görülür.^{52, 54}

3.3.3. Voges –Proskauer (VP) Testi

Bazı bakterilerin glukozu parçalayarak oluşturduğu ürünler potasyum hidroksit (KOH) ile reaksiyona girip kırmızı renk verirler. Kırmızı renk oluşumu testin pozitif olduğunu, sarı renk de negatif olduğunu gösterir. *E. coli*'de test negatif çıkmaktadır. İncelenecek bakteri kolonisinden öze ile alınarak besiyerine ekildi. 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Ardından 1ml % 40'lık KOH, daha sonra 3 ml %5'lik alfa naftol ilave edildi ve karıştırıldı. Kuvvetli çalkalanıp birkaç dakika beklendikten sonra kırmızı renk oluşumu pozitif demektir. *E. coli* test sonucu negatiftir.^{52, 54} (sarımsı bir renk gözlenmiştir)

3.3.4. Sitrat Testi

Sitratı tek karbon kaynağı olarak kullanan bakterilerin ayırımında yararlanan bir testtir. Sitrat besiyerine saf kültürden ekim yapıp 35 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda besiyerinin rengini maviye dönüştüren bakteriler sitrat pozitif kabul edilirken, renk değişimi gözlenmeyen tüplerdeki bakteriler sitrat negatif kabul edildi. *E. coli*'de renk değişimi gözlenmedi.⁵²

3.3.5. Üre Testi

Bakteride üreyi hidrolize eden üreaz enzimini belirlemek amacıyla yapılan testtir. Tekniğine uygun olarak besiyerine ekim yapıp bir gün süre ile inkübe edilir. Renk değişimine bakılır. Renk değişmiyorsa negatif, kırmızı renk oluşuyor ise pozitif reaksiyon anlaşılır. *E. coli*'de üre testi negatiftir.⁵²

3.3.5. Disk Difüzyon Testi

0.5 Mc Farland eşeline göre hazırlanan bakteri süspansiyonu Müller Hilton agar besiyerine steril eküvyon ile yayıldı. Antibiyotik emdirilmiş diskler, arasında en az 24 mm olacak şekilde 150 mm çapındaki plaklara en fazla 12 adet olacak biçimde yerleştirildi. Hazırlanan plaklar 35-37°C etüvde 18 ila 24 saat arasında inkübe edildi. Bu süre sonucunda disk çevresinde bakterinin üremediği dairesel inhibisyon alanının çapı ölçülerek antibiyotiklerin bakteriye duyarlılık ya da dirençlilik durumları belirlendi.⁵²

3.4. *Escherichia coli*'nin Adlandırılması

İdrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ve EMB agara ekildi. Koyun kanlı agarda hafif nemli görünümlü 1-2 mm çapında gri koloniler ve EMB agarda ise yeşil metalik refle veren koloniler belirlendi. Oksidaz ve katalaz testleri yapıldı. Oksidaz testinde kurutma kağıdına oksidaz damlatıp test edeceğimiz bakteri örneğinden sürüldü, örneğin renk verip vermemesi incelendi. Bakteri mavi-mor renk alıyorsa pozitif, renksiz kalıyorsa negatif sonuç vermiş demektir. *E. coli* oksidaz negatiftir. Katalaz testinde lam üzerine hidrojen peroksit damlatıldı. Su ve oksijen oluşturan örnekler baloncuk meydana getirir. *E. coli* katalaz pozitif olduğundan baloncuk çıkışı görüldü. Bakteri TSI besiyerinde glikoz ve laktoz pozitif sonuç verir. *E. coli* bu şekerleri kullandığından dolayı besiyerinin sarı renk alıp almadığı incelendi ve sarı renk alanlar kaydedildi. *E. coli* koliform grubu bakterilerin identifikasyonunda kullanılan IMVIC testinde (++--) sonuç verir.¹³ İndol besiyerinde inkübasyondan sonra kovaks ayracı eklendiğinde üzerinde parlak kırmızı bir halka oluşur. Besiyerine ekilip inkübe edilen örneklere metil kırmızısı eklenip çalkalanınca kırmızı renk oluyorsa sonuç pozitif, sarı renk oluşuyor ise negatiftir. *E. coli*'de pozitif sonuç görüldü. VP testinde inkübe edilen bakteriye önce potasyum hidroksit ardından alfa naftol eklendi ve karıştırıldı. *E. coli*'de sarımsı renk oluşumu gözlemlendiğinden sonuç negatif olarak değerlendirildi. Sitrat besiyerine ekimi yapıp inkübe edilen bakterilerde renk değişimi gözlenmedi, sitrat negatif bulundu. Vitek2 cihazıyla identifikasyon yapılırken mikroorganizma için gerekli olan kaset seçildi. İnokulum uygun kartın içine yerleştirildi. İnkübasyon ve okunma sistem tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi. Bu veriler ışığında *E. coli* identifikasyonu yapıldı.⁵⁴

4. BULGULAR

Düzce Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihi arasında gelen hasta numunelerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. Buna göre hastaların %73.71’inin kadın % 26.29’unun erkek olduğu görülmüştür.

