T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ESCHERİCHİA COLİ KLİNİK İZOLATLARINDA PLAZMİD ARACILI FLOROKİNOLON DİRENCİ

Dhay Ali Azeez AL-DULAİMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Duygu FINDIK

KONYA - 2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ESCHERİCHİA COLİ KLİNİK İZOLATLARINDA PLAZMİD ARACILI FLOROKİNOLON DİRENCİ

Dhay Ali Azeez ALDULAİMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Duygu FINDIK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14202010 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2015

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Dhay AL-DULAİMİ tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr. Ali ÜNLÜ
Selçuk Üniversitesi

Danışman: Prof.Dr. Duygu FINDIK
Selçuk Üniversitesi

Üye: Doç.Dr. Uğur ARSLAN
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **18.12.2014** tarih ve **38/14** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında soyutlanan *E.coli* klinik izolatlarında plazmid aracılı kinolon direnç genlerinin varlığını amaçlayan çalışmamda her türlü yardım ve desteğini esiremeyen tez danışmanım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Duygu FINDIK'a, tezin tüm aşamalarında yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. E. İnci TUNCER, Doç. Dr. Uğur ARSLAN ve Yrd. Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI'na,

Tez çalışmamda desteğini benden esirgemeyen hayat arkadaşım, gurbetteki en büyük destekçim, en zor zamanlarımda beni cesaretlendiren, sabrını, sevgisini ve yardımını benden esirgemeyen çok sevgili eşim Faris'e,

Selçuk Üniversitesi'nde bulunduğum sürece yardımını ve desteğini gördüğüm sevgili arkadaşım Dr. Ayşe Rüveyda Uğur'a en içten şükranlarımı sunmayı yadsınamaz bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin her kademesinde şahsıma gösterdikleri iyi niyet, yakın arkadaşlık ve yardımları için Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına minnet, sevgi ve saygılarımı sunar, her zaman yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1. GİRİŞ 1
1.1. Enterobacteriaceae Ailesi 1
1.2. Escherichia coli 3
1.3. Tarihçe 4
1.4. Sınıflandırması 5
1.5. Mikrobiyolojik Özellikleri 6
1.5.1. Morfoloji 6
1.5.2. Kültür Özellikleri 6
1.5.3. Biyokimyasal Özellikleri 7
1.6. Antijenik Yapısı 9
1.6.1. O (Somatik) Antijeni 9
1.6.2. H (Hauch= Kamçı) Antijeni 9
1.6.3. K (Kapsül) Antijeni 10
1.6.4. Fimbriya Antijenleri 10
1.7. Virülans Faktörleri 11
1.7.1. Kapsül 11
1.7.2. Adezinler 11
1.7.3. Ekzotoksinler 13
1.7.4. Endotoksinler 15
1.7.5. Diğer Virulans Faktörleri 15
1.8. Plazmidleri, Bakteriyosinleri 16
1.9. Klinik Tablo 17
1.9.1. Barsak Dışı *E.coli* Kaynaklı Enfeksiyonlar 17
1.9.2. Barsaklarda Oluşan *E.coli* Kaynaklı İnfeksiyonlar 18
1.9.3. Yenidoğan Menenjiti 24
1.9.4. Bakteriyemi 24
1.9.5. Solunum Yolu İnfeksiyonu 24
1.10. Direnç Mekanizmaları 25
1.11. Kinolonlar 26
1.11.1. Kinolonların Tarihçesi 28
1.11.2. Kinolonların Kimyasal Yapısı 29
1.11.3. Etki Mekanizmaları 31
1.11.4. Kinolonların Direnç Mekanizmaları 33

2. GEREÇ VE YÖNTEM 38
2.1. Besiyerleri ve Hazırlanması 38
2.1.1. İnsan Kanlı Agar 38
2.1.2. Eozin Metilen Blue Agar 38
2.1.3. Mueller-HintonAgar 39
2.1.4. Triple Sugar Iron Agar 40
2.1.5. Simmon’s Sitrat Agar 41
2.1.6. Hereket Besiyeri 42
2.1.7. Üre Besiyeri 42
2.2. Bakterilerin Toplanması 43
2.3. Bakterilerin Üretilmesi ve Tanımlanması 43
2.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri 45
2.4.1. Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi 45
2.4.2. Çift Disk Sinerji Yöntemi 47
2.4.3. Otomatize Sistem 47
2.4.4. Broth mikrodilüsyon Yöntemi 47
2.5. Bakteriyel Genomik DNA Ekstraksiyonu 49
2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu 50
2.7. Agaroz Jelin Hazırlanması ve Elektroforez 52
3. BULGULAR 53
4. TARTIŞMA 61
5. SONUÇ 70
6. KAYNAKLAR 71
7. EK A: Etik Kurul Onayı 82
8. ÖZGEÇMİŞ 83

SİMGELER VE KISALTMALAR

α: alfa

β: beta

CFU: colony-forming unit

µm: micrometre

ml: millilitre

µl: microlitre

rpm: revolutions per minute

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonunu

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

IMVC: İndol, Metil kırmızısı, Voges Proskauer ve sitrat testleri

KCN: Potasyum siyanür

PH: Hidrojenin Gücü

H_2S: Hidrojen sülfür

ONPG: Orto-nitrofenil-β-galaktozid

CLED: cysteine lactose electrolyte deficient Agar

EMB: Eozin Metilen Mavisi

HE: Hektoen Enterik Agar

MHA: Mueller-Hinton Agar

TSI: Triple Sugar Iron Agar

SMac: Sorbitollü MacConkey agar

SS: Salmonella Shigella Agar

XLD: Ksiloz Lizin Desoksikolat Agar

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PFGE: Pulsed Field Gel Electroforesis

İYE: İdrar yolu enfeksiyonlar

UPEC: Üropatojenik *E. coli*

EHEC: Enterohemorajik *E.coli*

EIEC: Enteroinvaziv *E.coli*

EPEC: Enteropatojenik *E.coli*

ETEC: Enterotoksijenik *E.coli*

EAggEC: Enteroagregatif *E.coli*

STEC: Shigella Toksini Üreten *E.coli*

PMQR: Plazmid mediated quinolone resistance

QRDR: Quinolone Resistance Determining Region

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

A/E: (Attaching-Effacing) yapışma-bozma

AFA: A fimbriyal adezin

bfp: Bundle forming pilus

CNF: Sitotoksik nekroz yapıcı faktör

HC: Hemorajik kolit

EAST: Enteroagregatif sitotoksin

CFA: Colonization factor antigens

EAF: Adherence factor plazmidi

MS: Mannoz Sensitive

RTX: Resiniferatoksin'

NM: (Nonmotile) Hareketsiz

LEE: (locus of enterocyte effacement) Enterosit bozma lokusu

LPS: Lipopolisakkarid

LT: Labil toksin

ST: Stabil Toksin

PaP: Pyelonephritis associated pili

MF: Major facilitator

SMR: Small Multidrug Resistance

MET: Multidrug Endosomal Transporter

MAR: Multi Antimicrobial Resitance

RND: Resistance Nodulation Division

MFS: Major Facilitator Super family

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate

cGMP: Cyclic guanosine monophoshpate

DNA: Deoksiribonükleik asit

rRNA: Ribozomal ribonükleik asit

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ESCHERİCHİA COLİ KLİNİK İZOLATLARINDA PLAZMİD ARACILI FLOROKİNOLON DİRENCİ

Dhay AL-DULAİMİ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2015

Escherichia coli insanların normal bağırsak florasında bulunan ve birçok doku ve organda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Kinolonların son yıllarda yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle bu türler arasında bu antibiyotiğe karşı direnç giderek artmaktadır. Kinolonlara karşı direnç gelişimi, genellikle kromozomlarla kodlanan topoizomeraz ve efflux pump genlerindeki mutasyonlara, porin kaybına ve plasmid aracılı *qnr*, *aac (6')-Ib-cr* ve *qepA* gen transferine bağlı olarak gelişmektedir. Bu çalışmanın amacı, kinolon dirençli *E.coli* klinik izolatlarında plazmid aracılı kinolon direnç genlerinin varlığını araştırmaktır.

Çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 115 kinolon dirençli *E. coli* suşları alındı. *qnrA, qnB, qnrC, qnrS, qepA,* and *aac (6')-1b-cr* genleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı. Tüm *aac (6')-1b-cr* varyantını tanımlamak için *aac (6')-1b* pozitif amplikonlar BseGI restriksiyon enzimiyle kesilerek araştırılmıştır.

115 kinolon dirençli *E.coli* suşları arasında, qnrA, qnrC ve qepA genleri tespit edilmedi, bu suşların üçünde (% 2.6) *qnrB,* dokuzunda (% 7.8) *qnrS* ve ellisinde (% 43.5) *aac (6')-1b-cr* genleri pozitif bulundu.

Sonuç olarak tez projemizde, Konya şehrinde izole edilen *E. coli* klinik suşlarında yüksek kinolon direncinden*, aac (6 ')-1b-cr* geninin sorumlu olduğu belirlendi. Bunun yanında, *QnrB* ve *qnrS* gen sıklığı düşük olarak tespit edildi ancak *qnrA, qneC* ve *qepA* genleri tespit edilemedi.

Anahtar Sözcükler: *acc (6')1b-cr*; *Escherichia coli;* plazmid aracılı direnç; *qepA*; *qnr.*

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

PLASMİD-MEDİATED FLUOROQUİNOLONE RESİSTANCE İN CLİNİCAL İSOLATES OF ESCHERİCHİA COLİ

Dhay AL-DULAİMİ

Department of Medical Microbiology

MASTER THESIS / KONYA-2015

Escherichia coli is found in the normal intestinal flora of humans and cause various infectionsin many tissues and organs. Because quinolones are widely used in recent years, the resistance has been increasing among this species. Bacterial resistance to quinolones usually results from mutations in the topoisomerase genes encoded chromosomally and also the expression of efflux pumps, loss of porines and the transfer of plasmid-mediated genes namely *qnr*, *aac (6')-Ib-cr*, and *qepA*. The aim of this study was to investigate the presence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *E.coli* clinical isolates.

A total of 115 quinolone-resistant *E. coli* strainsisolated from various clinical specimens in Selcuk University, Microbiology Laboratory of Medical Faculty were included in the study. *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrS*, *qepA*, and *aac (6')-1b-cr* genes were investigated by polymerase chain reaction (PZR). All *aac (6')-1b* positive amplicons were analyzed by digestion with BseGI restriction enzyme to identify *aac (6')-1b-cr* variant.

Among 115 quinolone-resistant *E. coli* strains, none of themharboured *qnrA*, *qnrC* and *qepA* genes, however *qnrB*, *qnrS* and *aac (6')-1b-cr* were positive in three (2.6%), nine (7.8%) and 50 (43.5%) strains, respectively.

In conclusion, we determined that *aac (6')-1b-cr*gene was responsible for high quinolone resistance in clinical strains of *E. coli* from Konya, Turkey. The prevalence of *qnrB* and *qnrS* genes were low and *qnrA*, *qnrC* and *qepA* genes were not detected.

Key Words: *acc (6')1b-cr; Escherichia coli; plasmid-mediated resistance; qepA; qnr.*

1. GİRİŞ

1.1. Enterobacteriaceae Ailesi

Enterobacteriaceae, Salmonella ve *Escherichia coli* gibi hastalık etkenlerini de içeren büyük bir bakteri ailesidir. Bu familyanın içinde enfeksiyon hastalıklarına yol açan zararlı cinslere rastlandığı gibi (insanlarda hastalık yapan tür sayısı 20 kadardır), gıda ve ilaç endüstrilerinde kullanılan yararlı cinsler de vardır. Doğada, toprakta, sularda, bitkilerde bulunurlar. Bazı cinsler organik maddelerin doğada çürümesine yardım eder; birçoğu ise insan ve diğer hayvanların normal bağırsak florasını oluştururlar.

Gram negatif enterik bakteriler olarak da bilinen *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunan bakterilerin bazı ortak özellikleri vardır; 0.5 x 1-3 μm. boyutlarında sporsuz, çomak şekilli bakterilerdir, fakültatif anaerpoturlar, bazısı hareketsiz olmakla birlikte (*Klebsiella, Shigella, Yersinia pestis, Salmonella gallinarum* ve *S. pullorum*) çoğu hareketli olup peritrih kirpikleri vardır. Üretilmeleri için zengin besiyerlerine ihtiyaç duymazlar, genel besiyerlerinde 18-24 saatte türe özgü koloni oluşturarak ürerler. Hepsi glikozu karbon kaynağı olarak kullanır. Enerji üretim süreçlerinde nitratları nitritlere indirgerler. Oksidaz negatiftirler, katalaz pozitiftirler (Öznil ve ark 2008, Köşker ve ark 2010).

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin karışık fakat iyi bir antijen yapıları vardır. Bazı antijenleri ortak bazıları ise türe özgüdür:

O Antijeni (Somatik Antijen): Isıya dirençlidir. Formole duyarlıdır. O antijen lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki hücre dış duvarının polisakkarid komponentidir. Bu molekülün gövde bölümü kor antijenini oluşturur. Kor antijeninin özgüllüğü daha düşüktür; *Enterobacteriaceae* familyası üyesi farklı türden ve cinsten bakterilerde benzerlikler gösterir. O antijenlerinin daha az özgül olan kor bölümü aile içindeki çeşitli türler, cinsler hatta *Enterobacteriaceae* dışından başka bazı bakterilerle de çapraz reaksiyonlar oluşmasının nedenidir. Bakteriler bu antijenlere karşı oluşan antikorlarla verdikleri reaksiyonlara göre ayrılır.

H Antijeni (Kirpik Antijeni): Isı ve alkol ile inaktive olur, formole dirençlidir. Bu antijene göre sero-gruplandırma yapılır. İyi antijen olduğu için

organizmada T lenfositlere dayalı antikor yanıtı ile IgG yapılı antikor gelişimine yol açar. Anti-H antikoru; iyileşmekte olan/eski enfeksiyon/aşılı anlamına gelir.

K Antijeni (Kapsül Antijeni): *E.coli ve Klebsiella* gibi kapsüllü enterik bakterilerde bulunur, poliakkarit yapıdadır. Bakteriyi zırh/kalkan gibi sararak fagositozu ve antikor bağlanmasını önlediklerinden virülansla yakından ilgilidir. 100-120°C'de 1 saatte inaktive olur. *E.coli*'nin K1 antijeninin klinik önemi vardır. K1 antijeni içeren suşlar, yenidoğan bakteriyel menenjitlerinin en sık etkenleridir (Köşker ve ark 2010).

Vi Antijeni (Yüzey Antijeni): *Salmonella* ve *Citrobacter*'de bulunur. O antijenini örttüğü için, O antijen/antikor testinde aglütinasyonu önler. 60°C'de 1 saat ısıtma ile bakteriden ayrılırsa da antijenitesini sürdürür. Bir insanda bir *Salmonella* sp. için Vi antikorunun pozitifliği o tür için taşıyıcılık göstergesi olarak kabul edilir.

Enterobacteriaceae ailesi üyeleri, laktozu fermente edebilecek enzimlere sahiptir. Ancak laktozu hücre içine alamayan türlerde ise laktoz negatif sonuç alınabilir. Bu durumda enzimin varlığını gösterebilecek ortonitrofenil beta D-galaktopiranosid (ONPG) testi yapılır. *E.coli, Citrobacter, Serratia, Klebsiella* ve *Enterobacter* laktoz pozitif; *Salmonella, Shigella, Proteus, Yersinia* laktoz negatiftir (Jawetz ve ark 1987, Kaya 1993, Patrick ve ark 2010).

Enterobacteriaceae ailesi, biyokimyasal özelliklerine, antijenik yapılarına, nükleik asit hibridizasyonu ve sekanslarına göre sınıflandırılmış 40'dan fazla cins ve 150'den fazla türe sahiptir. Bu aile içindeki enterik patojenler arasında *Salmonella, Shigella, E.coli, Yersinia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Proteus, Erwinia, Pectinobacterium, Providencia, Morganella* ve *Hafnia* sayılabilir.

Enterobacteriaceae ailesine ait mikroorganizmalar, klinik örneklerden en sık izole edilen bakteri grubudur. Sıklıkla hastalık etkeni olanlar; *Citrobacter freundii, C.koseri, Enterobacter aerogenes, E.cloacae, E.coli, Klebsiella pneumoniae, K.oxytoca, Morganella morganii, Proteus mirabilis, P.vulgaris, Salmonella enterica, Serratia marcescens, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Yersinia pestis, Y.enterocolitica, Y.pseudotuberculosis*'dir. İdrar yolu enfeksiyonlarının % 75-90'ından *Enterobacteriaceae* ailesinden bakteriler sorumludur. Ayrıca tüm sepsislerin % 30-35'inden de yine *Enterobacteriaceae* ailesi sorumludur (Willke 2008, Patrick ve ark 2009).

E. coli, bu patojenler içinde birçok ülkede en sık izole edilen ajan olup, toplum kökenli İYE'nin % 80-90'ından sorumludur (Chomarat 2000, Zhanel 2000, Ronald 2003, Kucheria ve ark 2005, Eroğlu ve ark 2007).

1.2. Escherichia coli

E.coli insan ve hayvanların normal bağırsak florasında bulunmakla birlikte klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen ve pek çok doku ve organda enfeksiyon oluşturabilen bir patojendir (Kayser ve ark 1998).

Bakteri sahip olduğu flagella, kapsül, hücre duvarı, fimbriya antijenleri, sentezlediği kolisinler, enterotoksinler, sitotoksinler, hemolizinler ve aerobaktin gibi virulans faktörleriyle hastalıklara neden olmaktadır (Emery ve ark 1992, Holt ve ark 1994).

E.coli'nin bazı patojenik tipleri insan ve hayvanlarda zaman zaman ölümcül olabilen diyareye, yara, solunum, safra ve idrar yolu enfeksiyonlarına, neonatal menenjit, septisemi, aterokleroz, hemolitik üremik sendrom, karaciğer apsesi ve çeşitli immünolojik hastalıklara neden olmaktadır (Kılıçturgay ve ark 1993, Günaydın 2004, Strohl ve ark 2006).

E.coli hastane ortamında kolay yayılabilen önemli bir potansiyel patojendir. Özellikle cerrahi girişimlerde yara yeri enfeksiyonuna neden olabilmektedir. Çeşitli organlarda abselere, septik artrit, osteomiyelit, endokardit ve sinüzite yol açabilmektedir (Söyletir ve Topçu 1996).

Bakteriyel enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer alan üriner sistem enfeksiyonları, uygun olmayan ve yaygın antibiyotik kullanımı sonucu artan direnç nedeniyle dünya genelinde tedavisi giderek güçleşen ve maliyeti artan enfeksiyonlar haline gelmiştir. Bu enfeksiyonlarda birinci sırada izole edilen üropatojen *E. coli'*nin en önemli direnç mekanizması olan GSBL üretimi yalnızca hastane kaynaklı değil toplum kökenli suşlarda da artmaktadır (Oteo ve ark 2005, Ruppe ve ark 2009).