Tablo-1 Cinsiyete göre *Escherichia coli* kökenlerinin dağılımı

Cinsiyet	Adet (n)	Yüzde (%)
Kadın	1175	73.71
Erkek	419	26.29
Toplam	1594	100

1594 adet idrar örneğinin 1330 tanesi polikliniklerden, 264 tanesi servislerden gönderilmiştir. İncelenen örneklerin servis ve polikliniklere göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo-2 İdrar örneklerinin servis ve polikliniklere göre dağılımı

	Servis/ Poliklinik	Adet (n)	Yüzde (%)
POLİKLİNİK	Acil Servis Polikliniği	469	29
	Üroloji Polikliniği	380	23.8
	Çocuk Poliklinikleri	121	7.6
	Nefroloji Polikliniği	108	6.8
	Enfeksiyon Hastalıkları Pol.	55	3.5
	Dahiliye Polikliniği	49	3
	Diğer Poliklinikler	148	9.3
	Toplam	1330	83.4
SERVİS	Dahiliye Servisi	100	6.3
	Dahili Yoğun Bakım Servis	34	2.13
	Nöroloji-Enfeksiyon Servisi	28	1.8
	Ürolo/Dermato/Plast. Servis	15	0.94
	Diğer Servisler	87	5.5
	Toplam	264	16.6

Tablo-3 Antibiyotiklerin poliklinik ve servise göre dağılım yüzdesi

Antibiyotik	Poliklinik		Servis		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İmipenem	1294	99.76	225	100	1519	99.80
Amikasin	1315	98.63	264	96.96	1579	98.35
Nitrofurantoin	1281	98.36	211	97.15	1492	98.19
Fosfomisin	1271	97.56	211	96.68	1482	97.43
Ertapenem	1299	94.38	255	91.76	1554	93.95
Sefoksitin	1295	91.66	256	89.84	1551	91.36
Piperasilin/Tazobaktam	1271	90.95	253	86.95	1524	90.28
Gentamisin	1319	83.92	265	77.35	1584	82.82
Tobramisin	1166	80.53	194	71.13	1360	79.19
Sefepim	1184	75.76	233	63.09	1417	73.67
Levofloksasin	1170	70.85	197	56.85	1367	68.83
Siprofloksasin	1309	71.27	261	52.49	1570	68.15
Sefotaksim	1165	69.78	189	53.96	1354	67.57
Sefuroksim	1299	67.82	255	47.45	1554	64.47
Trimetoprim/Sulfametoksazol	1314	63.92	264	46.96	1578	61.08
Amoksisilin/Klavulanik Asit	1290	59.22	248	44.35	1538	56.82
Piperasilin	1173	44.92	193	35.23	1366	43.55
Ampisilin	1293	30.70	257	18.84	1550	28.90

Çalışmamızda toplam 1594 hastaya ait örnek araştırılmışsada, örneklerden izole edilen tüm kökenlerin antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılmasında her zaman aynı antibiyotik diskleri yerleştirilemediğinden farklı disklerde farklı sayıda kökenle çalışılmıştır. Antibiyotikler ve çalışılan köken sayısına göre duyarlılık oranları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Antibiyotik	Çalışılan Köken Sayısı (n)	Duyarlı Köken Sayısı (n)	Dirençli Köken Sayısı (n)	Duyarlılık Yüzdesi (%)
İmipenem	1519	1516	3	99.80
Amikasin	1579	1553	26	98.35
Nitrofurantoin	1492	1465	27	98.19
Fosfomisin	1482	1444	38	97.43
Ertapenem	1554	1460	94	93.95
Sefoksitin	1551	1417	134	91.36
Piperasilin/Tazobaktam	1524	1376	148	90.28
Gentamisin	1584	1312	272	82.82
Tobramisin	1360	1077	283	79.19
Sefepim	1417	1044	373	73.67
Levofloksasin	1367	941	426	68.83
Siprofloksasin	1570	1070	500	68.15
Sefotaksim	1354	915	439	67.57
Sefuroksim	1554	1002	552	64.47
Trimetoprim/Sulfametoksazol	1578	964	614	61.08
Amoksisilin/Klavulanik Asit	1538	874	664	56.82
Piperasilin	1366	595	771	43.55
Ampisilin	1550	448	1102	28.90

Tablo-4. İzole edilen *E. coli* kökenlerinin antimikrobiyallere duyarlılık oranları

Antibiyoqram yapılan numunelerde çalışılan toplam antibiyotik sayısı 28'dir. Kirby-Bauer Disk Difüzyon yöntemi tek petri kabı kullanarak 28 antibiyotiğin her birinin çalışılmasına olanak vermediğinden, her numune için antibiyogramda bakılan antibiyotik sayısı 28'in altındadır. 1594 örneğin hepsinde aynı antibiyotikler çalışılmadığından her antibiyotiğin yanına çalışılan numune sayısı yazılmış ve duyarlılık yüzdeleri bu numune sayıları üzerinden hesaplanmıştır. Numune sayılarının birbirine yakın olması amacıyla numune sayısı 1300'ün altında olan antibiyotikler değerlendirme dışı tutulmuştur. Bu kritere uyan 18 antibiyotik için duyarlılık yüzdeleri hesaplanmıştır. *E. coli* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo-4'te verilmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarının servis ve polikliniklere göre oranlarına da Tablo-3'de yer verilmiştir.

İzole edilen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarına bakılmış ve imipeneme %99.80, amikasine %93.35, nitrofurantoin %98.19, fosfomisine %97.43, ertapeneme %93.95, sefoksitine %91.36, piperasilin/tazobaktama %90.28, gentamisine %82.82, tobramisine %79.19, sefepime %73.67, levofloksasine %68.83, siprofloksasine %68.15, sefotaksime %67.57, sefuroksime %64.47, trimetoprim/sulfametoksazole %61.08, amoksisilin/klavulanik asite %56.82, piperasiline %43.55, ampisiline %28.90 oranında duyarlılık saptanmıştır.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Hastaneden ve toplumdan kazanılmış üriner sistem enfeksiyonlarına en sık sebep olan mikroorganizma *Escherichia coli*'dir.^{2,3,5} İdrar kültürü ve antibiyogram testinin 48 saat kadar sürmesi nedeniyle tedaviye ampirik başlanması sıktır. Ampirik antimikrobiyal ilaç kullanımının bu yüzden sıklıkla uygulandığı idrar yolu enfeksiyonlarında tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen bölgesel direnç oranlarının saptanması ve takip edilmesi gereklidir.^{55,56}

Çalışmamızda 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihi arasında çeşitli servis ve polikliniklerinden gönderilen toplam 1594 idrar örneğinden izole edilen *E. coli* kökenlerinde sırasıyla imipenem, nitrofurantoin, fosfomisin, ertapenem, amikasin, sefoksitin ve gentamisine direnç oranları %20'nin altında bulunmuştur. The Infections Diseases Society of America rehberinde bir antibiyotiğe karşı antimikrobiyal direncin %20' yi aştığı durumlarda söz konusu antimikrobiyal ilacın ampirik tedavide kullanılmamasının daha uygun olacağı bildirilmiştir.^{57,58,64}

Araştırmamıza dahil edilen hastaların %73.71'inin kadın, % 26.29'unun erkek olduğu görülmüştür. Bulgularımız kadınların erkeklerden daha yüksek oranda İYE geçirdiğini göstermektedir. (Tablo 1) Bu tabloya göre yaklaşık bir erkek hastaya karşılık 3 kadın hasta idrar yolu enfeksiyonu geçirmiştir.

İncelenen 1594 adet idrar örneğinin, 1330 adedi polikliniklerde, 264 adedi servislerde tedavi gören hastalardan alınmıştır. Her iki hasta grubunda da antibiyotiklere en yüksek duyarlılık oranları sırasıyla imipenem, amikasin, nitrofurantoin, fosfomisin, ertapenem, sefoksitin, piperasilin/tazobaktam olarak saptanmıştır. Bu yedi antibiyotiğin de duyarlılıkları %80'in üzerinde olduğundan ampirik tedavide kullanılmaları uygun olduğu düşünülmüştür.^{57, 58} Çalışmamızda poliklinik ve servislerden gönderilmiş örneklerden izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde Gazi ve arkadaşları, Canton ve arkadaşları, Pullukçuve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda olduğu gibi servisten gönderilmiş örneklerin direnç oranlarının poliklinik örneklerinden daha yüksek olduğu görülmüştür.^{59,60,61}

Yapılan çalışmada izole edilen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları incelenmiş ve imipeneme %99.80, amikasine %93.35, nitrofurantoine %98.19, fosfomisine %97.43, ertapeneme %93.95, sefoksitine %91.36, piperasilin/tazobaktama %90.28, gentamisine %82.82, tobramisine %79.19, sefepime %73.67, levofloksasine %68.83, siprofloksasine %68.15, sefotaksime %67.57, sefuroksime %64.47, trimetoprim/sulfametoksazole %61.08, amoksisilin/klavulanik asite %56.82, piperasiline %43.55, ampisiline %28.90 oranında duyarlılık bulunmuştur.

2013 yılında Geçit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada imipeneme %100, fosfomisine %98, piperasilin/tazobaktama %83, sefepime %82, gentamisine %72, trimetoprim/sulfametoksazole %56, amoksisilin/klavulanik asite %51 duyarlılık bildirmişlerdir.⁶² Eylül 2001 – Ocak 2003 tarihleri arasında Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise *E. coli* kökenlerinin imipeneme duyarlılığı %98, amikasine %97, gentamisine %84, siprofloksasine %83, sefuroksime %82, trimetoprim/sulfometoksazole %57, amoksisilin/klavulanik asite %56, ampisiline %23 oranında saptamışlardır.⁶³ Her iki çalışmada da antibiyotik direncinin en az olduğu antibiyotik imipenem olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlarla çalışmamızdaki bulgular uyumludur. Bu çalışmalar ile araştırmamız birlikte değerlendirildiğinde bölgemizde siprofloksasine direnç artarken, trimetoprim/sulfametoksazole direncin azalmış olduğu görülmüştür.