İlk beta-laktam antibiyotik olan penisilinin klinik kullanımından önce *E. coli*'de beta-laktam direnci varlığı tespit edilmiştir (Bradford 2001). *E.coli*'de bulunan beta-laktamazların çoğu Ambler sınıf A'ya aittir. Bu enzimler dar spektrumlu (TEM-1, TEM-2, SHV-1 gibi) ve genişlemiş spektrumlu (TEM-3, SHV-

5 ve CTXM-benzeri gibi) beta-laktamazlar olarak sınıflanabilir. Birçok Gram negatif bakteri doğal olarak bulunan kromozomal beta-laktamazlara sahiptir. Bunun yanında beta-laktam direnci çoğunlukla plazmid ve transpozon gibi hareketli genetik elemanlarla aktarılabilir (Ruppé ve ark 2009). İlk plazmid kaynaklı beta-laktamaz TEM-1, 1960'larda tanımlanmıştır. Plazmid ve transpozonlar TEM-1'in diğer bakteri türlerine yayılmasını kolaylaştırmış, ilk izolasyonun ardından birkaç yıl içinde TEM-1 tüm dünyaya yayılmıştır. Geçtiğimiz 30 yıl boyunca beta-laktamazların hidrolitik aktivitelerine dirençli pek çok yeni beta-laktam antibiyotik geliştirilmiştir. Ancak her yeni sınıf antibiyotiğin tedavide kullanılmaya başlanmasının ardından yeni beta-laktamazlar da ortaya çıkmakta gecikmemiştir. Özellikle oksiamino-sefalosporinlere karşı genişlemiş aktivite göstermeleri nedeniyle bu enzimler GSBL olarak adlandırılmıştır. GSBL üreten bakterilerin neden olduğu en önemli sorun hızla yayılan çoklu antibiyotik direncidir ve buna bağlı tedavi başarısızlığıdır (Bradford 2001). Bu enzimleri kodlayan plazmidler beta-laktam dışı antibiyotiklere karşı da genetik materyal taşıyabildiği için başta aminoglikozidler olmak üzere kinolonlara, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazol'e de direnç gelişmektedir (Bradford 2001, Oteo ve ark 2005, Demir 2006, Ruppé ve ark 2009).

E.coli'lerin, yaygın kullanılan kinolon grubu antibiyotiklere karşı da giderek direnç kazanması çeşitli sorunları beraberinde getirmektedir. Kinolon grubu antimikrobiyaller, DNA replikasyonunda görev alan DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimleri üzerinde etkili olurlar. Bu gruptaki antibiyotiklerden birine direnç kazanan *E.coli*, benzer etki mekanizması nedeniyle grubun diğer üyelerine de çapraz direnç gösterebilir (Gales ve ark1998).

Kinolon direncine neden olan mutasyonlar, sıklıkla DNA giraz enziminde *gyrA*, topoizomeraz IV enziminde ise *parC* genlerinde görülmektedir. Bununla birlikte dış membran porinlerinin ekspresyonunda azalma ve pompa sistemlerinin aşırı üretimi de direnç gelişiminde etkili olan diğer mekanizmalardandır (Hopkins ve ark 2005, Robicsek ve ark 2006).

1.3. Tarihçe

E.coli ilk olarak Bacterium (*Bacillus*) coli commune (*B. coli*) adıyla adlandırılmıştır. Bu adlandırma Castellani ve Chalmers tarafından ilk olarak 1919'da

yapılmıştır. Daha sonra, 1885 yılında bu bakteriyi ilk olarak dışkıdan izole eden Theodor Escherich'e atfen *Escherichia coli* olarak isimlendirilmiştir (Barnes ve ark 2008).

E.coli, Escherichia ailesi içindeki en önemli türdür ve insan için önemli bir fırsatçı patojendir. *E.coli* doğumdan birkaç saat sonra veya birkaç gün içerisinde gastrointestinal sisteme yerleşir. Normal barsak flora üyesi olan *E.coli*, barsakların patojen mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonunu önlemede rol alır (Töreci ve ark 2002).

1945 yılında, bakım evi çocuklarında serogrup 0111 suşlarının ishal salgınına yol açtığı anlaşılmış ve enteropatojenik *E.coli (*EPEC) suşları tanımlanmıştır. 1969'da Orta Doğu'daki İngiliz askerlerinde rastlanan ishal olgularında enterotoksijenik *E.coli (*ETEC) suşları; Japonya ve Brezilya'da basilli dizanteriden ayırt edilemeyen ve barsak enfeksiyonlarına yol açan enteroinvaziv *E.coli* (EIEC) suşları izole edilmiştir. 1982'de ABD' de salgın şeklinde enterohemorajik *E.coli* suşları (EHEC) soyutlanmıştır. Son yıllarda ise turist ishali olarak bilinen ve özellikle küçük çocuklarda ısrarcı seyirli ishale sebep olabilen enteroagregatif *E.coli (*EAggEC) önem kazanmaya başlamıştır. Böylece bugüne kadar enfeksiyon mekanizmalarına göre en az beş grupta toplanabilecek *E.coli* suşları tanımlanmıştır. *E.coli* bugün üzerinde en çok çalışılan ve genetik yapısı en iyi bilinen mikroorganizma türleri arasında yer almaktadır (Söyletir ve Topçu, 1996 Töreci 2002).

1.4. Sınıflandırması

E.coli, Bacteria aleminin, Proteobacteria şubesi, Gamma protobacteria sınıfı, Enterobacteriales takımı, Enterobacteriaceae ailesi ve *Escherichia* genusu içerisinde bulunur (Scheutz ve Strokbine 2005).

Phylum (Şube): Proteobacteria

Class (Sınıf) : Gamma Proteobacteria

Order (Takım): Enterobacterales

Family (Aile) : Enterobacteriaceae

Genus (Cins) *: Escherichia*

Species (Tür) : *E.coli* (Cruickshank ve ark. 1975).

1.5. Mikrobiyolojik Özellikleri

1.5.1. Morfoloji

E.coli bakterileri Gram negatif boyanan, fakültatif anaerob, spor oluşturmayan, kapsülsüz, çomak şekilli bakterilerdir. Hücre yapıları granül içermez ve bakteriyolojik boyalarla homojen bir şekilde boyanır. Logaritmik üreme fazında genellikle tek tek veya ikili duran, 2–6 μm boyutlarında, 1–1, 5 μm eninde uçları yuvarlak, düzgün görünümlü basillerlerdir.

Eski kültürlerde veya idrarda daha uzun filaman yapılı ya da kokobasiller şeklinde görülebilirler. *E.coli'*ler nadir olarak kapsül oluşturur. M antijeni içeren bir mikrokapsül, polisakkarit yapıda K antijenleri içeren slime tabaka bulundurabilirler. Bu yapılar mikroskopta görülemeyen, serolojik deneylerle ortaya konabilen yapılardır (Erdem 1999a, Bilgehan 2000a, Bilgehan 2002, Töreci 2002). Çoğu suşun peritrih kirpikleri vardır bu nedenle hareketli bakterilerdir. Ancak hareketsiz (kirpiksiz) suşları da vardır (Arda ve ark 1997). Hareketsiz suşlar *Shigella* bakterisine benzemektedir. *E.coli* suşlarında çoğunlukla protein yapısında fimbriya denilen hareket organelleri de bulunur. Fimbriyalar birbirlerinden antijenik özellikleri ve morfolojilerinin farklı olması ile ayrılırlar. Bir suşta birden fazla fimbriya bulunabilir. Fimbriyalar bakterinin hücrelere ve yüzeylere tutunabilmesini sağlar (Töreci 2002, Bozkaya 2005, Strohl ve ark 2006, Fındık 2008).

1.5.2. Kültür Özellikleri

Üreme özellikleri

E. coli; peptonlu su, buyyon ve jeloz gibi basit besiyerlerinde fakültatif anaerob olarak kolayca ürer. Buyyon ve peptonlu suda yoğun üreme gösterirler ve homojen bulanıklık yapar. Mezofilik bir bakteri olan *E. coli*, 7-45°C arasında ve optimum olarak da 37°C'de üremektedir. 44°C'de laktozu fermente edebilmesi ve indol oluşturması, laktozu fermente eden diğer koliform bakterilerden ayırt edilmesinde kullanılır (Erdem 1999a, Bilgehan 2000a).

Agar yüzeyinde genellikle 2-3 mm çapında parlak, düzgün kenarlı, konveks, gri-beyaz renkte S tipi ıslak koloniler yapar. Tekrarlanan pasajlarda ise kaba mat ve granüler R tipi koloniler oluşturabilir (Bilgehan 1992, Baron ve ark 1994, Ryan 1994). Bazı kökenlerin kolonileri hafif mukoid (M) koloniler şeklindedir (Bilgehan 2002, Russo ve Johnson 2002).

Özellikle İYE'den soyutlanan bazı suşlar kanlı agarda hemoliz yapabilir. Kapsüllü suşlar ise mukoid koloniler oluşturabilir. *E.coli*, şekerleri asit ve gaz oluşturarak parçalar (Bilgehan 1992, Baron ve ark 1994, Ryan1994).

E.coli MacConkey ve Eozin Metilen Mavisi (EMB) gibi seçici besiyerlerinde kolayca ürer. MacConkey besiyerinde laktozu fermente ettiğinden pembe-kırmızı renkte S şeklinde 2-3 mm çapında koloniler görülür. Safrayı presipite ettiğinden bu kolonilerin etrafında zon oluşur. EMB besiyerinde ise laktozu fermente ettiğinden metalik refle veren yeşil-siyah koloniler oluşturur. Bazı suşlar, kanlı agarda β-hemoliz yapabilir (Erdem 1999b, Töreci 2002, Fındık 2008, Öngen 2008).

E.coli suşları CLED besiyerlerinde sarı koloniler oluşturarak ürerler. XLD agarda açık sarı, HE agarda portakalrengi, SS agarda kırmızı koloniler oluştururlar (Bozkaya 2005, Töreci 2002). Sıvı besiyerlerinde genellikle homojen bulanıklık meydana getirirler. Bazı *E.coli* susları üreme defektlidir; bunlar besiyerlerinde daha yavaş ürerler (Dobrindt ve ark 2001).

E.coli dış koşullara, özellikle soğuğa karşı oldukça dirençlidir. 60°C'de 30 dk. bırakıldığında canlılığını muhafaza edebilir. Malaşit yeşili brillant yeşili, fuksin gibi boyalara *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerden daha duyarlıdır. Dolayısıyla bu maddelerin belirli oranlarda katıldığı besiyerine ekilen dışkı örneklerinde *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerin izolasyonu daha kolaydır (Erdem 1999b, Bilgehan 2002, Bozkaya 2005).

1.5.3. Biyokimyasal Özellikleri

Enterobacteriaceae ailesindeki türler kendilerine özgü biyokimyasal özelliklerine bakılarak tanımlanır. Bu özellikler bakteri kromozomunda bulunan genler tarafından belirlenir. *E.coli'*nin en önemli biyokimyasal özelliği glikozdan gaz ve asit oluşturması ve laktoz pozitif olmasıdır. *E.coli*, D-mannitol, D-sorbitol, L-arabinoz, L- ramnoz, D-ksiloz, maltoz, trehaloz, D-mannoz ve mukatı fermente ederler. İnositol, sellobioz, eritrol, D-arabinozu fermente etmezler. Katalaz, lizin dekarboksilaz, ONPG deneyleri pozitiftir. Oksidaz, üreaz veya fenilalanin deaminaz, lipaz ve 25°C'de DNaz deneyleri negatiftir (Töreci 2002, Günaydın 2004). *E. coli'*ler, glikoz, maltoz, mannitol, ksiloz, gliserol, ramnoz, sorbitol ve arabinoz gibi karbonhidratları fermente ederek asit ve gaz üretimine neden olabilirler. Ancak, aynı etki dekstrin, nişasta ve inositol için geçerli değildir (İzgür 2006, Barnes ve ark 2008, Şenman 2010).

Genellikle H_2S için ayıraçlı besiyerlerini siyahlandıracak kadar H_2S üretemeseler de, sisteinli besiyerlerinde az miktarlarda H_2S ürettikleri saptanmıştır (Bilgehan 2000b). Karbon kaynağı olarak sitratı kullanamazken, asetatı kullanabilirler. Potasyum siyanür (KCN) varlığında üremezler ve jelatini hidrolize etmezler. İndol (I), Metil Kırmızısı (M), Voges Proskauer (V) ve Sitrat (C) birlikte incelenir (IMVC testleri). *E.coli* için IMVC testleri (+, +, -, -) olarak saptanır (Erdem 1999a, Bilgehan 2000a, Cabral 2010).

*E.coli'*nin bazı suşları laktozu 24 saatten daha uzun sürede fermente ederler. Bunlara *Paracoli-coliform* veya *Paracolobactrum* denir. Bu suşlar özellikle hızlı tespit metotlarında sorun çıkarabilirler (Töreci 2002, Günaydın 2004).

E.coli suşları fakültatif anaerob olduğu için hem oksijenli hem oksijensiz ortamda üreyebilirler. Fermentasyon yapabildiği için kontamine olmuş gıdalarda ve içeceklerde, diğer gastrointestinal patajonlere göre daha kolay tespit edilmektedirler (Torres 2011).

Çizelge 1.1. *Escherichia coli'nin* biyokimyasal özellikleri (Jawetz ve ark 2001).

+ pozitif reaksiyon **-** negatif reaksiyon **d** değişken reaksiyon

Hareket	+	Metil kırmızısı (MR)	+
Kapsül	-	Voges-proskauer (VP)	-
Glikoz (gaz)	+	Sitrate	-
Laktoz (acid)	+	Jelatin	-
Orto-nitrofenil-β-galaktozid (ONPG)	+	Fenilalanin deaminaz	-
Sakaroz	D	Üreaz	-
Şalisin	D	Hidrojen sülfür (H_2S)	-
Adonitol	-	Potasyum siyanür (KCN)	-
Dulsitol	D	Glukonat	-
İnozitol	-	Malonat	-
Mannitol	+	Lizin dekarboksilaz	+
Indol	+	Ornitin dekarboksilaz	D

1.6. Antijenik Yapısı

E.coli karmaşık bir antijenik yapıya sahiptir. Kauffmann tarafından antijenik özelliklerine göre 1944 yılında sınıflandırılmıştır. Buna göre hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdeki O-spesifik polisakkarit (somatik) zincirine göre serolojik olarak serogruplara, H (kirpik) ve K (kapsül) antijenlerine göre de serotiplere ayrılmaktadır. Bugüne kadar 170'in üzerinde O-antijeni, 50'nin üzerinde H-antijeni ve 100'den fazla K-antijeni tanımlanmıştır. Kapsül antijeni (K) serotiplendirmede nadiren kullanılır. Binden fazla antijenik tip mevcuttur. Bilinen tüm *E.coli* serotiplerinin sadece %8-10'u, üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E.coli* serotiplerinin üçte ikisini oluşturur. En sık rastlanan üriner sistem enfeksiyon etkeni serotipler 0, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 18a, 18b, 22, 25, 50 ve 75' tir (Nataro ve Kaper 1998, Bilgehan 2000b).

1.6.1. O (Somatik) Antijeni

Somatik antijenler endotoksin yapısında antijenlerdir. O antijenleri LPS' in polisakkarit kısmında bulunan somatik veya hücre duvarı antijenleridir. Bu antijen O antiserumunda çapraz tepkime ile şekillenmektedir. O antijenleri sıcaklığa dayanıklıdır ve 2,5 saat kaynatmaya dayanabilirler. Alkole dirençli, formole dayanıksızdır (Eklund 2005).

170'den fazla *E.coli* O antijeni arasında çapraz reaksiyon olmasının yanı sıra aile içinde de *Salmonella, Shigella, Citrobacter* ve *Providencia* cinsi O antijenleri ile de çapraz reaksiyon gözlenir (Bilgehan 2000b, Töreci 2002, Öngen 2008).

O antijenlerini belirlemenin pratik bir önemi yoktur, zahmetli bir işlemdir ve rutin laboratuvarlar için olanaksızdır. LPS' in içinde kor (core) antijeni denilen ve O sero grubunun özelliğini taşımayan kısmı vardır ve bu kısım bakterinin endotoksinini oluşturan lipit A ile ilişkilidir (Töreci 2002).

1.6.2. H (Hauch= Kamçı) Antijeni

H antijenleri kirpik antijenleridir ve bu nedenle *E.coli* gibi sadece hareketli *Enterobacteriaceae* üyelerinde bulunurlar. H antijeni, protein yapısındadır ve bakterinin hareketi, *E.coli*'nin hücre yüzeyinde bulunan flagellumların dönmesi ile olmaktadır. Flagellanın alt birimi olan flagellum H-antijenine uygun protein

taşımaktadır. Hareketsiz (Nonmotile=NM) olan suşların hareketsizlik özelliği genlere bağlıdır (Eklund 2005).

Elliden fazla H antijeni belirlenmiştir. Bir suşun H antijenini belirlemenin (Örneğin; EHEC O157: H7) serotipi dışında fazla önemi yoktur. O, K antijenlerine nazaran sıcaklığa duyarlıdırlar. 100°C'de ısıtılmakla, alkol ve proteolitik fermentlerle yapıları bozulur. Ancak formole dirençlidir. Birbirleri ile ve diğer bakterilerin H antijenleri ile çapraz reaksiyon vermezler (Bilgehan 2000b, Bozkaya 2005).

1.6.3. K (Kapsül) Antijeni

K antijeninin varlığı ilk kez bakteriyel aglütinasyon testleri ile belirlenmiştir. Birkaç farklı molekül yapıları üzerinde çalışan uzmanlar K antijeninin polisakkarit içerdiğini gözlemlemişlerdir (Nataro ve Kaper 1998).

K antijenlerinin sayısı 80 civarındadır. Eskiden A, L ve B antijenleri olarak gruplandırılırken, bugün A antijeni grupI kapsüler polisakkarit olarak adlandırılmaktadır. Bu antijen kaynatılmaya ve pH:6'ya dayanıklıdır, az sayıda serogruptaki suşlar tarafından oluşturulur. Bu antijenleri oluşturan *E.coli* bakterileri O antiserumları ile aglütine olmazlar. L ve B antijenleriise grupII kapsüler polisakkaritler olarak adlandırılır, çok sayıda serogruptaki suşlar tarafından oluşturulurlar. K antijenleri 100° C' de 1-2 saat kaynatıldığında inhibe olurlar, pH 6'ya dayanıklıdırlar (Bilgehan 2000b, Töreci 2002).

K 1, 2, 3, 5, 12 ve 13 antijenleri içeren *E.coli* suşları piyelonefrit etkenidir. En sık saptanan K1 antijeni olup bu antijenin opsonizasyon ve fagositoza engel olma mekanizması bakteri hücre yüzeyine hidrofilik ve negatif yüklü özellik kazandırması ile olur. Ayrıca alternatif kompleman yolunu inhibe ederek, kompleman sisteminin bakterisidal etkisini yok eder (Dieckhaus 2003).