Üriner sistem enfeksiyonlarında uygulanacak tedavi enfeksiyonun komplike olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Komplike olmayan enfeksiyonlarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Nitrofurantoin ve fosfomisin düşük direnç oranlarıyla ampirik tedavide öncelikli kullanılacak antibiyotiklerdir. Bunların kullanılmadığı durumlarda florokinolonlar ve beta laktam antibiyotiklerin kullanımı yaygındır.^{65,66} Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında florokinolon, gentamisin, beta laktamaz inhibitörüyle birlikte penisilin, karbapenem gibi parenteral antibiyotikler tercih edilir.⁶⁵ Florokinolonlar üriner sistem enfeksiyonlarında sık tercih edilen antibiyotiklerdendir. Sık tercih edilmeleri ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı nedeniyle florokinolonlara direnç artmaktadır.⁸⁴ Çalışmamızda levofloksasin ve siprofloksasin incelenmiş ve sırasıyla duyarlılıkları %68.83 ve %68.15 olarak bulunmuştur. Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada levofloksasin duyarlılığı %81.8, siprofloksasin

duyarlılığı %80.6; Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise siprofloksasin duyarlılığı %83 bulunmuştur.^{67,63} Tablo 5’de ülkemizde üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı üzerine yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi bahsi geçen iki çalışma dışındaki diğer çalışmalarda antibiyotik duyarlılık oranları %80’in altındadır. Bu iki çalışmada da duyarlılık oranları ampirik antibiyotik tedavisi için bildirilen duyarlılık sınırına yakın olarak değerlendirilmiştir.^{67,63} Florokinolon grubu antibiyotiklerin İYE’de sık kullanılması, bu grup antibiyotiklere duyarlılığın azalmasının başlıca nedeni kabul edilmiştir.^{63,66}

Penisilinler, beta laktamlara dayanıksız olduklarından günümüzde sıkca beta laktamaz inhibitörleriyle kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu şekilde antibiyotik duyarlılıkları artırılmış olur. Çalışmamızda piperasilinin; beta laktamaz inhibitörü olmadan duyarlılığı %43.55 iken, beta laktamaz inhibitörü tazobaktamla kombinasyonunda duyarlılığı %90.28 olarak saptanmıştır. İncelenen yurtiçi ve yurtdışı diğer çalışmalarda idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* kökenleri için piperasilinin antimikrobiyal duyarlılığı saptanamamıştır.

Sefalosporinler bakterisid etkilidir ve toksisiteyi düşük ilaçlardır. Üriner sistem enfeksiyonları için 2. ve 3. kuşak sefalosporinler önerilmektedir.⁶⁵ Çalışmamızda ikinci kuşak sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefoksitin ve sefuroksim için sırasıyla %91.36 ve %64.47 duyarlılık saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksime %67.57, 4.kuşak sefalosporin sefepime ise %73.67 oranında duyarlılık saptanmıştır.

İstanbul’da Gözüküçük ve arkadaşlarının, bir özel hastanenin üroloji polikliniğine ayaktan üriner sistem enfeksiyonu şüphesiyle tanı alan hastalar üzerinde yaptığı araştırmada imipenem direnci görülmemiştir. 2008 yılında yapılan bu araştırmada amikasin duyarlılığı %98.9, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %97.4, sefepim duyarlılığı %93.6, sefoksitin duyarlılığı %93.2, gentamisin duyarlılığı %89.8, nitrofurantoin duyarlılığı %87.6, siprofloksasin duyarlılığı %80.2, sefuroksim duyarlılığı %69.3, amoksisilin-klavulonik asit duyarlılığı %63.4, trimetoprim/sulfametoksazol duyarlılığı %60 ve ampisilin duyarlılığı %36.3 olarak bildirilmiştir.⁶⁸

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde yapılan bir çalışmaya göre 974 *E. coli* suşundan beş tanesinde imipenem direnci saptanmıştır. Aynı çalışmada trimetoprim/sulfametoksazol duyarlılığı %47.5 ve siproflaksasin duyarlılığı ise %48.2 olarak bulunmuştur.⁶⁹

Kütahya'da Aralık 2008 ve Nisan 2010 tarihi arasında idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle gelen örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarında imipenem direnci gözlenmemiştir. Amikasin %99.4, nitrofurantoin %96.4, fosfomisin %97.6, piperasilin/tazobaktam %86.4, gentamisin %84.4, sefepim %83.2, levofloksasin %70.3, sefuroksim %78.1, trimetoprim/sulfametoksazol %54.1, amoksisilin/klavulnik asit %77.8, ampisilin %39.1 oranında duyarlı olarak belirtilmiştir.⁷⁰ Yine Kütahya'da Ocak 2010 ve Nisan 2011 tarihleri arasında kapsayan çalışmada imipenem %98, amikasin %93, gentamisin %80, sefepim %84, siproflaksasin %81, sefuroksim %75, trimetoprim/sulfametoksazol %56, amoksisilin/klavulnik asit %72, ampisilin %30 duyarlı olarak bildirilmiştir.⁷¹

Tekirdağ'da Ocak 2010 ve Mart 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmada *E. coli* suşlarının amikasin duyarlılığı %88.3, fosfomisin %93.9, gentamisin %84.7, levofloksasin %81.8, siproflaksasin %80.6 olarak belirtilmiştir.⁶⁷ Altoparlak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada imipenem duyarlılığı %98.7, amikasin %94.7, gentamisin %71.8, tobramisin %70, sefepim %65.4, levofloksasin %67.9, siproflaksasin %43.3, sefotaksim %33.3, trimetoprim/sulfametoksazol %41, amoksisilin/klavulanik asit %43.3, ampisilin %1.3 olarak saptanmıştır.⁷² Türkiye'de farklı merkezlerde yapılan çeşitli çalışmalarda *E. coli*'nin nitrofurantoin duyarlılık oranları % 61.1 ile % 97 arasında değişmektedir.^{73, 74, 75} Yaptığımız çalışmada da nitrofurantoin duyarlılık %96.2 oranında saptanmıştır.