1.6.4. Fimbriya Antijenleri

Fimriya antijenleri eritrosit ve çeşitli hücrelere bakterinin aderensi sağlayan protein yapıda antijenlerdir (Farmer 1995, Erdem 1999b, Töreci 2002).

Serotiplendirmede öncelikle O ve H antiserumları kullanılır. Serotiplerin antijenik formülü O, H ve K harflerinin yanına rakamların yazılmasıyla gösterilir.

(Örneğin; O: 26 H: 1, O11: K76: H7) *E.coli* suşlarının antijen yapılarının belirlenmesi, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda önem kazanmaktadır (Erdem 1999b, Töreci 2002, Öngen 2008).

1.7. Virülans Faktörleri

Yapısal faktörler, hücre dışına salgılanan toksinler, enzimler ve çeşitli dokulara tutunmayı sağlayan bir takım organeller *E.coli*'lerin virülansına katkıda bulunurlar (Murray ve ark 1998, Ustaçelebi 1999).

1.7.1. Kapsül

Kapsül, fagositik yutulmaya karşı koruma ve konaktaki kompleman ilişkili bakterisidal etkiyi sağlamaktadır. İki kapsüler tip bulunmaktadır K1 ve K2. Bunlar doku bileşenleri ile moleküler benzeme göstermekte bu sayede de immun cevaptan kaçabilmektedirler (Emody ve ark 2003).

Menenjitli yenidoğanlardan izole edilen *E.coli* kökenlerinin %80'i K1 kapsülü taşımaktadır. Kapsül mikroorganizmayı in vitro şartlarda konak savunmasının öldürücü etkilerinden korur, beyin omurilik sıvısı ve kan dolaşımında bakterinin canlılığını sürdürmesini sağlar (Mandell ve ark 1995, Murray ve ark 1998, Ustaçelebi 1999, Lewinson ve Jawetz 2000). İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan çoğu köken kapsüllüdür, bunlar serumda uzun süre canlı kalıp sistemik enfeksiyonlara da yol açabilirler (Salyers ve Whitt 1994, Mandell ve ark 1995).

1.7.2. Adezinler

Yüzey virulans faktörleri, temel olarak fimbriya kökenli çeşitli adezinlerden oluşmaktadır. Fimbriyalar saç benzeri ince, protein alt birimlerinden meydana gelmiş yapışma organelleridir. Fimbriyalar hücre sitoplazmasından köken almıştır ve hücre membranından dışarı çıkmaktadır. Bakterinin epitelyuma tutunmasını sağlayan üroepitelyum hücrelerinin glikoprotein veya glikolipit kısımlarına bağlanırlar. İlk olarak 1960'larda J. P. Duguid tarafından tanımlanmıştır (Emody ve ark 2003, Kucheria ve ark 2005).

Tip 1 fimbriya (Mannoz Sensitive-MS)

En fazla eksprese edilen virulans faktörüdür. Üropatojen *E.coli*'lerin % 80'inden fazlasında bulunur. Mannoza duyarlı fimbriyalardır. Tip 1 fimbriya *E.coli*'lerin mukozal hücrelere tutunmasını sağlar (Blazquez ve ark 1999, Ustaçelebi 1999). Bakteriyel adezyonu, invazyonu ve biyofilm oluşmasını düzenlemektedir. Bu fimbriyalar, konak hücre yüzeyinde bulunan glikoprotein moleküllerindeki oligosakkaritleri tanıyarak bağlanmaktadırlar. Yalnızca Tip 1 fimbriya oluşturan suşlar idrar yapma sırasında idrarın yıkayıcı etkisi ile idrar kesesinden dışarı atılır. Tip 1 fimbriya ayrıca idrarda normal olarak bulunan Tamm-Horsfall proteinine de, mannoz açısından zengin olması nedeni ile tutunma özelliği gösterir. Tip 1 fimbriya bakterinin fagositoza olan duyarlılığını artırır (Erdem 1999b, Emody ve ark. 2003, Kucheria ve ark 2005).

P Fimbriya

Üriner sistem epiteline yapışma yeteneği vardır, sıklıkla sistitler ve asemptomatik bakteriürili vakalarda görülmektedir (Rytlewska ve ark 2003). İnsan eritrositlerini aglutine etme özelliğine sahip "mannoza dirençli" bir fimbriyadır.

P fimbriya olarak adlandırılmasının nedeni, özgül olarak eritrosit ve üroepitelyal hücrelerdeki P kan grubu antijenlerine bağlanmasıdır. Bu tip fimbriya ancak bazı *E.coli* susları tarafından belirli çevresel üreme kosullarında yapılır. Üroepitelyal hücrelere yüksek oranda adere olurlar (Tunçkanat 1993).

Genellikle İYE'ye neden olan *E.coli* kökenlerinde bulunan ve Pap pili (pyelonephritis associated pili) olarak da bilinen bu fimbriya β-D-Gal, 1-4 α-DGal disakkaritleri içeren P kan grubu antijenlerine spesifik olarak bağlanabilme özelliğine sahiptir. P kan grubu antijenleri toplumdaki bireylerin %99'unda bulunmaktadır. Birçok farklı antijenik tipte P fimbriya olmasına rağmen hepsinin reseptörü benzerdir. P pilinin tutunma bölgeleri böbrek ve mesanede birçok hücrede bulunabilir. P fimbriyaya sahip *E.coli* kökenlerinin kolonizasyonu, akut komplike olmayan piyelonefrit oluşumu için önemli bir faktördür. P fimbriyaya sahip *E. coli*'lerde adezyon mannoz varlığında inhibe olmaz dolayısıyla bunlara mannoz dirençli kökenler denir (Salyers ve Whitt 1994, Mandell ve ark 1995, Lewinson ve Jawetz 2000, Hooton 2001, Wilson ve Sande 2001, Sheng ve ark 2002).

S Fimbriya

Bakteriyemi etkeni olan *E.coli* kökenlerinde bulunur. Bakterilerin beyin ventriküllerine, koroid pleksusa ve damar epitelindeki reseptörlere tutunmasını sağlar (Ustaçelebi 1999). S fimbriya adezinlerinin üyeleri sıklıkla ekstraintestinal *E.coli* suslarında görülür (Mandell ve ark 1995). Üropatojenik *E.coli* suşlarında öncelikle Tip 1, P ve S fimbriyal adezinleri görülür (Mandell ve ark 1995).

Ayrıca bazı *E.coli* kökenlerinde a fimbriyal adezin (AFA-1 ve 2) ve X Faktör (Dr adezin) gibi pili olmayan adezinler bulunmaktadır. 'Dr hemaglütinin' de denen X faktör, P kan grubu antijenleri ve mannoz içeren bölgeler dışındaki alanlara tutunan ve İYE'ye neden olan *E.coli*'lerin virulansında önemli rolü olan bir yapıdır. Dr hemaglütinin yapımını kodlayan Dra operonu, sistitli hastalardan izole edilen *E.coli* kökenlerinde saptanmıştır (Salyers ve Whitt 1994, Ustaçelebi 1999, Sheng ve ark 2002).

1.7.3. Ekzotoksinler

Enterotoksinler

Diyare etkeni enterotoksijenik *E.coli* kökenleri tarafından, ısıya dayanıklı (Stabil toksin) ve ısıya dayanıksız (Labil toksin) olmak üzere iki tip enterotoksin salgılanır (Murray ve ark 1998, Ustaçelebi 1999, Lewinson ve Jawetz 2000).

1-Labil Toksin (LT): LT-1 ve LT-2 olmak üzere iki tiptir ve plazmid tarafından kodlanırlar. LT-1 yüksek molekül ağırlıklı (86000 dalton), kolera toksinine benzer, ısıya duyarlı bir toksindir. A ve B olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. B parçası ince barsaklarda GM1 reseptörüne bağlandıktan sonra A parçası hücre içine girerek toksik etki gösterir.

Adenilat siklazı aktive ederek hücre içinde cAMP miktarını artırır ve barsak boşluğuna bol miktarda sıvı ve NaCl geçişine neden olur. Sonuçta lökositsiz sulu diyare meydana gelir. LT-2 ise daha çok hayvanlarda görülen enfeksiyonlarda rol oynar (Salyers ve Whitt 1994, Mandell ve ark 1995, Ustaçelebi 1999, Wilson ve Sande 2001).

2-Stabil Toksin (ST): Yaklaşık 18-50 aminoasidin disülfit bağlarıyla bağlanarak meydana getirdiği küçük polipeptid zincirlerdir. Disülfit bağları

nedeniyle ısıya dirençlidirler (100^0C'de 30 dk. yapılarını korurlar) (Mandell ve ark 1995, Ustaçelebi 1999).

Stabil toksin STa ve STb olmak üzere iki tiptir. STa LT'ye benzer bir diyare oluşturur. Etkisini guanilat siklazın aktivasyonu sonucu cGMP miktarını artırarak oluşturur. LT barsak lümenine bol sıvı ve elektrolit salgılanmasına neden olur (Salyers ve Whitt 1994, Mandell ve ark 1995, Ustaçelebi 1999, Wilson ve Sande 2001). STb ise cGMP ve cAMP düzeylerini değiştirmez. Hücre içi kalsiyum miktarını artırır, serotonin ve prostoglandin E2 salınımını uyarır. Ayrıca diğer toksinlerin aksine barsak mukoza hücrelerine zarar verir ve epitel hücre kaybı, özellikle de villus atrofisine neden olur. Sonuçta absorbsiyonun azalmasıyla beraber ozmotik diyare meydana gelir (Wilson ve Sande 2001).

Genellikle hem LT hem de ST salgılanır ancak diyare oluşması için birisi yeterlidir. Toksinler hücreye özgüldür, kalın barsak hücreleri uygun reseptörler taşımadığından toksinlere duyarlı değildir (Mandell ve ark 1995, Lewinson ve Jawetz 2000).

Verotoksinler

E. coli'lerin O157: H7 serotipi, kültürde vero hücrelerine ve kalın barsak mukoza hücrelerine yaptıkları toksik etkiden dolayı 'verotoksin' adı verilen ve *Shigella'*ların shigatoksine benzerliği nedeniyle shigalike toksin 1-2 (SLT 1-2) dedenen toksinler üretir (Mandell ve ark 1995, Murray ve ark 1998, Ustaçelebi 1999, Lewinson ve Jawetz 2000, Wilson ve Sande 2001).

Hemolizinler

α–Hemolizin üropatojen *E.coli'*lerde en sık rastlanan virulans faktörlerinden bir tanesidir. İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan bazı *E.coli* kökenleri eritrositleri lizise uğratan ve aynı zamanda diğer hücre tiplerini öldüren ekstrasellüler bir toksin üretirler (Salyers ve Whitt 1994, Mandell ve ark 1995, Murray ve ark 1998). Bu toksin 'resiniferatoksin' (RTX) ailesine ait olan por yapan toksindir. Isı değişken bir hücre dışı proteindir. Plazmid veya kromozomal kökenli olabilir. Hedef hücreler eritrositler, lökositler, endotel ve renal epitel hücreleridir. RTX toksinleri ökaryot hücre membranında por oluştururlar. Toksin ile kalsiyum bağlanması por oluşumu için önemlidir. Bu oluşum, sitoplazmik bileşenlerin serbest kalmasına neden

olduğundan, toksinin yüksek miktarları hücreleri lizise uğratır (Salyers ve Whitt 1994, Murray ve ark 1998).

Böyle bir durum böbrek hasarına neden olabilir. İnfeksiyon süresince spesifik antikorların sentezinin teminini sağlamaktadır. Hemolizin üretimi; en fazla piyelonefrit hastalarından izole edilen suşlarda görülmekte, bunu sistit hastalarından izole edilen suşlar izlemektedir (Emody ve ark 2003, Kucheria ve ark 2005, Rama ve ark 2005).

1.7.4. Endotoksinler

E.coli'lerin hücre duvar lipopolisakkaridi (LPS) olan endotoksinler ateş, hipotansiyon ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olurlar (Mandell ve ark 1995, Lewinson ve Jawetz 2000). LPS'nin P pili ile sinerjik olarak immun yanıtta rol aldığına dair bazı kanıtlar vardır. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni *E.coli*'lerin sıçanların mesanesine inokülasyonuyla insanlardakine benzer bir bağışık yanıt oluşumu gözlenir. Bu yanıt polimorf nüveli lökositlerin mukozaya hareketi ve lümen veya mesane içine sitokinlerin salınımı ile karakterizedir (Salyers ve Whitt 1994).

1.7.5. Diğer Virulans Faktörleri

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

Sitotoksik Nekroz Yapıcı Faktör 1 (CNF1)

Üropatojenik suşlarda bulunan virulans faktörlerinden biridir. Fagositoz ve apopitoz ile ilişkilidir. Konak dokularda direkt sitotoksisiteye neden olmaktadır (Emody ve ark 2003, Yamamoto 2007).

Sitolizin A: Konak hücre apopitoz ve hücre siklusunu durdurma aktiviteleri göstermektedir (Emody ve ark 2003).

Sideroforlar: Düşük moleküler ağırlıkta olan moleküllerdir. Demire (Fe^{+3}) karşı yüksek ilgileri vardır. Demir bağlanmış sideroforlar, reseptörler aracılığı ile siderofor-demir kompleksinin bakteri membranından ve sitoplazmadan geçişini kolaylaştırmaktadır. Sınırlı demir varlığı, bakteriyel patojenlere karşı önemli bir

konak savunmasıdır. *E.coli* aerobik metabolizma ve çoğalma için demire ihtiyaç duyar. İnfeksiyona karşı oluşan konak cevabı ise üropatojen *E.coli* için gerekli olan demir kullanım miktarını azaltmaktadır (Emody ve ark 2003, Rama ve ark 2005, Wiles ve ark 2008, Vagrali 2009).

1.8. Plazmidleri, Bakteriyosinleri

Bakterilerin içinde ve kromozomların dışında bulunabilen DNA yapısında, içinde bulundukları bakterilere bazı özellikler kazandıran ve bu özellikleri genetik olarak kontrolü altında tutan 4-400 kilobazlık elementlere plazmid denir. Plazmid çift iplikli, kromozomdan bağımsız olarak çoğalabilen, kromozom dışı genetik elementlerdir. Bunlar metabolizma ile ilgili olaylarda ve çeşitli antibiyotiklere direnç kazanmada rol alırlar. Antibiyotik direncinin hızla yayılmasına yol açabilirler. Bu yayılımı birkaç yolla yapabilirler. Spesifik bir organizmanın tek bir klonu, mutasyon veya dirençli bir plazmidin kazanılması ile dirençli hale gelebilir. Meydana gelen bu dirençli organizma spesifik yerlere adapte olmasını sağlayan genlere sahiptir. Konjugatif plazmidler bir türden diğer bir türe transfer olabilirler. Böylece daha önce duyarlı olan türlerde yeni antibiyotik direnci salgınlarının ortaya çıkmasına yol açabilirler. Plazmidlerdeki direnç genleri küçük mobil genetik elementler (transpozonlar, integronlar, gen kasetleri gibi) içinde yerleşebilirler. Bazen direnç bakteri topluluğundaki diğer direnç genleri ile bağlantılı plazmidlere veya kromozomlara geçebilirler. Bu şekilde birbiri ile ilişiksiz birden fazla ilaca karşı eş zamanlı direnç gelişebilir (çoklu ilaç direnci) (Kuyucu 2007).

Escherichia coli suşları aynı türün diğer suşlarını öldürücü etkiye sahip bakteriyosinler üretebilmektedir. *E.coli* tarafından üretilen bakteriyosin kolisin adını alır. 1925 yılında A.Graita tarafından keşfedilmiştir. Plazmid DNA tarafından kodlanmaktadır ve yüksek moleküler ağırlığa sahip proteinlerdir. Kolisin gen kümeleri plazmidler üzerinde kodludur ve toksinin üretiminden sorumludur. Bakteriyosinlerin etki mekanizmaları, hücre zarında por oluşturma, DNA, rRNA ve tRNA'ya karşı nükleaz aktivitesi gösterme gibi esaslara dayanır. Kolisinler, Gramnegatif bakteriler tarafından üretilen tüm bakteriyosinlerden farklı olarak büyük proteinlerdir. Hücre zarında por oluşturan kolisinlerin büyüklükleri 449–629 amino asit arasında değişim gösterir. Nükleaz bakteriyosinlerinin amino asit sayısı ise daha geniş aralıktadır (178-777 amino asit) (Trautner ve ark 2005, Akkoç ve ark 2009).

1.9. Klinik Tablo

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarına *Escherichia*, *Citrobacter*; Alt solunum yolu enfeksiyonlarına *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*; Bakteriyemi ve sepsise *Escherichia, Klebsiella*, *Enterobacter*; Sindirim sistemi enfeksiyonlarına *Salmonella, Shigella*, *Escherichia*, Yersina; Üriner sistem infeksionlarına *Escherichia*, Proteus, *Klebsiella, Morganella* türleri neden olmaktadır (Patrick ve ark 2010*).*

Escherichia coli, normal barsak florasında yer alan bakterilerdendir. Barsaklarda diyare oluşturan suşları dışında kommensal olarak yaşarlar. Ancak vücutta başka bir organa, dokuya geçtiklerinde enfeksiyona neden olabilirler. *E.coli'*nin oluşturduğu hastalıkları barsaklarda oluşan ve barsak dışında oluşan hastalıklar olarak ikiye ayırmak gerekir (Erdem 1999c).

1.9.1. Barsak Dışı *E.coli* Kaynaklı Enfeksiyonlar

Barsak dışı *E.coli* enfeksiyonlarından en sık görülen, idrar yolu enfeksiyonlarıdır. *E.coli* hastane ve toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarından en sık izole edilen patojen olup olguların yaklaşık %80-95'inde etken olarak saptanmaktadır (Söyletir ve Topçu 1996, Goettsch ve ark 2000, Kaya ve ark 2001, Kaygusuz ve ark 2001).

İdrar yolu enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Enfeksiyon gelişiminde, üropatojen bakterinin virülansı yanında cinsiyet, gebelik, sonda kullanımı, diyabet ve yaşlılık gibi konağa ait faktörlerde rol oynamaktadır (Hooton 1997).

İdrar yolları enfeksiyonları çocuklarda solunum sistemi enfeksiyonlarından sonra en sık ortaya çıkan enfeksiyonlardır (Mc Millan ve ark 1999).

Üropatojenik *E. coli (*UPEC)

Üropatojenik *E. coli (*UPEC) suşları idrar yolları enfeksiyonlarının en önemli nedenidir (Walters ve ark 2012). Üropatojenik *E. coli (*UPEC), idrar yolu enfeksiyonlarının %90'ının nedenidir ve erişkinlerde görülen komplike vakaların %80'inden sorumludur. UPEC idrar yolu epitel hücrelerine özellikle bağlanabilen fimbriyalara sahiptir. Üriner sisteme bağlı olarak en fazla sistit ve piyelonefrit

görülür. Safra ve safra yollarına yerleşmeleri ile kolesistit ve kolanjite neden olabilirler (Kara 2007).

Gebelik, böbrek veya idrar kesesinde taş, üreter darlık, prostat hipertrofisi gibi idrar akışını zorlaştıran nedenler enfeksiyona zemin hazırlar. *E.coli* idrar yollarına asendan, hematojen veya lenfojen yolla erişir. Asendan yol özellikle kadınlarda gelişen enfeksiyonlarda rol alır. Kadınlarda kısa üretranın ucunda kolonize olan *E.coli* idrar kesesine geçebilir. Kadınların yaklaşık %10–35'i yaşamının her hangi bir döneminde İYE geçirmektedir. Hematojen yolile enfeksiyon, daha sıklıkla yenidoğanlarda görülür. Lenfojen bulaşa ise kalın barsak lenf dolaşımı ile idrar kesesi lenf dolaşımı arasındaki ilişki neden olur. En önemli konak faktörü, normal üriner akımın tıkanması (prostat hipertrofisi, taş, konjenital anomaliler) veya sonda gibi yabancı cisim varlığıdır.

Komplike olmayan İYE için özgün virulans faktörlerine gerek vardır. Bunlardan en önemlisi P fimbriya'dır. P antijeni olmayan kişilerde komplike olmayan İYE görülmez. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında altta yatan bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır (Erdem 1999c, Özkuyumcu 2009).

1.9.2. Barsaklarda Oluşan *E.coli* Kaynaklı İnfeksiyonlar

Barsaklarda hafif diyareden, kolera benzeri ağır sıvı kayıplarıyla seyreden diyareye yada beraberinde hemolitik üremik sendrom gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları olan kanlı diyareye kadar farklı seyirlerde gastrointestinal sistem hastalıklarına neden olmaktadır (Erdem 1999c).

Enterotoksijenik *E.coli (*ETEC)

ETEC, ilk kez 1960'lı yıllarda diyare ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle küçük çocuklarda dehidratasyona ve malnütrisyona yol açabilen birkaç gün süren bol sulu diyareye neden olur (Cabral 2010).

Diğer barsak patojeni *E.coli* suşları gibi, fekal-oral yolla ve kontamine su ve besinlerle bulaşır. Mide asiti koruyucu faktördür. Gelişmekte olan ülkelerde iki yaş altındaki çocuklarda ciddi seyirli ishale neden olurken, geri kalmış ülkelerde erişkinlerde kolera benzeri tabloya neden olmaktadır. Bu ülkelerde toplumun önemli bir kısmı kısmen de olsa bu bakteriye karşı bağışıktır. Gelişmiş ülkelerden ziyaret

amacıyla bu ülkelere gelenler enfeksiyonlara duyarlı olabilmektedir ve ETEC'e bağlı turist ishali gelişebilmektedir (Berkiten 2005, Forbes ve ark 2007, Murray ve ark 2009).

Hastalığının en belirgin semptomları; ishal ve abdominal kramplardır, bazen de bulantı, baş ağrısı eşlik edebilir ancak genellikle kusma ve ateşe az rastlanır. ETEC genellikle nispeten hafif sulu ishale neden olurken, bazı yeni ETEC salgınları kendisini uzamış hastalık süresi ile göstermektedir (Erdem 1999b, Miller ve Tang 2004, Donnenberg ve ark 2005).

Enterotoksijenik *E. coli* kökenleri ince bağırsak mukozasına kolonizasyon faktör antijenleri (colonization factor antigens: CFA) denilen adhezinler aracılığı ile bağlanır. Tarihsel olarak CFA veya *E. coli* yüzey antijenleri ismi verilen bu yapılar esas olarak bakteri piluslarından oluşur. *E. coli* kökenlerinde 20'den fazla farklı pilus vardır ve bunlar konak reseptörlerine özgüldür. Her bir pilusa karşı oluşan antikorlar o serotipe karşı koruyucudur ama diğerine karşı koruyucu değildir. Dolayısıyla çocuklar birden fazla ETEC ishali geçirebilir. Erişkin yaşta ise daha önceki karşılaşmalardan dolayı bu bakteriye bağlı ishallerin görülmediği kabul edilmektedir (Orskov 1984, Puente ve Finlay 2001, Donnenberg ve ark 2005, Forbes ve ark 2007).

Sahip oldukları kolonizasyon faktörleri, yüzeyel antijenleri ve uzun pilusları aracılığı ile barsak epiteline kolonize olan bu bakterilerin iki türlü ekzotoksin yaptıkları bilinir. Bu ekzotoksinlerden birinin ısıya duyarlı (LT), diğerinin ısıya dirençli (ST) enterotoksinler oldukları, ısıya dirençli olan enterotoksinin bir plazmidile düzenlendiği ortaya konulmuştur (Erdem 1999a, Berkiten 2005).

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)

İlk defa 1940 yılı yaz aylarında çocuklarda görülmesiyle tanımlanmıştır (Johnson ve Nolan 2009). Bebeklerde ve 2 yaş altındaki çocuklarda sık görülür. Hastanelerde, bebek servislerinde ve kreşlerde salgınlara yol açar. Erişkinlerde nadiren görülür (Erdem 1999a, Berkiten 2005, Donnenberg ve ark 2005).

Çocuklarda ve küçük bebeklerde sıklıkla şiddetli, uzun süren, mukuslu-kansız-sulu diyareye neden olur. Kusma ve ateş şeklindeki bulgular EPEC

hastalığının belirgin özellikleri olarak kendisini gösterir. EPEC enfeksiyonunun kronik diyare ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle malabsorbsiyon, malnutrisyon, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi sekellere neden olabilir (Erdem 1999a, Donnenberg ve ark 2005).

Enteropatojenik *E.coli* suşları enterotoksin oluşturmaz ve invaziv değildir. Bulaşma insandan insana fekal-oral yolla veya bebek mamalarının bu suşlar ile kontamine edilmesi ile olur. Daha çok yeni doğanlarda ve 2-3 yaş grubu çocuklarda görülen diyareye neden olur. Erişkinlerde farinkste kolonize olan suşlar da kaynak olabilir. Süt bebeklerinde EPEC enfeksiyonlarına nadiren rastlanır ve memeden kesilme sonrasındaki aylarda hastalanma riskleri artar.

Çeşitli salgınlarda ölüm oranı %0-%70 arasında, ortalama ise %6'dır. Yenidoğanlarda ise %16'dır. Bütün dünyada görülüyor olsa da son 20 yılda gelişmiş ülkelerde çok daha az görülmektedir. Geri kalmış ülkelerde ise hala önemini korumakta ve özellikle yaz aylarında daha sık salgınlara yol açmaktadır (Töreci 2002, Günaydın 2004, Bozkaya 2005).

Bu mikroorganizma tutunma ve yapışma-bozma (A/E; Attaching-Effacing) adı verilen özel bir mekanizma ile barsak epiteline sıkıca tutunarak ishale neden olur. Dokuya sıkıca bağlandıktan sonra bir inflamasyon reaksiyonu oluşturur. İnce barsak mukoza hücrelerine plazmid kontrolündeki pililer yardımıyla tutunarak o bölgedeki mikroviluslara zarar verir (Erdem 1999b, Berkiten 2005, Eklund 2005).

Klasik EPEC serotipleri tipik olarak HeLa ve Hep-2 hücrelerine özgü bir lokalize aderens paterni göstermektedir (Salyers ve Whitt 1994, Clarke 2001, Donnenberg ve ark 2001, Puente ve Finlay 2001, Murray ve ark 2009).

Enteropatojenik *E. coli* virulans faktörleri kromozom ve plazmidler üzerinde bulunan genlerin kontrolündedir. EPEC'in patojenitesinin tüm özelliklerini göstermesi için iki genetik elemanın olması gerekir. Birincisi EPEC adherence factor (EAF) plazmidi denilen ve tip IV fimbriya veya demet oluşturan piluslar (bundle forming pilus: bfp) denilen pilusları kodlayan plazmidler taşır, ikincisi de yapışma ve bozma etkisidir ki "enterosit bozma lokusu" (locus of enterocyte effacement: LEE) denilen bir T3SS (Type 3 secretion system: tip 3 sekresyon sistemini) intimin denilen dış membran adhezini, transloke intimin reseptörü (Tir) ve diğer proteinleri kodlayan

bir patojenite adası tarafından yönetilir (Donnenberg ve ark 2001, Murray ve ark 2009).

Tipik EPEC'ten kast edilen organizmanın hem EAF plazmidi hem de LEE patojenite adasını birlikte taşımasıdır. Bu kökenler enterositlere lokal adherens göstererek bağlanır. Atipik EPEC kökenleri ise EAF plazmidleri taşımazlar, dolayısıyla bfp taşımazlar ve bunlar daha az patojendir. Bu özellikleriyle bfp'nin enfeksiyonun başlangıcındaki adherensi yönlendirdiğine ve daha sonra bakterinin barsak yüzeyine dağılmasına yol açtığına inanılmaktadır. EPEC'in başlıca adhezin faktörleri bfp, intimin ve T3SS'inde yer alan EspA proteinidir (Donnenberg ve ark 2001, Murray ve ark 2009, Bardiau ve ark 2011).

Enteroinvaziv *E.coli (*EIEC)

EIEC ilk kez 1944 yılında *Paracolon bacillus* olarak tanımlanmış ve daha sonra *E. coli* O124 olarak adlandırılmıştır. 1971 yılında, gelişmemiş ülkelerde görülmüştür. EIEC enfeksiyonunun tipik özelliği olan kanlı diyare, Diğer *E.coli* diyarelerine oranla daha seyrektir. Bu suşlar ile enfeksiyon daha çok kontamine besinlerle bulaşır ve bütün dünyada seyrek olarak rastlanır. İnsandan insana bulaş olmaz (Brooks ve ark 2004, Berkiten 2005).

EIEC suşları genel olarak hareketsiz, laktozu fermente etmez veya geç fermente ederler, lizin dekarboksilaz negatiftir (Töreci 2002, Günaydın 2004, Bozkaya 2005, Cabral 2010).

EIEC doğrudan kolon mukozasına invazyon yapar, epitel hücreleri içinde çoğalır, epitel hücrelerini tahrip eder. Doku hasarı oluşturur. *Shigella*'ların yaptığı dizanteri gibi enterit oluşturur (Brooks ve ark 2004, Berkiten 2005).

Klinik tablo *Shigella* benzeri bir patoloji ile ortaya çıkar. *Shigella* ve *E.coli* o arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir. *Shigella* dizanterisine benzer bulguların saptanmasına rağmen, EIEC suşlarının hastalık yapabilecek infektif dozu *Shigella*'ya göre çok daha yüksektir. Daha çok besin kaynaklı diyareye neden olurlar. Ateş, karın krampları ve kanlı-mukuslu tipik dizanteri veya sulu diyare yapar, titreme ve halsizlikle karakterize edilmiştir (Erdem 1999b, Tulek 2001, Töreci, 2002, Günaydın 2004, Bozkaya 2005, Cabral 2010).

Enterohemorajik (Verotoksijenik) *E.coli (*EHEC-VTEC)

EHEC'in patojen *E. coli* sınıfında bulunması iki önemli çalışmaya dayanmaktadır. Birinci çalışma, Riley ve ark.'nın 1983 yılında iki salgın hakkında yaptıkları araştırmadır. Hastalarda kramp şeklinde karın ağrısı, sulu ve kanlı diyare gibi tipik sindirim sistemi semptomlarına rastlanmıştır. Bu hastalık önce hemorajik kolit (HC) olarak tanımlanmış ve bir hazır gıda zincirindeki İYE pişmemiş hamburgerlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu hastalardan alınan dışkı örneklerinde, daha önceden nadir görülen bir *E. coli* serotipi olan *E. coli* O157: H7'ye rastlanmıştır. İkinci çalışmada Karmali ve arkadaşları 1983 yılında dışkıda fekal sitotoksin üreten *E. coli* ile hemolitik üremik sendrom (HÜS) arasındaki ilişki İYE rapor etmişlerdir (Karmali ve ark 1983, Riley ve ark 1983, Nataro ve Kaper 1998).

5 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaş üzeri bireylerde daha fazla olgular görülür. İnvazyon yeteneği yoktur. Bu köken kanlı ishale ve hemolitik üremik sendrom gibi ciddi bir komplikasyona yol açması nedeniyle gittikçe artan öneme sahiptir. Su ve gıda kaynaklı enfeksiyonlardır. Yaşlı bakım evlerinde ve kreşlerde salgınlara neden olurlar (Tulek 2001, Töreci 2002, Günaydın 2004, Bozkaya 2005, Donnenberg ve ark 2005).

Plazmid kontrolünde bir virulans faktörü ile bakteriyofaj kontrolünde olan ve Shigella toksinine benzeyen sitotoksin sentezler [Shigella Toksini Üreten *E.coli (*STEC)]. Bilinen tek bir EHEC serotipi vardır: O157: H7'dir. O157: H7 sorbitolü fermente etmez veya geç etki gösterir (Brooks ve ark 2004, Berkiten 2005).

O157: H7 serotipi hemorajik diyare ve kolite sebep olur ve EHEC suşlarının yaklaşık %80'i serotip O157: H7'dir. Dışkı lökosit içermez ve bu özelliği ile *Shigella* diyaresinden ayrılır. Verotoksin üreten *E.coli* O157: H7 sorbitolü fermente edemez.

Tanıda Sorbitollü MacConkey (SMac) agar kullanmanın büyük önemi vardır. Smac besiyerinde şeffaf renksiz koloniler yoğun olarak ürerler. Bununla birlikte sadece SMac kullanıldığında karıştırılabilme ihtimali olan sorbitol negatif *E.coli* ve *Proteus* suşlarını inhibe etmek için, ortama sefiksim veya sefiksim-tellürit ilavesi yapılmalıdır. O157 antijenini tespit etmek için serum aglütinasyon ve lateks koaglütinasyon testleri mevcuttur. Ayrıca *E.coli* O157: H7 Pulsed Field Gel

Electroforesis (PFGE), Southern analizleri, İnsertion dizi (IS) probları değişik çalışmalarda uygulanmaktadır. EHEC senenin sıcak aylarında genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda yaygındır (Töreci 2002, Günaydın 2004, Bozkaya 2005).

Enteroagregatif *E.coli (*EAggEC)

Enteroagregatif *E. coli*, çocuklarda endemik, epidemik ishal etkenleri arasındadır. Gelişmekte olan ülkelerde1-5 yaş arasındaki çocuklarda kronik persistan diyare etkenidir. Aynı zamanda HIV enfeksiyonuna bağlı immun yetmezlik gelişen kişilerde görülen kronik diyareden de sorumludur (Murray ve ark 2009). Ancak çocuklarda sulu diyare, kusma, dehidratasyon ve nadiren karın ağrıları, ateş ve kanlı dışkı yapar). Bu enterotoksin oluşturmayan, invazif olmayan, O ve H antijenlerine göre *ETEC, EHEC, EIEC ve EPEC* olarak adlandırılmayan Hep-2 ve HeLa hücrelerine tipik etkileri olan *E. coli* suşlarıdır (Erdem 1999a, Tulek 2001, Kayser ve ark 2002).

Bazı EAEC kökenlerinin sitotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Bu toksine enteroagregatif sitotoksin (EAST) denir. Bu toksin de plazmid tarafından kodlanmaktadır. Bu toksinin hücre kültürlerindeki hücrelerde yuvarlaklaşmaya, kopmalara; insan bağırsak modelinde kriptlerde dilatasyon ve hücre harabiyetine yol açtığı gösterilmiştir (Clarke 2001, Campos ve ark 2004, Donnenberg ve ark 2005, Forbes ve ark 2007, Murray ve ark 2009,).

Difüzoaderan *E.coli (*DAEC)

DAEC, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda diyareye neden olan patojenik bir *E. coli* türüdür (Yoon ve Hovde 2008).

Kansız ve lökositsiz diyare oluşturur. Hep-2 hücrelerinde difüz adherans paterni gösterirler. Bağırsak mukoza hücrelerinin yüzeyine fimbriya (F1845) veya dış membran proteinleri yoluyla difuze olarak tutunur. Bu fimbriyalar sayesinde seyrek bir şekilde epitele bağlanırlar ve hücre içi sinyal mekanizmasını etkinleştirirler. Patogenez ve klinik henüz tam olarak açıklanamamaktadır (Wilson ve Sande 2001, Özkuyumcu 2009).

LT ve ST toksinlerini üretmez. EPEC gibi epitel hücrelerine bağlanma plazmidine sahip değildir (Yoon ve Hovde 2008).

1.9.3. Yenidoğan Menenjiti

E.coli menenjiti daha çok yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda görülmektedir. B grubu streptokoklardan sonra en sık rastlanan menenjit etkenidir. Patogenezde K1 kapsül antijeninin rolü vardır (Erdem 1999a, Eisenstein ve ark 2000).

Gebelik döneminde *E.coli* K1 suşlarının kolonizasyonu artar ve amniyotik membran yırtılması nedeniyle veya doğum sırasında bebeğe bulaşır. Menenjit etkeni *E.coli* suşlarının ayrıca beyindeki damar endotel hücrelerine tutunmasında rol oynayan fimbriyaları bulunmaktadır. Ölüm oranı yüksektir (%40-80) ve sekel kalabilir. *E.coli* yaşlılarda nadiren menenjit yapar (Erdem 1999a, Öngen 2008).

1.9.4. Bakteriyemi

Mukozal yüzeylerin *E. coli* ile kolonizasyonu sık iken invazif bakteriyemi nadir görülmektedir. Genellikle bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. Özellikle idrar akışını engelleyecek bir durum varsa bakteriyemi riski artar.

Bakteriyemi oluşturan suşlar genellikle serumun ve komplemanın bakterisidal etkisine direnç gösteren suşlardır. Hastane enfeksiyonu şeklinde gelişen ve üriner sistemden oluşan bakteriyemide ölüm oranı %20 civarındadır. Diğer gram negatif bakteriyemilerde olduğu gibi *E.coli,* bakteriyemisinde de sistemik reaksiyon endotoksine yani bakterinin LPS'lerine karşıdır. LPS bakteriyemi oluşturan *E.coli* suşlarının en toksik faktörüdür; şoka ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olur. Bu tür hastalarda ölüm oranı %40-70 civarındadır.

E.coli bakteriyemisi özellikle yapay solunum cihazına bağlı hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Lösemi, kanser veya kemoterapiye bağlı granülositopenili hastalarda bakteriyemi gelişme riski fazladır (Erdem 1999a, Öngen 2008).

1.9.5. Solunum Yolu İnfeksiyonu

Escherichia coli'nin neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonlarında rol alan spesifik bir virulans faktörüne rastlanmamıştır. *E.coli* akciğerlere daha çok üst solunum yollarında kolonize olmuş bakterinin aspirasyonu ile ulaşır. Hematojen

yolla da bulaşabilir. *E.coli* pnömonilerinin çoğu hastane enfeksiyonu şeklinde görülen fırsatçı enfeksiyonlardır. *E.coli* nozokomiyal pnömonilerin, %12-50'sinde netken olarak izole edilmiştir. Pnömonili hastaların çoğu 50 yaşın üzerindedir ve genellikle altta yatan diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik bir hastalığı vardır. Kronik hastalığın varlığı nedeniyle tablo ağır seyreder (Söyletir ve Topçu 1996, Erdem 1999c, Öngen 2008).