	İmipenem	Amikasin	Nitrofurantoin	Fosfomisin	Ertapenem	Sefoksitin	Piperasilin/Tazobaktam	Gentamisin	Tobramisin	Setepim	Levofloksasin	Siprofloksasin	Sefotaksim	Sefuroksim	Trimetoprim/Sulfam.	Amoksisilin/Klavulanik Asit	Piperasilin	Ampisilin
Çalışmamızda	99.80	98.35	98.19	97.43	93.95	91.36	90.28	82.82	79.19	73.67	68.83	68.15	67.57	64.47	61.08	56.82	43.55	28.90
Geçit ve ark.	100	-	-	98	-	-	83	72	-	82	-	55	-	-	56	51	-	-
Şahin ve ark.	98	97	-	-	-	-	-	84	-	-	-	83	-	82	57	56	-	23
Gözüküçük ve ark.	100	98.9	87.6	-	-	93.2	97.4	89.8	-	93.6	-	80.2	-	69.3	60.0	63.4	-	36.3
Altoparlak ve ark.	98.7	94.7	-	-	-	-	-	71.8	70.0	65.4	67.9	43.3	58.9	33.3	41.0	43.3	-	1.3
Gülcan ve ark.	100	99.4	96.4	97.6	-	-	86.4	84.4	-	83.2	70.3	-	-	78.1	54.1	77.8	-	39.1
Nazik ve ark.	99.48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48.2	-	-	47.5	-	-	-
Uzun ve ark.	-	88.3	-	93.9	-	-	-	84.7	-	-	81.8	80.6	-	-	-	-	-	-
Ağca ve ark.	98	93	-	-	-	-	-	80	-	84	-	81	-	75	56	72	-	30

Tablo-5 Ülkemizde ÜSE olan hastalardan izole edilen *E.coli* kökenleri üzerine yapılan çalışmalardaki antibiyotik duyarlılıkları

2017'de yayımlanan Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı 2013 raporu ile Türkiye'de antibiyotik ilaç tüketimi ve bölgelere göre dağılımı ile ilgili bazı istatistiklere yer verilmiştir. Bu rapora göre Düzce ili Türkiye ortalamasına yakın bir seyir izlemektedir. Ayaktan ve yatan hastalarda ampirik tedavi için kullanılan antibiyotiklere direnç olanları bölgeden bölgeye ve şehirden şehire değişiklik gösterdiğinden ampirik tedavide bölgesel direncin takibi büyük önem taşımaktadır.⁷⁶

Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının antimikrobiyal direnciyle ilgili dünyada da çalışmalar bulunmaktadır. 2003'te yayınlanan bir çalışmaya göre 16 Avrupa ülkesi ve Kanada'yı kapsayan bir araştırmada ampisiline %70 duyarlılık, sülfonamidlere %61, trimetoprim/sulfametoksazole %86 duyarlılık bildirilmiştir.⁷⁷ Çalışmamızda trimetoprim/sulfametoksazolün %61.08, ampisilin ise %28.90 duyarlı olduğu görülmüştür.

Bryce ve arkadaşlarının 2016'da yaptıkları küresel bir çalışmada araştırmaya konu olan ülkeleri OECD ülkeleri ve OECD ülkeleri olmayan olarak iki grupta toplamıştır. Çalışmada OECD ülkesi olan Türkiye de vardır. Buna göre OECD ülkelerinde ampisiline duyarlılık %46.4, amoksisilin/klavulanik aside % 91.8, trimetoprim/sulfametoksazole %69.8, nitrofurantoin %98.7, siprofloksasine %97.9 olarak belirtilmiştir. OECD ülkesi olmayanlarda ampisiline duyarlılık %20.2, amoksisilin/klavulanik aside %39.7, trimetoprim/sulfametoksazole %30.4, nitrofurantoin %83, siprofloksasine %73.2 olarak saptanmıştır.⁷⁸ OECD ülkesi olmayan ülkelerin antibiyotik duyarlılıkları azalmıştır. OECD ülkelerinde direnci %3'ten küçük nitrofurantoin ve siprofloksasin sırasıyla %17, %26.8 oranında dirençli duruma gelmişlerdir. Yaptığımız çalışmada nitrofurantoin ve trimetoprim/sulfametoksazol duyarlılıkları OECD ülkeleriyle benzerlik gösterirken, siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanik asit duyarlılıkları belirgin şekilde düşük olarak belirlenmiştir.

2018'de Japonya'da üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı üzerine yapılan bir çalışmada imipeneme karşı direnç saptanmamıştır. Aynı çalışmada amikasin %99.6 duyarlı, sefotaksim %97.4, gentamisin %94.4, fosfomisin %88.8, levofloksasin 74.1, ampisilin %60 duyarlı

bulunmuştur. ⁷⁹ *E. coli* kökenlerinde imipenem ve ampsilin duyarlılığı adı geçen çalışmayla benzer bulunmuştur.