E.coli aynı zamanda septik artit, endoftalmit, karaciğer absesi, peritonit, beyin absesi, endokartit, osteomiyelit, prostatit, sinüzit, süpüratif tiroidit gibi çok çeşitli klinik tablolara yol açabilir (Erdem 1999c).

1.10. Direnç Mekanizmaları

Direnç; bir mikroorganizmanın, antimikrobiyal ajanın öldürücü veya üremeyi engelleyici etkisinden korunabilme kapasitesidir. Dirençli bir mikroorganizmanın bu özelliği değişik nedenlerden kaynaklanabilir.

Doğal Direnç: Kalıtsal özellikte olmayan direnç tipidir. Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle dirençli olması anlamına gelir. Genellikle antimikrobiyalin bağlanarak etkili olduğu hedef molekülün olmaması doğal dirence sebep olur. Bir antimikrobiyal doğal dirençli olan türün hiç bir kökeni o antimikrobiyalden etkilenmez.

Çevreye Bağlı Direnç: Antimikrobiyal ajanın invivo ve invitro etkinliği arasındaki farkı gösteren bir tanımdır. Laboratuvarda invitro etkinliği olabilen bir antimikrobiyal; dokudaki oksijen basıncı ve pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi faktörlerle invivo etkili olamayabilir (Öztürk 2002).

Kazanılmış Direnç: Bakterilerin genetik değişimlerine bağlı olarak daha önce duyarlı olduğu bir antimikrobiyalden etkilenmemesi anlamına gelmektedir. Genetik olarak kazanılan direnç mekanizmaları üç tiptir (Gülay 1999, öztürk 2002).

a. Kromozoma Bağlı Direnç: Bu tip direnç kromozomda kendiliğinden (spontan) bir mutasyon sonucu oluşmaktadır. Her hücre bölünmesinde mutasyon sıklığı 10^{-5}ile 10^{-10} civarındadır; bazı antimikrobiyaller için bu oran daha yüksektir; (örneğin rifampisin için 10^{-5}ile 10^{-7}'dir). Kromozomal mutasyonla kazanılan direnç bir aşamada veya çok aşamada gercekleşir.

Bir aşamalı mutasyon: Antimikrobiyalle bir veya birkaç temas sonrası birden ileri derecede direnç gelişir. Rifampisine karşı *E.coli'*de bu tipte bir direnç gelişir.

Çok aşamalı mutasyon: Direnç derecesi giderek artan yavaş bir şekilde gelişir. Penisilin ve tetrasikline direnç gelişimi bu şekilde olur. Mutasyonla porin üretimi bozulması sonunda bakterinin ilaca geçirgenliği azalabilir, ilacın bağlandığı hedef değişebilir veya bakter İYE parçalayan bir enzim sentezlenir. Kromozomal mutasyonla gelişen direnç başka türden bakterilere yayılmadığından ve mutasyona uğrayan bakterinin metabolizması da değişebilip üremesi kısıtlanabileceğinden dolayı plazmidle oluşan dirence göre daha seyrek görülür (Öztürk 2002).

b. Plazmidlere Bağlı Direnç: Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak replike olan, kromozom dışı genetik elemanlardır. Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır. R plazmidi adı verilen direnç plazmidleri farklı antimikrobiyallere karşı direnç genleri taşımaktadır. R plazmidi içeren bakteriler bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktararak onların da dirençli hale gelmesine neden olmaktadırlar. Bu direnç daha çok antimikrobiyalleri inaktive eden veya hücrenin geçirgenliğini değiştiren enzimlerle olmaktadır (Öztürk 2002).

c. Transpozonlara Bağlı Direnç: Transpozonlar bir DNA molekülünden diğerine geçebilen DNA dizileri olup plazmidlerden farklı olarak bağımsız replike olmamaktadırlar. Bu nedenle kromozom veya plasmid içinde bulunabilmekte ve bunların arasında yer değiştirebilmektedirler (Öztürk 2002).

1.11. Kinolonlar

İnsanoğlunun bakterilerle olan savaşında son yılların en gözde antibakteriyel ajanları arasında yer alan kinolonlar; aslında 1960'lı yıllardan beri bilinen eski bir antimikrobik grubudur. Bu grubun ilk üyesi Lesher ve ark. tarafından 1962 yılında, antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılması esnasında elde edilen ara üründen üretilen yapısında flor içermeyen nalidiksik asittir (Bilgehan 1995, Erdem 1999c, Hooper 2001a, Melli 2004,).

Nalidiksik asitin dar etki spektrumu, yan etkisinin fazla olması, düşük serum düzeyi ve doku toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmış ancak *Shigella* ve

*E.coli'*nin o dönemlerde kullanılan diğer antibiyotiklere direnç geliştirmesi nedeniyle 1980'li yıllarda diyare ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için yeniden ele alınmıştır (Leblebicioğlu 2002, Melli 2004).

Nalidiksik asit sadece Gram negatif aerobik basillere etkili, idrarda yüksek yoğunluklara ulaşabilen ve bu yüzden idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibakteriyel ajandır (Midilli 1998, Ulusoy 2003). Gram pozitif bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve anaerob bakterilere etkili olmayışı nedeniyle klinik kullanımı sadece üriner sistem enfeksiyonları ile kısıtlı kalmıştır. Ancak daha sonraki yıllarda nalidiksik asite karşı bakterilerin kolay direnç oluşturamaması ve bu bileşiğin özellikle plazmid kökenli dirence duyarsız oluşu dikkatleri tekrar bu grup üzerine toplamıştır. Özellikle 1980'li yıllardan sonra geliştirilen florokinolonlar yeni kinolon türevleri nalidiksik asite göre daha geniş etki alanı, daha İYE invitro etkinlik ve daha İYE farmakokinetik özellikleri ile çok değişik enfeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanmış yeni ajanlardır (Polk 1989, Bilgehan 1995, Öztürk 1997, Andriole 1999, Başustaoğlu 1999, Mülazımoğlu 1999, Melli 2004).

Kinolonlar antibiyotik değildir, tamamen sentetik olarak üretilen kimyasallardır. DNA sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler. Bu gruptaki ajanların hepsi *Enterobacteriaceae* ailesinin yaptığı enfeksiyonlarda çok İYE etkinlik gösterirler. Ayrıca Gram negatif koklara (*Neisseria* ve *Morexella)* da etkilidirler. Siprofloksasin idrar yolu enfeksiyonlarına karşı oldukça sık kullanılan bir kinolondur (Midilli 1998, Ulusoy 2003).

Son yıllarda yeni kinolonların kullanıma girmesi ile alt solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde geniş kullanım alanları bulmuşlardır. Kullanımın artışı ile birlikte özellikle toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında kinolon dirençli *E.coli* izolasyonunun arttığı bildirilmektedir (Thompson 1999, Poole 2000, Hooper 2001b).

Florokinolonlar: Birinci kuşak; nalidiksik asit, oksolinik asit, flumekuin vesinoksasin, ikinci kuşak; norfloksasin, siprofloksasin, enoksasin, pefloksasin, fleroksasin, lomefloksasin ve ofloksasin, üçüncü kuşak; levofloksasin, sparfloksasin ve grepafloksasin ve dördüncü kuşak; gatifloksasin, sitafiloksasin, klinafloksasin,

gemifloksasin, travofloksasin ve moksifloksasinden oluşur. Bu kinolonların farmakodinamik özelliklerine göre sınıflandırılmaları Çizelge 1.2.'de görülmektedir (Ball 2000, Bambeke ve ark 2005).

1.11.1. Kinolonların Tarihçesi

Lesher ve arkadaşları tarafından 1962 yılında antimalaryal bir ajan olan klorokinin sentezi sırasında tesadüfen keşfedilen nalidiksik asitle başlayan kinolonların öyküsü, bugün çok sayıda ve yaygın kullanılan üyeleri ile geniş bir aileye dönüşerek devam etmektedir (Andriole 2005).

1970'li yıllarda birinci kuşak kinolonlar oksolinik asit ve sinoksasin geliştirilmiştir (Bearden ve ark 2001, Hooper ve ark 2001b). Bu grubun üyeleri aerop gram negatif bakterilere oldukça etkili olmasına karşın, gram pozitif aerop bakterilere ve anaerop bakterilere karşı etkili değildir. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de İYE olmadığından üriner sistem enfeksiyonları gibi belli endikasyonlarda ve kısıtlı kullanım alanına sahiptirler. Sistemik kullanıma da uygun olmayan bu ajanların günümüzde kullanımları söz konusu değildir.

Geniş etki spektrumlu ve yaygın kullanım alanına sahip, aynı zamanda İYE farmakokinetik özellikleri olan kinolonlar 1980'den sonra kullanıma girmeye başlamışlardır. Molekülün C-6 pozisyonuna bir flor eklenmesiyle elde edilen yeni moleküller florokinolon olarak adlandırılmış ve ikinci kuşak kinolonlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu değişiklik grup üyelerine daha İYE bir gram negatif etkinlik ve ilave olarak gram pozitif etkinlik kazandırmıştır. Norfloksasin (1986) bu grubun ilk üyesi olup bunu siprofloksasin (1987) ve ofloksasin (1988) izlemiştir. Siprofloksasin güçlü antipsödomonal etkiye de sahip olup, daha sonra sentezlenen moleküller dahil en güçlü antipsödomonal kinolon olma özelliğini sürdürmektedir. Diğer ikinci kuşak kinolonlar arasında enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin, pefloksasin ve rufloksasin vardır. Ancak bu moleküller öncekiler kadar yaygın kullanım alanı bulamamışlardır (Hooper ve ark 2001a, , Oliphant ve Green 2002, Moellering 2005, Von Bambeke ve ark 2005).

1990'lı yıllar ise üçüncü kuşak kinolonların geliştirildiği olmuştur. Levofloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin, sparfloksasin, temafloksasin, tosufloksasin, ve pazufloksasin bu grubun üyeleridir. Üçüncü kuşak kinolonların etki

spektrumu özellikle pnömokoklara karşı olmak üzere artmış gram pozitif etkinlik ve anaeroplara karşı orta derecede etkinlik olarak özetlenebilir. Ancak bu moloküllerin büyük bir kısmı klinik kullanıma girmeden veya girdikten bir süre sonra yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır. Bu gruptan sadece levofloksasin uzun yıllar sorunsuz ve yaygın olarak kullanılmış ve halen de kullanımına devam edilmektedir. 1990'ların sonu ve 2000'li yıllarda ise, trovafloksasin, klinafloksasin, sitafloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasinin yer aldığı dördüncü kuşak kinolonlar gündeme gelmiştir. Bunlar pnömokoklara karşı daha da artmış etkinlik yanında çok güçlü antianaerop etkinliğe sahip moleküllerdir. Ancak bunlar içinde de günümüzde sadece moksifloksasin ve gemifloksasin kullanılmakta olup, diğerleri yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır (Hooper ve ark 2001a, Oliphant ve Green 2002, Moellering 2005, Von Bambeke ve ark 2005).

Çizelge 1.2. Kinolonların farmakodinamik özelliklerine göre sınıflandırılması (Kahraman 2010). (* Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır).

Grup	I.Kuşak	2.Kuşak	3.Kuşak	4.Kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin Piromidik asit Flumekin	Siprofloksasin Ofloksasin Pefloksasin Norfloksasin Enokasasin Fleroksasin Lomefloksasin	Levofloksasin Grepafloksasin* Sparfloksasin* Temafloksasin*	Moksifloksasim Gatifloksasin Gemifloksasin Sitafloksasin Clinafloksasin* Travofloksasin*
Mikrobiyolojik etkinlik	Enterobacteri-aceae	Enterobacteri-aceae P. aeruginosa Atipik Mikroorganizmalar	Enterobacteri-aceae S.pneumoniae Atipik Mikroorganizmalar P. aeruginosa	Enterobacteri-aceae S.pneumoniae Atipik Mikroorganizmalar anaeroblar P. aeruginosa
Kullanım alanı	Yalnızca üriner system enfeksiyonları	Sistemikenfeksiyonlar Üriner sistem enfeksiyonları	Sistemikenfeksiyonlar Üriner sistem Enfeksiyonları	Sistemikenfeksiyonlar Üriner sistem enfeksiyonları

1.11.2. Kinolonların Kimyasal Yapısı

Kinolonlar, canlı mikroorganizmalardan elde edilen birçok antibiyotikten farklı olarak kimyasal yollarla elde edilen sentetik maddelerdir. Bu nedenle aslında

antibiyotik değil, kemoterapötik maddelerdir. Bu özellikleri laboratuvar koşullarında çok sayıda kinolon molekülünün sentezlenebilmesine olanak sağlamaktadır (Andriole 2005).

Temel kinolon molekülündeki kimyasal yapı aktivite ilişkilerinin çok net olarak anlaşılabilmiş olması daha geniş spektrumlu, daha yüksek intrensek aktiviteli daha İYE ve gelişmiş farmakokinetik profile sahip, daha az yan etkili ve doğal olarak daha İYE klinik sonuçlara ulaşmamızı sağlayan moleküllerin üretilebilmesine yol açmıştır (Andriole 2005, Von Bambeke ve ark 2005, Boteva ve Krasnykh 2009).

Şu an klinik kullanımda olan bütün kinolonların esas yapıları ikili halka yapısından oluşmaktadır. Birinci halkada1. pozisyonunda nitrojen ve 4. pozisyonda karbonil grubu vardır. Bunlardan birinci halkanın 3. pozisyonundaki karbon atomuna karboksil grubu bağlıdır. Pek çok farklı ikili halka yapısı geliştirilmiştir, fakat en başarılı olan yapılar; ikinci halkada 6.pozisyonda bazılarında 8. pozisyonda flor vardır, 7. karbona piperazinil halkası bağlıdır. Bu değişiklik mikroorganizmalara etkinliği arttırırken kinolonun hücre içine girişini kolaylaştırır. Özellikle 1980'li yıllardan sonra geliştirilen florokinolonlar nalidiksik asite göre daha geniş etki alanı, daha İYE in vitro etkinlik ve daha İYE farmakokinetik özellikleri ile çok değişik enfeksiyonların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılmaya başlanılan yeni ajanlardır (Jacoby 2005).

Nalidiksik asit, 1-etil, 7-metil gruplarıyla bir 1, 8 naftiridin'dir. Oksolinik asit ve sinoksasin de 6 ve 7. pozisyonları bağlayan dioksolo halkası ve 1-etil grubu taşımaktadır. 6. pozisyona bir fluorin eklenmesiyle etkinlik arttırılmıştır. 7. pozisyona piperazinyl (norfloksasin, enoksasin, siprofloksasin), metil-piperazine (pefloksasin, ofloksasin, lomefloksasin, fleroksasin, temafloksasin, levofloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin), dimetil- piperazinyl (sparfloksasin) gruplarının eklenmesi ile gram negatif bakterilere karşı etkinlik daha da arttırılmıştır. Piperazin halkasındaki metil grubu oral biyoyararlanımı arttırmaktadır. Bu yapısal özellikler klinik kullanımdaki yeni kinolonların çoğunun ortak özelliğidir (Hooper ve ark 2001b).

Kinolonlar arasındaki antibakteriyel etkinlik, farmakokinetik ve bazıyan etkiler yönünden farklılıklar kimyasal yapılarındaki farklılıklardan

kaynaklanmaktadır. Kinolonlar sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkinliklerine göre dört gruba ayrılır (Leblebicioğlu 2002).

1.11.3. Etki Mekanizmaları

Kinolonlar bakteri hücresinde DNA sentezini bozarak etkilerini gösterirler ve konsantrasyon bağımlı bakterisidal etkilidirler. Çok yüksek konsantrasyonlarda RNA ve protein sentezini inhibe ederler (Hooper 2001a, Leblebicioğlu 2002, Jacoby 2005).

Bakteri hücresindeki temel hedefleri DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimleridir. Etkilerini bu enzimleri inhibe ederek ve DNA enzim komplekslerindeki DNA'nın ayrılmasını hızlandırarak gösterirler (Hooper ve ark 2001a).

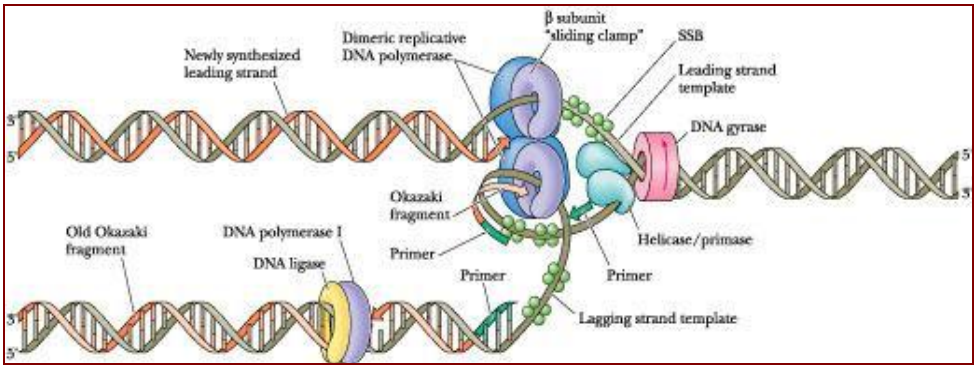
Bakteri kromozomu çift sarmallı bir DNA iplikçiği olup, bakteri hücresinin 200-300 katı uzunluğundadır. Kromozom kendisinden çok daha küçük olan bakteri hücresinin içine yerleşebilmek için kendi etrafında kıvrımlar oluşturur. Bu olay bile kromozomun bakteri hücresi içerisine yerleşmesine yetmez ve kıvrımlar bir RNA çekirdeği etrafına ikinci kez ve bu defa ters yönde sıkışmaya uğrar (Bilgehan 1995, Erdem 1999a, Türkyılmaz 2000, Melli 2004).

Kinolonların bakteri hücresinde 2 hedefi vardır:

1. DNA giraz (topoizomeraz II): DNA giraz ilk kez 1976'da Gellert ve ark.'larının tarafından tanımlanmıştır (gellert ve ark 1976). DNA giraz enzimi iki *gyrA* alt birimi ve iki *gyrB* alt biriminden oluşan tetramerik bir enzimdir; DNA negatif süpersarmalını katalizler ve DNA topolojisinin korunması için gereklidir (Şekil 1.4) (Reece ve Maxwell 1991).A alt birimi 97.000 dalton, B alt birimi 90.000 dalton ağırlığındadır. DNA giraz molekülünün toplam ağırlığı 374.000 daltondur.

DNA giraz kromozomal çift sarmallı bakteri DNA'sında geri dönüşümlü kesme ve tekrar bağlama fonksiyonu ile DNA'da negatif kıvrımlara neden olur ve DNA molekülünün boyunu küçülterek hücre içine sığdırır. Bu olaya süper kıvrılma süper sarmal adı verilir. DNA'nın bu şekilde negatif süper kıvrımlar oluşturması, DNA replikasyonunun ve bazı genlerin transkripsiyonunun başlamasına yol açar.