Hindistan'da 3. basamak bir sağlık kuruluşunda üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı üzerine yapılan bir çalışmada tobramisine duyarlılık %40, nitrofurantoine %93, levofloksasine %16, sefuroksime %14, ampisiline %57 duyarlılık saptanmıştır. ⁸⁰ Üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıkça başvuru alan kinolon ve sefalosporinlerin Hindistan'daki yanlış antibiyotik kullanımı ve kötü hijyen koşulları nedeniyle ampirik tedavide kullanılamayacak bir seviyede olduğu düşünülmektedir.

2019'da Çin'in 7 bölgesindeki 16 hastaneden alınan örneklerden izole edilen *E. coli* izolatları üzerinde yapılan araştırmada en az direncin karbapenemlere karşı olduğu belirlenmiştir. İmipenem ve ertapenem duyarlılık sırasıyla %97.18 ve 91.34 olarak bulunmuştur. Bir aminoglikozit olan amikasin %94.92, penisilin ve betalaktamaz inhibitörü piperasilin/tazobaktam %89.10 oranında duyarlılık saptanmıştır. Sefoksitine %62.22, sefotaksime %1.13, sefepime %4.14, levofloksasine 24.86, siprofloksasine %22.74 oranında duyarlılık bildirilmiştir. ⁸¹ Çin'de büyük oranda sefalosporin ve kinolon direnci gözlenmiştir.

2019'da altı Avrupa ülkesini kapsayan üriner sistem enfeksiyonu araştırmasında nitrofurantoin %98.8, fosfomisin % 98.7, sefoksitim %96.9, gentamisin %93.3, siprofloksasin %84.9, sefotaksim %92.3, trimetoprim/sulfametoksazol %77.6, amoksisilin/klavulanik asit %83.3, ampisilin %60.4 duyarlı olarak bildirilmiştir. Nitrofurantoin duyarlılığı Litvanya, Finlandiya, İsviçre'de %100'dür. ⁸² Çalışmamızda *E. coli* kökenlerinde saptadığımız duyarlılık oranları yurt dışında yapılan bu çalışmaların bir kısmı ile benzer bulunmuştur (Tablo 3,4).

Sonuç olarak; hastanın doktora başvurmadan antibiyotik kullanması, antibiyotik duyarlılık testi yapılmadan antibiyotik reçete edilmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik tedavide sık ve uygun olmayan biçimde kullanılması gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Mikroorganizmaların, direnç gelişiminde ve artışında, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının başlıca neden olabileceği öne sürülmektedir. ^{72, 83} Ulusal ve bölgesel

direncin takibi ampirik tedavide büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmanın sonucunda elde edilen verilerle *E.coli* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarına bölgesel yaklaşım için katkı sağlanmıştır. Çalışma verilerinin uygun antibiyotik seçiminde, tedavide başarı sağlanmasında, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde klinisyenlere katkı sağlayacağı düşünülmüştür.



6.KAYNAKLAR

1. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F and Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community- acquired urinary tract infections in Turkey, J Antimicrob Chemoter 2005; 56(5):914-8.
2. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg. 2008;22(1):23-7.
3. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg. 2001;15(4):753-9.
4. Deveci, Ö, Yula, E, Toka Özer T, Tekin A. Üriner sistem enfeksiyonlarından elde edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin invitro etkinliği. Dicle Tıp Dergisi. 2011; 38(3) 298-300.
5. Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen F, Arslan E. Toplum kaynaklı idrar yolu infeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ile idrar yolu infeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2008;22(2):81-4.
6. Ertuğrul MB, Atla-Güleç L, Akal D. Üropatojen *E.coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları. Klimik Dergi 2004;17(2):132-6.
7. Perfetto EM, Keating K, Merchant S, Nichols BR. Acute uncomplicated urinary tract infection and E. Coli resistance:Implications for first-line empirical antibiotic therapy. Journal of Managed Care Pharmacy 2004;10(1):17-25.
8. Ustaçelebi Ş, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 1999 s.471-489.
9. Bilgehan, H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış yayınları, 3. baskı, 2002: 427-54.
10. Erdem, B. 1999. Enterobacteriaceae. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş yayınları, 1. baskı, Ustaçelebi, Ş. (Ç. Ed.), 471-515.
11. Töreci K, Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ç. Ed.). *Escherichia* türleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel yayınları, 2. baskı, 2002: 1564-74.
12. Bozkaya, E. Tıbbi Mikrobiyoloji-2, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel tıp yayınları, 1. baskı, 2005: 65-8.
13. Murray P.R, Rosenthal K.S, Pfaller M.A. *Escherichia coli*. Tıbbi Mikrobiyoloji,

- Atlas Yayınları, 6. baskı, Başustaoğlu A.C, Yıldırım Ş.T, Tanyüksel, M, Yapar, M. (Ç. Ed.). 2010: 303-07.
14. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*. 2004; 2: 123-40.
 15. Schembri MA, Klemm P. Biofilm formation in a hydrodynamic environment by novel fimH variants and ramifications for virulence. *Infection and Immunity*. 2001; 69(3): 1322-8.
 16. Sokurenko EV, Courtney HS, Ohman DE, Klemm P, Hasty DL. FimH family of type 1 fimbrial adhesins: functional heterogeneity due to minor sequence variations among fimH genes. *Journal of Bacteriology*. 1994; 176:748-55.
 17. Jahandeh N, Ranjbar R, Behzadi P, Behzadi E. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes: Invaluable approaches for designing DNA microarray probes. *Central European Journal of Urology*. 2015 ;68: 452-8.
 18. Chapman TA, Wu XY, Barchia I, Bettelheim KA, Driesen S, Trott D, Wilson M, Chin JJC. Comparison of virulence gene profiles of *Escherichia coli* strains isolated from healthy and diarrheic swine. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006; 72 (7): 4782-95.
 19. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 2008: 1487-99, 2136-47.
 20. Ebrsprächer B, Hugo F, Bhakdi S Quantitative study of the binding and hemolytic efficiency of *Escherichia coli* hemolysin. *Infection and Immunity*. 1989; 57: 983-8.
 21. Welch R. Pore-forming cytolysins of gram-negative bacteria. *Molecular Microbiology*. 1991; 5: 521-8.
 22. Keane WF, Welch R, Gekker G, Peterson PK. Mechanism of *Escherichia coli* α -hemolysin induced injury to isolated renal tubular cells. *The American Journal of Pathology*. 1987; 126: 350-7.
 23. Melton-Celsa A.R. Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4): EHEC-0024-2013.
 24. Parsot C. *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli* pathogenicity factors. *FEMS Microbiol Lett*. 2005; 252:11–18.
 25. Krüger A, Lucchesi P.M. Shiga toxins and stx phages: Highly diverse entities. *Microbiology*. 2015; 161(3):451-462.
 26. Nataro J.P, Deng Y, Cookson S. Heterogeneity of enteroaggregative *Escherichia coli* virulence demonstrated in volunteers. *J Infect Dis*. 1995;171:465–468.

27. Nishi J, Sheikh J, Mizuguchi K. The export of coat protein from enteroaggregative *Escherichia coli* by a specific ATP-binding cassette transporter system. *J Biol Chem.* 2003; 278:45680–45689.
28. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*, *Clin.Microbiol.Rew*, 2013 Oct; 26(4): 822-800.
29. Levine M.M. *E. coli* that cause diarrhea enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent. *J Infect Dis.* 1987; 155:377–389.
30. Parsot C. *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli* pathogenicity factors. *FEMS Microbiol Lett.* 2005; 252:11–18.
31. Elliott S.J., Sperandio V., Giron J.A. The locus of enterocyte effacement (LEE)-encoded regulator controls expression of both LEE- and non-LEE-encoded virulence factors in enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2000; 68(11):6115–6126.
32. Wong A.R.C, Pearson J.S, Bright M.D. Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: Even more subversive elements. *Mol Microbiol.* 2011; 80(6):1420-1438.
33. Deng W, Puente J.L, Grunheid S. Dissecting virulence: Systematic and functional analyses of a pathogenicity island. *Proc Natl Acad Sci USA.*2004; 101(10):3597–3602.
34. Gomes TAT, Elias WP, Scaletsky ICA, Guth BEC, Rodrigues JF; Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Braz J Microbiol* 2016 Dec; 47 (suppl1): 3-30.
35. Emody L, Kerényi M, Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2003; 22: 29-33.
36. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage; *Int J Nephrol.* 2012; 681473.
37. Saez-Lopez E, Bosch J, Salvia MD, Fernández-Orth D, Cepas V, Ferrer-Navarro M, Figueras-Aloy J, Vila J Prof, Soto SM. Outbreak Caused by *Escherichia coli* O18: K1: H7 Sequence Type 95 in a Neonatal Intensive Care Unit in Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Nov; 36(11):1079-1086.
38. Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M; Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal

- pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. Gut Pathog. 2019 Feb; 11:10.
39. Guignot J, Breard J, Bernet-Camard MF, Peiffer I, Nowicki BJ, Servin AL, Blanc-Potard AB. Pyelonephritogenic diffusely adhering *Escherichia coli* EC7372 harboring Dr-II adhesin carries classical uropathogenic virulence genes and promotes cell lysis and apoptosis in polarized epithelial Caco-2/TC7 cells. Infect. Immun. 2000; 68:7018–7027.
 40. Winkelmann G. Microbial Siderophore-Mediated Transport. Biochem Soc Trans. 2002; 30(4): 691-696.
 41. Topçu A, Söyletir G, DOĞANAY M, (2002). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt-2. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1555-82.
 42. Öztürk U, İmamoğlu MA. Antibiotic Applications in Uncomplicated Urinary Tract Infections. Turk Urol Sem 2010; 1: 226-31.
 43. Saltoğlu N. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi. No:61, Şubat 2008: s.139-150.
 44. Willke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İdrar yolu enfeksiyonları: Bölüm XVIII. Nobel Tıp Kitabevi, 2010: s:1487-1501.
 45. Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: The urologic view. Infect Dis Clin North Am. 2003; 17:333-351.
 46. Subash Chandra Base S, Mobley HLT. Virulence and fitness determinants of uropathogenic *E.coli*; Microbiol.Spect. 2015; 3(4).
 47. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections:A first step to measure and improve care. Clin Infect Dis. 2008;46:703-711.
 48. Saltoğlu N. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:61, 2008: s.139-150.
 49. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. Am J Med. 2002; 113 (Suppl 1A):14-19.
 50. Ulugöl A, Karadağ H, Dökmeci D, Gündüz Ö, Topuz RD. Farmakoloji. Nobel Yayınevi, 2017, s.265-296.
 51. Levinson W, Şener B, Esen B. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji; Güneş Tıp