DNA giraz aynı zamanda DNA replikasyon çatalı boyunca yığılan süper helikslerin ilerlemesinden de sorumludur.



Şekil 1. 1. DNA giraz'ın işlevi (Yedekci 2010).

2. Topoizomeraz IV: İki parC ve iki parE alt biriminden oluşan tetramerik bir enzimdir ve DNA replikasyonunda replike olmuş kardeş kromozomların ayrılmasıyla ilgilidir. parC 75 kDa, ParE 70 kDa'dur. Her iki enzim de büyük homoloji gösterir. gyrA ve parC DNA'yı keser, gyrB ve parE bu reaksiyon için enerji sağlar. Bakteri hücresinin ikiye bölünmesi sırasında bakterinin kromozomal DNA'sı da replike olmaktadır. Topoizomeraz IV enzimi DNA replikasyonunun terminal döneminde ana DNA'ya bağlı yavru DNA'nın kopmasından sorumludur (Hooper 2001a, Hooper 2001b, Jacoby 2005).

Kinolonlar, çift sarmallı DNA'nın replikasyonu sırasında DNA sarmallarının birbirinden ayrılmasıyla oluşan enzim-DNA kompleksine bağlanarak topoizomerizasyonu engeller ve replikasyon çatalı, RNA polimeraz ve DNA helikazın önünde fiziksel bir bariyer oluşmasına neden olurlar. Replikasyon çatalının enzim-DNA-ilaç kompleksi ile karşılaşması hücre ölümü ile sonlanır (Nicolas-chanoine 1997). Florokinolonların gram pozitif ve gram negatif bakterilerde enzim hedefleri farklıdır. E. coli'de DNA giraz, *S. aureus*'ta ise Topoizomeraz IV birincil hedeftir. Pek çok gram negatif bakteri için DNA giraz, pek çok gram pozitif bakteri için Topoizomeraz IV birincil kinolon hedefi olmaktadır (Reece 1991, Khodursky ve ark 1995, Heisig 1996, Hooper ve ark. 2001a, , Topçu ve ark 2002, , Smith ve ark 2002).

1.11.4. Kinolonların Direnç Mekanizmaları

Antibiyotik direnci, bir mikroorganizma türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi veya antibiyotiğe duyarlı suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Kazanılmış antibiyotik direnci ya mikroorganizma kromozomunda oluşan mutasyonlarla yada dirençli bir mikroorganizmanın direnç genini duyarlı mikroorganizmalara aktarması ile ortaya çıkmaktadır. Antibiyotiklerin kullanılmaya başladığı yıllardan bugüne, yaygın ve bilinçsiz kullanımları sonucu dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve tüm dünyada hızla yayılmıştır (Gold ve Moellering 1996, Töreci 2003).

Kinolon direnci, ilacın hedefindeki değişimlerden, ilacın hedefine etkin konsantrasyonlarda ulaşamamasından bazen de her iki mekanizmanın birlikte görülmesinden kaynaklanabilir. Kinolonların klinikte kullanımı ile doğru orantılı olarak direnç gelişimi artışı gözlenmekte ve kinolonlar arası çapraz direnç görülmektedir (Hooper 2001a).

Kromozomal mutasyonlar

Kromozomal mutasyonlar ise kromozomların sayısında ya da yapısında meydana gelen değişiklikler olarak tanımlanabilir. Kromozom sayısındaki değişiklikler her zaman takımın katları şeklinde olmayabilir. Bazen kromozom takımına tek ya da birkaç kromozom eklenebilir ya da eksilebilir. Genellikle mayoz ve mitozu izleyen hücre bölünmesi sırasında meydana gelen hatalardan kaynaklanırlar. Birkaç farklı türü bulunmakla beraber, genel olarak iki ana gruba ayrılırlar.

Hedef enzimlerdeki değişiklikler

Hedef enzimlerlerdeki değişimler, enzim alt ünitesini kodlayan genlerdeki spontan mutasyonlardan kaynaklanır (Yoshida ve ark 1990). Klasik olarak gram negatif bakterilerde ilk basamak direnç gelişimi DNA giraz geninde ortaya çıkan mutasyonlarla meydana gelir ve kinolonun MİK değerinde 4-8 kat artış görülür. Dirençli bakterilerin gyrA alt üniteleri ele alındığında aminoasit değişimlerinin genellikle amino ucundaki enzim aktif bölgesinde bulunan tirozin molekülünün (Tyr-

122) çevresinde yer aldığı görülmektedir. Bu tirozin molekülü topoizomerizasyon sırasında kesilmiş DNA uçlarına kovalan olarak bağlanmaktadır. Kristallografik analizler de dirence yol açan aminoasit değişimlerinin kinolonların bağlandığı kısmı oluşturan üç boyutlu bir bölgede toplandığını göstermektedir. Bu bölgeye kinolon direncini belirleyen bölge (Quinolone Resistance Determining Region- QRDR) adı verilmektedir (Khodursky ve ark. 1995). Özellikle *E.coli, Pseudomanas aeruginosa* ve *Hemofilus influenzae*'da görülen bu tür direnç genellikle tüm kinolonlara karşı oluşmaktadır. QRDR, *E.coli* kökenlerinde *gyrA*'nın 67-106. aminoasitleri arasında bulunmaktadır. *E.coli* 'de en sık *gyrA* geninde oluşan mutasyon görülmektedir. Bu mutasyon 83.Kodondabulunan Serin aminoasitinin (TCG) Lösin aminoasitine (ATC) değişimi şeklindedir (Erdem 1999c). Hedef enzimlerdeki değişimlere bağlı kinolon direnci basamaklar halinde gelişir. Önce birincil hedef enzimde ortaya çıkan ilk mutasyon 4–8 kat direnç artışına yol açarken bunu ikincil hedefteki mutasyonlar izler. Bu ikinci mutasyon yüksek düzeyde ve sıklıkla etkinliği yüksek olan yeni kuşak kinolonlara da dirençli bakterilerin gelişmesine yol açar. Sadece *gyrB* genindeki mutasyonlara bağlı direnç ise düşük düzeydedir. *GyrB* geninde oluşan mutasyonlara bağlı gelişen direnç tüm kinolonlara karşı olmayabilir.

Topoizomeraz IV genindeki mutasyonlar ise DNA giraz geninde mutasyon olmadığı durumlarda sessiz kalırlar ve MİK artışına yol açmazlar. Gram pozitif bakterilerde ise ilk mutasyon topoizomeraz IV genindedir. Eğer DNA giraz ya da topoizomeraz IV genlerinin birinde mutasyon ortaya çıkarsa diğer gendeki mutasyonun ortaya çıkma olasılığı artar ve yüksek düzeyde direnç gelişir. Böylelikle yeni kuşak kinolonlara da dirence neden olur (Hooper 2001a).

İlaç geçirgenliğindeki değişiklikler

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

Son yıllarda florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir. Aktif pompa sistemleri her tür hücrede bulunmakta ve antibiyotiklerden hücreyi korumaktadır. Kinolonların gram negatif bakterilerde hedeflerine ulaşabilmeleri için dış membranı ve sitoplazmik membranı geçmeleri gerekir. Florokinolonlar moleküler yapılarının küçük olması ve porinler ile sitoplazmik membrandan geçmelerine engel olmayacak iyonik özellikleri nedeniyle hücre içerisine kolaylıkla girerler. Ancak OmpF gibi bazı porin proteinlerinin kaybı veya değişimi nedeniyle ilacın, sitoplazma içerisinde konsantrasyonunu düşürerek dirence neden olabilmektedir (Hooper 2001b, Gülay 2002).

Aktif pompa sistemleri, kullandıkları enerji kaynağı, transport yolu, filogenetik özellikleri, yapısal özellikleri ve substrat profillerine göre birincilve ikincil aktif transport sistemleri olarak iki ana gruba ayrılırlar. Birincil aktif transport sistemleri arasında, ATP bağlayan kaset (ATP-binding cassette-ABC) üst ailesine bağlı olan altı aile antibiyotik atılımından sorumludur. Bunlar özellikle ökaryotik hücrelerden antibiyotik atılımında rol oynamaktadır. İkincil aktif transport sistemleri (antiport, simport ve uniportlar) ise beş üst aile [SMR (Small Multidrug Resistance), MET (Multidrug Endosomal Transporter), MAR (Multi Antimicrobial Resitance), RND (Resistance Nodulation Division) ve MFS (Major FacilitatorSuperfamily)] içerisindeki on aileden oluşmaktadır. SMR ve RND üst aileleri sadece prokaryot hücrelerde bulunmaktadır. Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnci açısından en önemli grup RND üst ailesidir. Bu yapısal organizasyon substratların dışarıdan alındığı gibi tekrar dışarı atılmasını sağlamaktadır. Pompa sistemleri, giraz geninde tek nokta mutasyonu taşıyan suşlarda direnç açısından sinerji göstererek MİK düzeylerinin yükselmesine neden olmaktır (Erdem 1999c, Leblebicioğlu 2002, Jacoby 2005).

Plazmid aracılı kinolon direnci

Plazmid kaynaklı kinolon direncine (Plazmid mediated quinolone resistance - PMQR) ilk kez 1987yılında Bangladeş'te klinik örnekten izole edilen bir *Shigella dysenteriae* suşunda plazmid aracılı nalidiksik asit direncinin varlığı bildirilmiş, ancak bu iddia daha sonra kanıtlanmamıştır (Munshi ve ark 1987, Nordmann ve Poirel 2005).

PMQR'den sorumlu olan gen *qnr* olarak tanımlanır ve *qnrA (*Martinez-martinez ve ark 1998, Nordmann ve Poirel 2005), *qnrS (*Hata ve ark 2005) ve *qnrB* (Jacoby ve ark 2006) olarak alt gruplara ayrılır. 1998 yılında ilk kez Plazmid aracılı kinolon direncinin varlığı idrar örneğinden 1994 yılında izole edilen siprofloksasine dirençli *K.pneumoniae* suşunda gösterilmiştir. (Martinez-martinez ve ark 1998). İn-vitro çalışmalarla saflaştırılmış *qnr* proteininin *E.coli* DNA girazını siprofloksasinin inhibisyonundan koruduğu gösterilmiştir. Qnr proteini tek başına düşük düzey kinolon direncine neden olmasına rağmen, kromozomal farklı mekanizmaların birlikteliği ile yüksek düzey kinolon direncine yol açabilmektedir (Martinez-martinez ve ark 1998, Jacoby ve ark 2006, Robicsek ve ark 2006, Martinez-martinez 2008). *QnrA* ilk olarak 1994 yılında Alabama'da *K. Pneumonia* kökeninde gözlenmiştir. Daha sonra *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* ve*Salmonella enterica* kökenlerindeki varlığı çeşitli bölgelerden bildirilmiştir (Wang ve ark 2003, Paauw ve ark 2006). QnrA gibi 218 aminoasitten oluşan QnrS proteini, QnrA ile % 58 aminoasit benzerliği göstermektedir. *QnrB* ise ilk olarak Güney Hindistan (Coimbatore)'dave Amerika'da *K. pneumoniae* ve *E.coli* suşunda identifiye edilmiştir (Jacoby ve ark. 2006). QnrB, pentapeptid ailesinden 226 aminoasitlik bir proteini kodlar. QnrB'nin QnrA ile % 40, QnrS ile % 37 oranında aminoasit benzerliği gösterdiği bildirilmiştir. *QnrC* Çin (Shangai)'de üriner sistemden 2008 yılında izole edilen *Proteus mirabilis* suşunda bildirilmiştir (Wang ve ark 2009). QnrC'nin kodladığı 221 aminoasitlik proteinin qnrA1, qnrB1, qnrS1 ve qnrD tarafından kodlanan proteinlerle sırasıyla % 64, % 42, % 59, % 43 oranında aminoasit benzerliği taşıdığı saptanmıştır. *QnrS* ilk olarak Japonya'da bir besin zehirlenmesi sırasında Shigella flexneri kökenlerinde gözlenmiştir (Hata ve ark 2005). *QnrD* ise 2009 yılında Çin'de (Henan) 2006-2007 yıllarında insandan izole edilen *Salmonella enterica* suşlarında saptanmıştır. Genel olarak Qnr proteinleri nalidiksik aside dirence ve norfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin gibi florokinolonların duyarlılığında azalmaya neden olmasına rağmen *qnrD* pozitif suşların siprofloksasine azalmış duyarlılık gösterdikleri, nalidiksik asite ise duyarlı oldukları bildirilmiştir (Robicsek ve ark 2006, Caraco ve ark 2009). Bu güne kadar 6 *qnrA*, 4 *qnrS* ve 23 *qnrB* varyantı bildirilmiştir (Jacoby ve ark 2006). *Qnr* genlerinin su ve çevresel kaynaklı bakterilerde bulunması, bu genlerin yoğun kinolon grubu antibiyotik kullanımından dolayı hareketli gen transfer elemanlarına aktarıldığı düşünülmektedir (Martinez-martinez 2005, Poirel ve ark 2005). *Qnr* geninin GSBL sentezleyen Gram negatif bakterilerde daha sık olduğu gözlenmektedir. Bu genin ürünü olan *qnr* tek başına düşük düzey kinolona dirence neden olurken, kromozomal

mutasyonların varlığında kliniğe yansıyacak düzeyde ciddi kinolona direnç görülebilmektedir.

2006 yılında farklı bir plazmid aracılı direnç geni olan *aac (6')-Ib-cr* geni keşfedilmiştir. *aac (6')-Ib* geni kanamisin, tobramisin ve amikasine direnceneden olan bir aminoglikozit asetiltransferazı kodlar. Bu genin bir varyantı olan *aac (6')-Ib-cr* geni ise norfloksasin ve siprofloksasin gibi bazı kinolonların enzimatik inaktivasyonuna ve sonuçta duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır (Robicsek ve ark 2006). Diğer plazmid aracılı kinolona dirence neden olan *qepA (*quinolon efflux pump) geni ise 2007 yılında Japonya ve Belçika'da *E.coli* suşlarında gösterilmiştir. *qepA* geni 14 transmembran geri atım pompalarının MF (major facilitator) ailesiyle ilişkili olan 511 aminoasitlik bir proteini kodlayarak norfloksasin ve siprofloksasin gibi hidrofilik kinolonların hücre dışına pompalanmasına neden olmakta, böylece bu antibiyotiklerin MİK'lerini arttırmaktadır (Yamane ve ark 2007).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Besiyerleri ve Hazırlanması

2.1.1. İnsan Kanlı Agar

Kanlı agar genel üretim besiyeri olarak kullanıldı.

İçeriği (g/ l):

Lab-lemco powder 10

Pepton 10

Sodium chloride 5

Agar 15

PH ..... 7.3±0.2

Hazırlanışı:

a. 40 gram toz 1 litre distile su içerisinde 5-10 dakika çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı.

b. Otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildi.

c. Besiyeri sıcaklığı 45-50^{0}C' ye düştükten sonra %5 steril defibrine insan kanı ilave edildi. Karıştırılarak homojenizasyon sağlandıktan sonra steril plaklara döküldü.

d. Kullanılıncaya kadar +4°C'de muhafaza edildi.

2.1.2. Eozin Metilen Blue Agar

Eozin Metilen Blue Agar (EMB), Gram negatif bakterilerin üremesinin sağlanması ve üreyen bakterilerin laktozu fermente etme özelliğinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı.

İçeriği (g/ l):

Pepticdigest ofanimaltissue 10

Dipotasium hidrojen fosfat 2

Eosin Y 0.40

Metilen blue 0.065

Agar 15

PH ..... 7.1±0.2

Hazırlanışı:

a. 37.5 gram toz, 3.75 gram bakteriyolojik agar 1 litre distile su içerisinde 5-10dakika çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı.

b. Otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildikten sonra steril plaklara20 ml döküldü.

d. Kullanılıncaya kadar +4^{o}C' de muhafaza edildi.

2.1.3. Mueller-HintonAgar

Mueller-Hinton Agar (MHA), antibiyotik duyarlılık testleri için kullanıldı.

İçeriği (g/ l):

Beef extract Casein 2

hidrolisate-asidic 17.5

Agar 17

Nişasta 1.5

PH .....7.3±0.1

Hazırlanışı:

a.38 gram toz 1 litre distile su içerisinde 5-10 dakika çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı.

b. Otoklavda 121C'de 15 dakika steril edildi.

c. Steril plaklara 4 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü.

d. Kullanılıncaya kadar + 4°C'de muhafaza edildi.

2.1.4. Triple Sugar Iron Agar

Triple Sugar Iron (TSI) Agar, bakterilerin glukoz, laktoz ve sükroz şekerlerini fermente etme, gaz ve H_2S oluşturma özelliklerinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı.

İçeriği (g/ l):

Powder 3

Yeast extract 3

Pepton 20

Glucose 10

Lactose 10

Sucrose 10

Ferrik citrat 0.3

Sodyum Kloride 5

Sodyum Tiosulphat 0.3

Phenol Red 0.024

Agar 12

PH ..... 7.4 ±0, 2

Hazırlanışı:

a. Temel besiyeri tartıldı, distile su içinde benmaride hafif ısıtılarak eritildi.

b. pH 7.4'e ayarlandı.

c. Tüplere 5 ml miktarlarda dağıtıldı.

d. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildi.

e. Steril cam tüplere yaklaşık 3'er cm dip ve yatık bölüm oluşacak şekilde döküldü.

f. Kullanılıncaya kadar +4^{o}C'de muhafaza edildi.

2.1.5. Simmon's Sitrat Agar

Simmon's Sitrat Agar, bakterilerin karbon ve enerji kaynağı olarak sitratı kullanma özelliklerini belirlemek amacıyla kullanıldı.

İçeriği (g/ l):

Ammonium Dihydrogen phosphate 1

Dipotassiumphosphate 1

Sodiumchlotide 5

Sodiumcitrate 2

Magnesiumsulfate 0.2

Bromthymolblue 0.08

Agar 15

Sodyum amonium fosfat 0.8

Hazırlanışı:

a. pH: 6.9'a ayarlandı. Tüplere 5 ml miktarlarda dağıtıldı; ağızları pamuk tıkaç ile kapatıldı.

b. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildi.

c. Tüpler yatık durumda, yüzeyi eğimli olacak şekilde katılaştırıldı.

d. Kullanılıncaya kadar +4^{o}C' de muhafaza edildi.

2.1.6. Hereket Besiyeri

İçeriği (g/ l):

Agar bios 4

Sodium chloride (tuz) 5

Beef extract 3

Peptone 10

Hazırlanışı:

a. Tozların 1 litre distile su içerisinde 5-10 dakika çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı.

b. Otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildi.

c. Steril cam tüplere döküldü.

d. Kullanılıncaya kadar +4^{o}C' de saklandı.

2.1.7. Üre Besiyeri

Besiyeri bileşimindeki tek karbon kaynağı üre olup, üreyi kullanan bakteriler bu besiyerinde gelişme sonunda amonyak oluşturur ve ortamın alkali oluşmasına neden olur.

İçeriği (g/ l):

Yeast extract 0.1

KH2PO4 ..... 9.1

Na_2HPO_4 ..... 9.5

Urea 20

Phenol red 0.01

Hazırlanışı:

a. 21 gr Urea Agar Base Christensen toz besiyeri 1 litre distile su içerisinde 5-10 dakika çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlandı.

b. pH'sı 6, 8'eayarlandı.

c. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildi.

d. Sterilizasyon işleminden sonra ısı 50-55°C'ye düşünce besiyeri içine 100cc'ye 5 ml olacak şekilde hazır olarak alınan % 40'lık üre solüsyonu ekildi.

e. Steril pamuklu tüplere eğik yüzey oluşturacak şekilde 2 cm derinliğinde dökülür. Tüpler yatık durumda katılaştırıldı.

2.2. Bakterilerin Toplanması

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na poliklinik ve kliniklerinden gönderilen çeşitli örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen ve saklamaya alınan 115 *E.coli* suşu çalışmaya alındı.

2.3. Bakterilerin Üretilmesi ve Tanımlanması

Çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerin, laboratuvarda genel üretim besiyeri olan, insan kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agara ekimi yapıldı ve plaklar 35ºC'de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda oluşan koloniler makroskobik olarak incelendi.

Kanlı besiyerinde beyaz veya sarı S tipi koloniler EMB besiyerinde metalik röfle veren yeşil-siyah koloniler Gram yöntemi ile boyandı ve Gram negatif, çomak şeklinde, görüldü. Glikoz, laktoz ve sükroz üzerindeki etkilerini ve H_2S oluşturup oluşturmadıklarını görmek için üç şekerli demirli agar olan (TSİ) besiyerine, üre'yi hidrolize edip etmediklerini araştırmak için ise Crystensen Üre agar'a tek karbon

kaynağı olarak sitratları kullanıp kullanmadığını görmek için ise Simons Citrateagar'a ekildi. Hareketi olup olmadıklarını belirlemek için ise hareket besiyerine ekildi. 18-24 saat inkübasyondan sonra bu besiyerlerindeki üreme özelliklerine göre tiplendirme yapıldı.

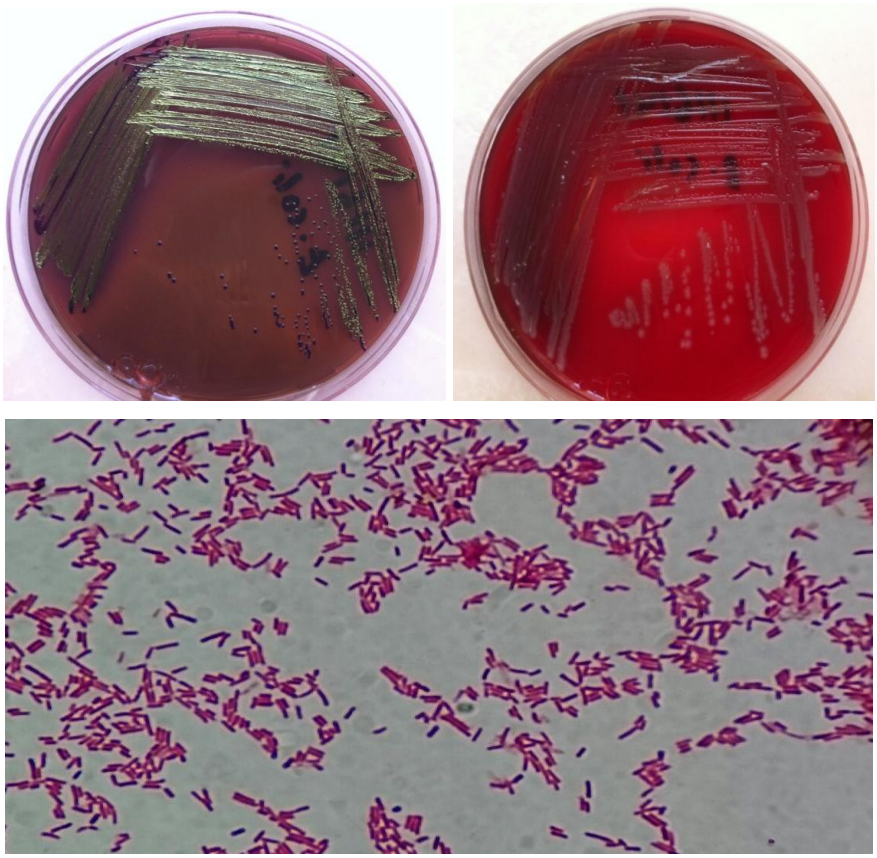
TSI Testinin Yapılışı: Tek koloniden iğne öze ile tüp tabanına 0.5 mm kalacak şekilde batırma ekimi yapıldı, koloni aynı zamanda yatık yüzeye de ekildi. 37 °C'de etüvde 24 saat inkübe edildi. TSİ besiyerinde kırmızıdan sarıya renk dönmesine neden olan suşların laktoz, sükroz ve glukozu fermente ettiği kabul edildi.

Sitrat Testinin Yapılışı: Tek koloniden iğne öze ile besiyeri yüzeyine ekim yapıldı. 37°C'de etüvde 24 saat inkübe edildi.*E.coli* sitrat negatif bir bakteri olduğu için sitrat besiyerlerinin hiçbirinde reaksiyon gözlenmedi.

Hareket Testin Yapılışı: Tek koloniden iğne öze ile besiyerine batırma ekimi yapıldı. 37°C'de etüvde 24 saat inkübe edildi. Bütün *E.coli* suşlarında hareket besiyerinin tamamının bulanıklaşması gözlendi.

Üre Testinin Yapılışı: Tek koloniden iğne öze ile besiyeri yüzeyine ekim yapıldı. 37°C'de etüvde 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda kırmızı renk oluşması pozitif sonuç, hiç renk değişmemesi negatif sonuç olarak değerlendirildi. *Escherichia coli* negatif bakterilerdir.

Hareketli, oksidaz negatif, karbonhidratlardan (laktoz, glukoz) fermentasyonla asit ve gaz oluşturan, indol testi pozitif ve sitrat testinin negatif olası *E. coli* kolonileri çalışmaya alındı (şekil 2.1).



Şekil 2.1. *Escherichia coli*'nin EMB agar ve kanlı agar besiyerlerlerindeki ve gram boyama görüntüleri.



Şekil 2. 2. Hareket, üre besiyerindeki, sitrat, Voges-proskauer ve İndol sonuçlar.

2.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

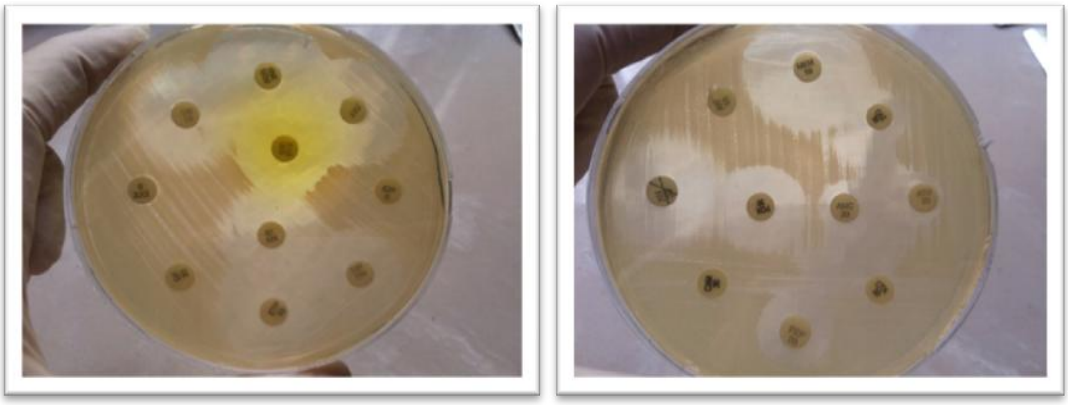
2.4.1. Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi

Disk difüzyon yöntemi, CLSI'nin önerileri doğrultusunda, Mueller-Hinton agar ve çizelge 2-1'de belirtilen antibiyotik diskleri kullanılarak yapıldı. Kontrol kökeni olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

Suşların katı besiyerindeki 24 saatlik saf kültürlerinden bir-iki koloni serum fizyolojik içinde süspanse edildi ve bulanıklık 0.5 McFarland olacak şekilde ayarlandı. Bakteri süspansiyonları steril pamuklu eküvyonlarla Mueller-Hinton agar yüzeyine önerilen şekilde yayıldıktan sonra antibiyotik diskleri aralarında en az 2 cm aralık olacak şekilde yerleştirildi. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyon sonrası inhibisyonzon çapları ölçülerek duyarlılıklar belirlendi (CLSI 2009).

Çizelge 2. 1. Antibiyotik diskleri ve inhibisyonzon çapları (CLSI 2009).

Antibiyotik	**Disk içeriği**	**İnhibisyonzon çapları**		
		Duyarlı	**Orta**	**Dirençli**
Ertapenem	10 µg	≥19	16-18	≤15
Amoksisilin/klavulanikasit	20/10 µg	≥15	14-17	≤13
Amikasin	30 µg	≥18	14-17	≤13
Ampisilin	10 µg	≥17	14-16	≤13
Gentamisin	10 µg	≥15	13-14	≤12
İmipenem	10 µg	≥16	14-15	≤13
Meropenem	10 µg	≥16	14-15	≤13
Nitrofurantoın	300 µg	≥17	15-16	≤14
Piperasilin/tazobaktam	100 µg	≥21	18-20	≤17
Sefoksitin	30 µg	≥18	15-17	≤14
Seftazidim	30 µg	≥23	15-22	≤14
Seftriakson	30 µg	≥21	14-20	≤13
Sefuroksim	30 µg	≥18	15-17	≤14
Siprofloksasin	5 µg	≥21	16-20	≤15
Levofloksasin	5 µg	≥17	14-16	≤13



Şekil 2. 3. *Escherichiacoli* kökenlerinin disk difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testi görüntüleri

2.4.2. Çift Disk Sinerji Yöntemi

Bu yöntemde 0.5 McFarland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonuları Muller-Hintonagar yüzeyine sürüldü. Daha sonra merkeze bir amoksisilin-klavulanikasid diski ve çevresine seftazidim, sefotaksim ve aztreonam diskleri konuldu. Amoksisilin-klavulanikasid diski ile diğer diskler arasındaki uzaklık 20 mm olacak şekilde yerleştirildi. Besiyerleri 37ºC de 18 saat inkübe edildikten sonra seftazidim, sefotaksim ve aztreonam disklerinin herhangi birisinin amoksisilin-klavulanikasid diskine bakan kısmında inhibisyonzonunda genişleme olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi.

2.4.3. Otomatize Sistem

İzole edilen suşlar VITEK 2 tam otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sisteminde (Cihazı, biomerieux, France) çalışıldı.

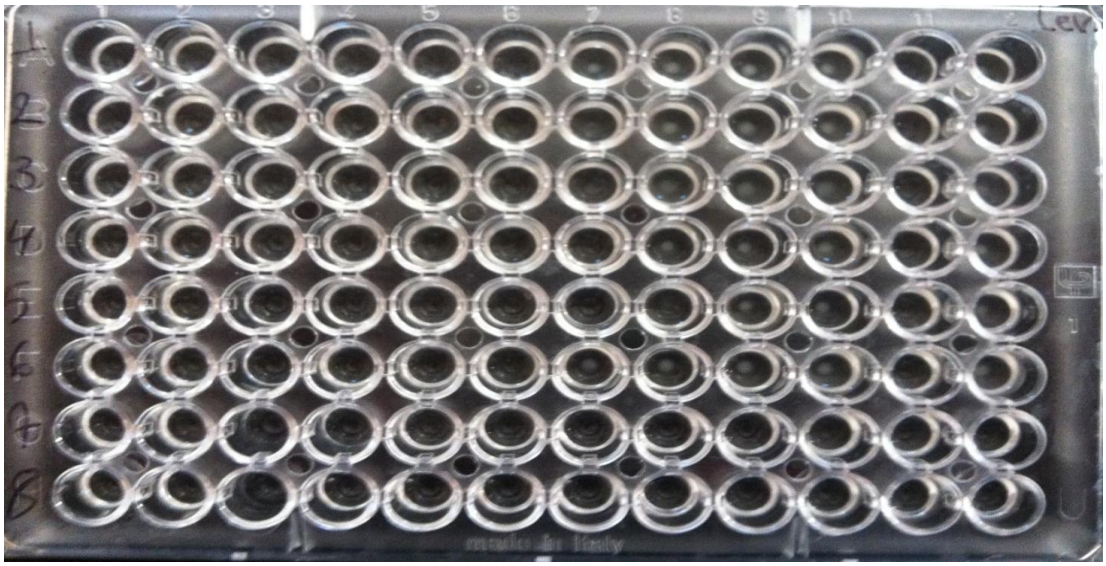
2.4.4. Broth mikrodilüsyon Yöntemi

E. coli suşlarının siprofloksasin (32-0.025µg/ml), levoflaksasine (32-0.025µg/ml) karşı duyarlılığını saptamak için sıvı mikrodilüsyon yöntemi CLSI önerileri doğrultusunda çalışıldı. Duyarlılık testi U tabanlı steril mikroplaklar kullanılarak yapıldı. Tüm çukurlara 100 mikrolitre MH broth dağıtıldı. İlk çukurlara, ağırlık (mg) = hacim (ml) * konsantrasyon (mcg/ml) / Antibiyotik potensi (mcg/ml) formülü kullanılarak hazırlanan antibiyotik stok solüsyonundan 100 mikrolitre konuldu ve seri sulandırım yapıldı. 0.5 McFarland standardına göre ayarlanan bakteri süspansiyonu (10 CFU/ml), 1/10 oranında sulandırıldı. Her çukurda $5X10^5$ CFU/ml

olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonundan tüm çukurlara 100 mikrolitre dağıtıldı. Her plağa, antibiyotik içermeyen üreme kontrolü (bakteri + besiyeri) ve besiyeri kontrolü (besiyeri) konuldu. Mikroplakların üstleri kapatılarak 37°C'de 24 saat inkübe ediıdi. MİK değerleri çıplak gözle okunarak belirlendi. Siprofloksasin için duyarlılık, orta duyarlılık ve dirençlilik sınırları sırasıyla; ≤ 1 mg/L, 2 mg/L ve ≥ 4 mg/L ve levofloksasin için ise ≤ 2 mg/L, 4 mg/L ve ≥ 8 mg/L olarak kabul edildi (CLSI 2009).

Çizelge 2.2. MİK yorumlama standartları (CLSI 2009)

Antibiyotik	**Duyarlı mg/L**	**Orta duyarlı mg/L**	**Dirençli mg/L**
Siprofloksasin	≤1	2	≥4
Levofloksasin	≤2	4	≥8



Şekil 2. 4. *Escherichia coli* kökenlerinin broth mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testi görüntüleri

2.5. Bakteriyel Genomik DNA Ekstraksiyonu

DNA izolasyonu firma önerileri doğrultusunda (Qiagen, Germany) yapıldı.

1) İlk aşamada bakteri örnekleri parçalandı ve herbiri1.5 ml' lik mikrosantrifüj tüpü içerisine alındı. Üzerine 180 µl "ATL buffer"solüsyonu pipetlendi.

2) Her bir tüpe 20 µl "proteinaz K" solüsyonu ilave edildi ve vorteks yapıldı. Tüpler 56°C' de kadar inkübasyon yapıldı (İnkübasyon süresi: 1-3 saat).

3) İnkübasyon sonrasında kısa bir santrifüj (8000 rpm- 15 sn.) yapıldı.

4) Tüplere 200 µl "AL buffer" solüsyonu ilave edildi ve ardından 15 saniye vorteks yapıldı.

5) Ardında 70°C' de 10 dakika inkübasyon yapıldı ve yine kısa santrifüj yapıldı.

6) Tüplere 200 µl %99 etil alkol pipetlendi ve 15 saniye vorteks yapıldı.

7) Tüplerdeki sıvı kolonlara aktarıldı. Kolonlar ise 2 ml'lik toplama tüplerine yerleştirildi ve 8000 rpm de 1 dakika santrifüj yapıldı.

8) Kolon üzerine 500µl "AW1 buffer" solüsyonu pipetlendi ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Bu işlemden sonra tüpler atıldı.

9) Kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi ve üzerine 500 µl "AW2 buffer" solüsyonu pipetlendi. Ardından 14000 rpm' de 3 dakika santrifüj yapıldı.

10) Kolon yeni bir tüpe yerleştirildi ve 14000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldı.

11) Kolonlar 1.5 ml lik temiz tüplere aktarıldı ve 200 µl "AE buffer" pipetlendi. 5 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapılarak DNA tüplere toplandı.

2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Her gen bölgesi için uygun PZR reaksiyon programı ve uygun primerler kullanılarak termal döngü ile *qnrA, qnrB, qnrS, qnrC, qepA ve aac (6')1b-cr* plazmid kökenli kinolon direnç genleri araştırıldı. PZR çalışması için gerekli bütün primerler İntron (İntronsağlık, İzmir) tarafından sentezlendi. Primer dizileri ve çoğaltılan baz çifti uzunlukları Çizelge 2.3'de yer almaktadır.

Çizelge 2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Kullanılan Primer Dizileri.

Primer	Primer dizisi (5'-3')	Çoğaltılan baz çifti (bç)
QnrA-F QnrA-R	TCAGCAAGAGGATTTCTCA GGCAGCACTATTACTCCCA	626
QnrB-F QnrB-R	ATGACGCCATTACTGTATAA GATCGCAATGTGTGAAGTTT	562
QnrC-F QnrC-R	GGGTTGTACATTTATTGAATC TCCACTTTACGAGGTTCT	447
QnrS-F QnrS-R	ACGACATTCGTCAACTGCAA TAAATTGGCACCCTGTAGGC	416
QepA-F QepA-R	GCAGGTCCAGCAGCGGGTAG CTTCCTGCCCGAGTATCGTG	199
Aac (6)-1b-F Aac (6)-1b-R	TTGCGATGCTCTATGAGTGGCTA CTCGAATGCCTGGCGTGTTT	482

Mastermiks her örnek için 50 µl olacak şekilde çizelge 2.4.'deki gibi hazırlandı. Bu elde edilen PZR içerikleri ile hedeflenen DNA parçalarını çoğaltmak için Sensoquest (Labcycler, Germany) PZR cihazına yerleştirildi ve aşağıda belirtilen döngü siklusları uygulandı (Çizelge 2.5).

Çizelge 2.4. *qnrA, qnrB, qnrC, qnrS, qepA ve aac (6')1b* geni için PZR ürünleri.

Reaksiyon İçeriği	**Volüm**
10x buffer	5µl
DNTPmiks	1 µl
Tuneupsolusyonu	1 µl
TaqDNApolimeraz	0.5 µl
Primer F	1 µl
Primer R	1 µl
DNA	3 µl
ddH_20	37 µl
Toplam Volüm	**50 µl**

Çizelge 2. 5. *qnrA, qnrB ve qnrS* genlerinin PZR işlemine ait ısıl döngü ve süre diyagramı.