- Kitabevleri; 2018, 14. baskı s.68-155.
52. TC Milli Eğitim Bakanlığı laboratuvar Hizmetleri Kimyasal Testler, 2013, http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Biyokimyasal%20Testler.pdf, Erişim Tarihi: 06.08.2019
53. VITEK2 Otomatik ID/ADT Test Cihazı, <https://www.biomerieux.com.tr/urun/vitekr-2>, Erişim Tarihi: 06.08.2019
54. Ustaçelebi Ş, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 1999, p.481
55. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11; 247–251.
56. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005;11: 199-203.
57. Ironmonger D, Edeghere O, Gossain S, Hawkey P.M. Use of antimicrobial resistance information in prescribing guidance for management of urinary tract infections: Survey of general practitioners in the West Midlands. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:226.
58. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs* 2008; 28:333-341.
59. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 2007;21(1): 19-22.
60. Canton R, Loza E, Anzar J, Castillo FJ, Cercenado E, Ribot PA. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017); *Rev Esp Quimioter.* 2019 Apr; 32(2): 145–155.
61. Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M, Aydemir Ş, Sipahi OR, Turhan A, Özinel MA, Ulusoy S. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2006;20(1):26-30.
62. Geçit İ, Yücel M, Kebeci F, Özyayın Ç, Öksüz Ş, Yavuz T. Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik dirençleri. *Konuralp Tıp Dergisi* 2013; 5(3):34-37.
63. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane infeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg.* 2004;18(4):193-195.

64. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis. 1999; 29: 745-58.
65. Gupta K, Hooton TM, Naber KG. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases, Clin Infect Dis 2011; 1;52(5):e103-20.
66. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): Analysis of 15 comparative trials on 2048 patients. Giorn It Ost Gin 1997; 19;399-404.
67. Uzun A, Gülen D, Tanrıverdi Y, Kaya AD. Fosfomisin ve bazı antimikrobiyotik ajanların üriner Escherichia coli izolatlarına in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi; Klimik Dergisi 2012; 25(2): 77-80.
68. Gözüküçük R, Çakıroğlu B, Nas Y. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanan *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları; JAREM 2012;2:101-3
69. Nazik H, Özyurt M, Baylan O, Demirpetek U, Ermiş F, Haznedaroğlu T. Hastane kökenli *Escherichia coli* suşlarının imipenem, siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazol direnç fenotiplerinin araştırılması; Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2011; 31(1): 39-44
70. Gülcan A, Aslantürk A, Gülcan E. İdrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılık durumları; Abant Medical Journal 2012: Cilt1,Sayı3.
71. Ağca H. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Kocatepe Tıp Dergisi. 2012; 12: 95-100.
72. Altıparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2002; 32: 167-173
73. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 2006; 13 (4).
74. Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2010, 1 (3).

75. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden İzole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni, Ankem Derg, 2011: 25 (4), 232-236.
76. Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı-2013, Sağlık Bakanlığı, Yayın no:1024, Ankara, 2017
77. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO-SENS study; International Journal of Antimicrobial Agent, V22(2) Oct.2003 p.49-53
78. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thomton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis; BMJ 2016; 352: i939
79. Kitagawa K, Yamamichi F, Alimsardjono L, Rahardjo D, Kuntaman K. International omparison of causative bacteria and antimicrobial susceptibilities of urinary tract infections between Kobe, Japan, and Surabaya, Indonesia; Jpn. J. Infect. Dis. 2018; 71, 8–13.
80. Parmar DV, Buch AM, Umrana VV, Mistry MA. Isolation, identification of uropathogens and monitoring of antibiotic resistance trends at tertiary care hospital. Int. Journal of Sci.Research, 2019: V8 Issue5.
81. Zhang H, Johnson A, Zhang G, Yang Y, Li D. Susceptibilities of Gram-negative bacilli from hospital and community-acquired intra-abdominal and urinary tract infections: A 2016–2017 update of the Chinese SMART study. Infect Drug Resist, Apr.2019 p 905-914.
82. Ny S, Edquist P, Dumpis U, Yli-Hannuksela K.G, Hermes J, Kling A.M. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia; Journal of Global Antimicrobial Resistance, V17, June 2019, p 25-34.
83. Uğur A, Türkdağı H, Tuncer İ, Fındık D, Arslan U. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz oranı, Ankem Derg, 2013: 27 (1), 13-18.
84. Taşbakan IM. İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Akılcı Antibiyotik Kullanımı; ANKEM Derg. 2014: 28(Ek 2):178-18.

7.EKLER

7.1. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Düzce’de doğdum. İlkokulu Düzce Namık Kemal İlkokulunda, ortaokulu ve liseyi Arsal Anadolu Lisesinde okudum. Anadolu Üniversitesi Biyoloji Bölümünden mezun oldum. Çeşitli şirketlerde çalıştım ve öğretmenlik yaptım. İyi derecede İngilizce biliyorum. Evliyim.