Çoğaltılan Bölge	**Reaksiyon Koşulları**		**Siklus Sayısı**
QnrA *qnrB* *qnrS*	Başlangıç Denatürasyon	94°C'de 3 dk	1
	Denatürasyon Bağlanma (Anneling) Uzama	94°C'de 30 sn. 53°C'de 45sn 72°C'de 60sn.	32
	Son Uzama	72°C'de 5 dk	1

Çizelge 2. 6. *qnrC, qepA* ve *aac (6')1b-cr* genlerinin PZR işlemine ait ısıl döngü ve süre diyagramı

Çoğaltılan Bölge	**Reaksiyon Koşulları**		**Siklus Sayısı**
QnrC *qepA* *aac (6')1b-cr*	Başlangıç Denatürasyon	94°C'de 3 dk	1
	Denatürasyon Bağlanma (Anneling) Uzama	94°C'de 30 sn. 53°C'de 45sn 72°C'de 60sn.	30
	Son Uzama	72°C'de 5 dk	1

PZR analizi sonucunda 482 baz çifti (bç) büyüklüğündeki ürünün *aac (6')1b-cr* varyantı olup olmadığının belirlenmesi amacıyla *BseGI* (Fermentas, ABD) restriksiyon enzimi kullanılarak restriksiyon analizi yapıldı.

2.7. Agaroz Jelin Hazırlanması ve Elektroforez

Amplifiye edilmiş PZR ürünlerinin gözlenmesi için jel elektroforez yapıldı. Bunun için aşağıda işlemler sıra ile yapıldı.

- 200 ml 1X TBE içerisine 2 gr agar karıştırılıp mikrodalga fırında yaklaşık 3-5 dk kaynatılan karışım, 40-50°C'ye kadar soğutuldu, üzerine 12 µl SyberGreen eklendi.
- Karışım, jel kalıbının içerisine yavaşça, kabarcık bırakmayacak şekilde döküldü ve içerisine yükleme kuyucuklarını oluşturacak olan taraklar yerleştirilerek, 15-20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı.
- Daha sonra tarak dikkatlice çıkarıldı. Jel havuzuna jelin üzerini örtecek şekilde 1X TBE tamponu eklendi.
- Kuyucuklara, 6µl amplifikasyon ürünü, 2µl bromfenol mavisi (6XLoading Dye Solution, Fermentas) karıştırılarak mikropipet yardımıyla yüklendi. Ayrıca DNA örnekleri ile beraber bir adet marker (Gene RulerTM 100bp DNA Ladder) jel kuyucuklarına aynı şekilde yüklendi.
- 100 V'da 1 saat elektroforez yapıldı.
- Süre sonunda ethidyumbromid içeren jel, tanktan alınarak jel görüntüleme cihazında (Gel Logic 200 ImagingSystem, Kodak) bantların varlığı gözlendi.
- Pozitif DNA örneğinin karşısına denk gelen ve moleküler stadart ile uyumlu baz çiftine sahip olan örneklerin genomu taşıdığı kabul edildi.

3. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2013 Ocak 2013 Aralık tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 2663 E.coli suşunda siprofloksasin direnci %36.6, 2085 E.coli suşunda levofloksasin direnci %26.8 olarak bulunmuştur. Saklamaya alınan bu suşlardan GSBL ve duyarlılık testleri yapılmış ve kinolon dirençli olarak saptanmış 115 *E.coli* suşu çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan 115 *E.coli* suşunun 50'si erkek, 65'i kadın hasta örneklerinden izole edildi. *Escherichia coli*'lerin gönderildiği klinik bölümler Çizelge 3.1) ve gönderilen örnek türü Çizelge (3.2) de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. *Escherichia coli*'lerin gönderildiği klinik bölümler. [*Diğer: İç Hastalıkları (1), romatoloji (1), heamatoloji (1), yenidoğan yoğun bakım (1), çocuk çağlığı ve hastalıkları (1), çocuk acil (1) ve göğüs hastalıkları (1)].

Klinikler	Sayı	Yüzde
Üroloji	21	%18.3
Çocuk Nefrolojisi	18	%15.7
Enfeksiyon Hastalıkları	18	%15.7
Tıbbı Onkoloji	15	%13
Genel Cerrahi	7	%6
Nöroloji	7	%6
Kadın Hastalıkları ve Doğum	6	%5.2
Anestezi ve Reanimasyon	4	%3.5
Nefroloji	4	%3.5
Kardiyoloji	2	%1.7
Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi	2	%1.7
Ortopedi ve Travmatoloji	2	%1.7
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	2	%1.7
Diğer*	7	%6

Çizelge 3.2. *Escherichia coli*'lerin izole edildi klinik örnekler

Klinik örnekleri	Sayı	Yüzde
Idrar	89	%77.4
Yara	13	%11.3
Kan	7	%6
drenaj sıvısı	3	%2.6
BAL	1	%0.9
Abse	1	%0.9
Vaginal sürüntü	1	%0.9

İzole edilen 115 adet *E. coli* izolatının antibiyotik direnç yüzdeleri ertapeneme, imipeneme ve meropeneme %0.86, amoksisilin/klavulanikasite %59.13, amikasine %3.47, ampisiline %94.78, gentamisine %48.69, nitrofurantion %7.82, piperasilin/tazobaktama % 26.95, sefoksitine %23.47, seftazidime %61.73, seftriaksona %73.71, sefuroksime %76.52, siprofiloksasine %81.7 ve levofloksasine %60 olarak bulundu. Suşların 88'i GSBL pozitif olarak tesbit edildi, geri kalan 27 tanesi de GSBL negatif olarak saptandı (Bu sonuçlar ENLİL Sistemi Kayıtlarından alındı) (çizelge 3.3).

Çizelge 3. 3. *Escherichia coli'*lerin antibiyotiklere duyarlılık oranları (n: 115 ENLİL kayıtları). (*21 suşa sadece levofloksasin, 46 suşa sadece siprofloksasin çalışılmıştır).

Antibiyotikadı	Dirençli Sayı (%)	Ortaduyarlı Sayı (%)	Duyarlı Sayı (%)
Ertapenem	1 (0.86)	0 (0)	114 (99.13)
Amoksisilin/klavulanikasit	68 (59.13)	25 (21.73)	22 (19.13)
Amikasin	4 (3.47)	20 (17.39)	91 (79.13)
Ampisilin	109 (94.78)	0 (0)	6 (5.21)
Gentamisin	56 (%48.69)	0 (0)	59 (51.30)
İmipenem	1 (0.86)	0 (0)	114 (99.13)
Meropenem	1 (0.86)	0 (% 0)	114 (99.13)
Nitrofurantoın	9 (7.82)	3 (2.60)	103 (89.56)
Piperasilin/tazobaktam	31 (26.95)	15 (13.04)	69 (60)
Sefoksitin	27 (23.47)	8 (6.95)	80 (%69.56)
Seftazidim	71 (61.73)	12 (10.43)	32 (27.82)
Seftriakson	85 (73.71)	0 (0)	30 (26.08)
Sefuroksim	88 (76.52)	2 (1.73)	25 (21.73)
Siprofloksasin*	94 (81.7)	-	-
Levofloksasin*	69 (60)	-	-

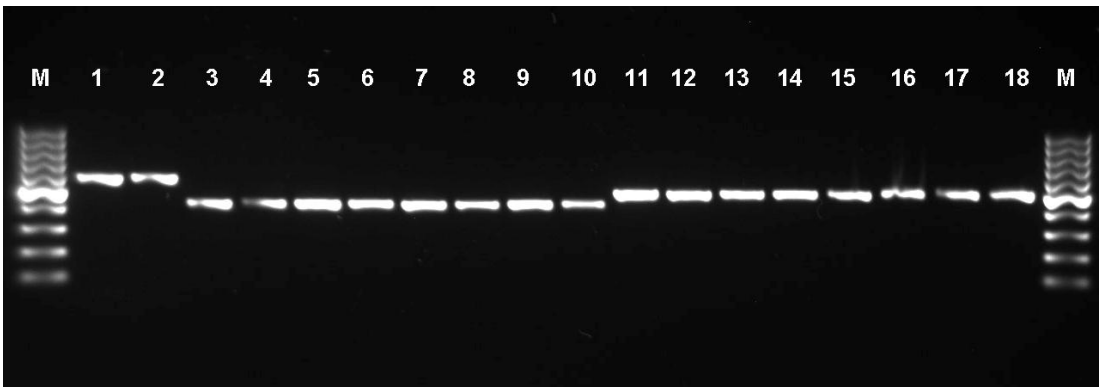
Çalışmamızda mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan antimikrobik duyarlılık testinde MİK değerlerine göre 115 *E.coli* suşunun 96'sı (%83.47) siprofloksasine dirençli, 7'si (%6.08) orta duyarlı ve 12'si ise (%10.43) duyarlı olarak tespit edildi. Levofloksasine karşı ise 34suş (%29.56) dirençli, 13 suş (%11.30) orta duyarlı ve 68 suş (%59.56) duyarlı olarak saptandı (çizelge 3.4).

Çizelge 3. 4. 115 *Escherichia coli* suşunun siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılık oranları (mikrodilüsyon yöntemi ile)

Antibiyotik	**Dirençli** Sayı (%)	**Orta Duyarlı** Sayı (%)	**Duyarlı** Sayı (%)
Siprofloksasin	(96) % 83.47	(7) % 6.08	(12) % 10.43
Levofloksasin	(34) % 29.56	(13) % 11.30	(68) % 59.13
Siprofloksasin ve levofloksasin ortak dirençli	(15) %13.04	YOK	YOK

Konvansiyonel PZR ile kinolon dirençli izolatların hiçbirinde *qnrA*, *qnrC* ve *qepA* genleri tespit edilmedi. Üç suşta (% 2.6) *qnrB*, dokuzunda (% 7.8) *qnrS* ve 50 izolatta (% 43.5) *aac (6')-1b-cr* genleri pozitif bulundu. *qnrB* pozitif üç suştan ikisinde ve *qnrS* pozitif dokuz suştan beşinde *aac (6')-1b-cr* geni pozitif olarak belirlendi. Restriksiyon sonrasında *aac (6')-1b* geninde kesilme olmadı ve hepsi *aac (6')-1b-cr* kabul edildi (şekil2.5).

Çalışmamızda toplam 62 suşta plazmid aracılı direnç saptandı.



Şekil 2.5. *E.coli* suşlarının *qnrS, qnrB ve aac(6')-1b-cr* genleri bölgesinin PZR ürünleri agaroz jel görüntüleri [M: Markır, 1-2: *qnrB* pozitif izolatlar (562bp), 3-10: *qnrS* pozitif izolatlar (416bp), 11-18 *aac(6')-1b-cr* pozitif izolatlar (482bp)].

Çizelge 3.5. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi (MİK), antibiyotik duyarlılık, ESBL ve PZR yöntemi sonuçları. (ETP: Ertapenem, AMC: Amoksısılın / klavulanat Asit, AK: Amikasin, AMP: Ampisilin, GEN: Gentamısın, IPM: Imipenem, MEM: Meropenem, NIT: NItrofurantoın, TZP: Piperasilin/tazobaktam, FOX: SefoksItIn, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CXM: Sefuroksim, CIP: Siprokloksasin, LEV: Levoklaksin, GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, MIK: Minimum inhibitör Konsantrasyon).

NO	ETP	AMC	AK	AMP	GEN	IPM	MEM	NIT	TZP	FOX	CAZ	CRO	CXM	CIP	LEV	LEV MİK	CIP MİK	ESBL	*qnrB*	*qnrS*	*aac(6')-1b-cr*	*qnrA*	*qnrC*	*qepA*
1	S	I	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	-	2	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
2	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	4	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
3	S	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	R	-	8	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	16	4	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
5	S	R	S	R	R	S	S	R	S	R	R	R	R	R	R	2	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
6	S	R	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	-	R	8	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
7	S	R	I	R	R	S	S	I	S	I	R	R	R	R	-	2	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
8	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	I	R	R	-	R	1	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
9	S	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	0, 5	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
10	S	R	S	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	2	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
11	S	I	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	-	2	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
12	S	I	I	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
13	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
14	S	R	S	R	R	S	S	S	I	S	S	S	S	R	-	1	32	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
15	S	R	S	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	R	R	1	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
16	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	2	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
17	S	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	4	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
18	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	2	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
19	S	I	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	-	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
20	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	R	0, 5	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
21	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	16	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

Çizelge 3. 5 (Devam). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi (MİK), antibiyotik duyarlılık, ESBL ve PZR yöntemi sonuçları.

22	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	R	1	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
23	S	R	S	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	R	R	0, 5	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
24	S	R	I	R	S	S	S	S	R	S	I	R	R	R	R	2	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
25	S	R	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	R	R	4	16	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
26	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	2	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
27	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	0, 5	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
28	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	16	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
29	S	R	I	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	-	R	4	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
30	S	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	1	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
31	S	R	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	1	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
32	S	I	S	R	S	S	S	I	R	S	R	R	R	R	-	1	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
33	S	R	S	R	R	S	S	S	S	I	I	R	R	R	-	0, 5	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
34	S	I	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	-	R	2	8	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
35	S	R	S	R	R	S	S	S	R	R	S	S	I	-	R	2	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
36	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	R	R	1	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
37	S	I	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	-	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
38	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	1	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
39	S	I	I	R	R	S	S	S	I	R	R	R	R	R	-	2	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
40	S	R	I	R	R	S	S	S	I	S	S	S	I	R	-	2	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
41	S	R	S	R	R	S	S	S	I	R	R	R	R	R	-	2	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
42	S	R	S	R	S	S	S	S	R	R	I	R	R	-	R	4	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
43	S	I	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	16	2	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
44	S	R	I	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	-	R	32	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
45	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	16	32	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
46	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	8	2	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
47	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	16	2	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

Çizelge 3. 5 (Devam). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi (MİK), antibiyotik duyarlılık, ESBL ve PZR yöntemi sonuçları.

48	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	16	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
49	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	-	32	0, 5	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
50	S	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	8	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
51	S	R	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	64	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
52	S	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	64	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
53	S	R	I	R	R	S	S	S	I	S	R	R	R	R	-	64	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
54	S	I	I	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	32	2	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
55	S	I	S	R	R	S	S	S	S	R	I	R	R	-	R	16	2	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
56	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	-	R	8	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
57	S	R	I	R	R	S	S	S	R	I	R	R	R	R	-	64	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
58	S	I	S	R	R	S	S	S	I	S	R	R	R	R	-	32	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
59	S	I	I	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	-	64	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
60	S	R	I	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	32	2	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
61	S	S	S	R	S	S	S	S	S	I	I	R	R	R	-	8	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
62	S	I	I	R	S	S	S	S	R	S	I	R	R	-	R	32	0, 5	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
63	S	I	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	-	R	8	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
64	S	R	I	R	S	S	S	S	R	S	I	R	R	-	R	64	1	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
65	S	R	S	R	R	S	S	R	I	R	R	R	R	R	R	64	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
66	S	R	S	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	-	32	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
67	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	64	2	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
68	S	R	R	R	R	S	S	S	R	S	I	R	R	-	R	32	0, 5	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
69	S	R	S	R	R	S	S	R	R	I	I	R	R	R	R	16	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
70	S	I	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
71	S	S	I	R	R	S	S	S	S	S	I	R	R	-	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
72	S	R	I	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	-	0, 3	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
73	R	R	S	R	S	R	R	S	R	R	R	R	R	R	-	1	4	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

Çizelge 3. 5 (Devam). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi (MİK), antibiyotik duyarlılık, ESBL ve PZR yöntemi sonuçları.

74	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	I	R	R	R	-	4	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
75	S	I	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	-	R	1	32	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
76	S	R	I	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	64	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
77	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	R	R	2	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
78	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
79	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
80	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	4	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
81	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	2	8	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
82	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	2	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
83	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
84	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	4	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
85	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	0, 5	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
86	S	R	S	R	S	S	S	S	I	S	R	R	R	R	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
87	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	1	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
88	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	R	1	4	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
89	S	R	S	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	-	R	4	32	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
90	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R	R	R	4	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
91	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	8	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
92	S	R	S	R	R	S	S	S	R	R	R	R	R	R	-	8	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
93	S	I	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	R	-	4	16	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
94	S	R	S	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R	2	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
95	S	R	S	R	S	S	S	S	I	R	R	R	R	R	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
96	S	R	S	R	R	S	S	S	I	S	R	R	R	R	-	2	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
97	S	R	S	R	R	S	S	S	I	S	R	R	R	R	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
98	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	-	R	2	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
99	S	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	R	R	R	R	2	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

Çizelge 3. 5 (Devam). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi (MİK), antibiyotik duyarlılık, ESBL ve PZR yöntemi sonuçları.

100	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	4	32	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
101	S	R	I	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	2	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
102	S	R	S	R	R	S	S	S	I	S	R	R	R	R	R	1	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
103	S	R	I	R	S	S	S	S	R	I	R	R	R	R	-	2	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
104	S	R	I	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	R	-	0	8	POZITIF	NEGATIF	POZITIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
105	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	2	4	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
106	S	R	S	R	S	S	S	S	I	S	S	S	R	R	-	2	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
107	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	1	4	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
108	S	I	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R	-	4	64	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
109	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	-	R	2	16	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
110	S	R	S	R	R	S	S	S	I	I	R	R	R	R	R	2	32	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
111	S	I	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-	2	16	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
112	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R	R	R	1	16	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
113	S	R	S	R	R	S	S	S	I	R	R	R	R	R	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
114	S	R	S	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	R	R	1	8	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
115	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	1	32	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	POZITIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

4. TARTIŞMA

Escherichia coli, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara en sık sebep olan bakterilerin başında gelmektedir (İnan ve ark 2003). İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocuklar, yaşlılar ve özellikle genç kadınlarda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarındandır (Kaya ve ark 2002, Arslan ve ark 2005). *E.coli* Komplike olmayan İdrar yolu enfeksiyonlarının %80-90'ını oluşturur. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında ise *E.coli* olguların yaklaşık %20'sinden sorumlu olmasına karşın diğer etkenlerden çok daha büyük sıklıkta görülmektedir (Semercioz ve Kalkan 2000). Dünyada yılda 150 milyon kişinin İYE nedeniyle hastanelere başvurduğu ve tedavi maliyetinin 150 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (Arslan 2007).

E.coli idrar yolu enfeksiyonları dışında bir çok sistemik ve lokal enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir. Santral sinir sistemi, kan dolaşım sistemi, solunum sistemi, intra abdominal ve yumuşak doku enfeksiyonlarının önemli etkenleri arasındadır. Yenidoğan döneminde görülen menenjit vakalarının %40'i *E.coli* ile meydana gelir (Karakartal 2002). İngiltere'de 10 yıllık bir dönemi kapsayan yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmalarında *E.coli* %10 ile ikinci sıklıkla izole edilen etken olmuştur (Holt ve ark 2001). Avustralya ve Yeni Zelanda'da 1992-2002 yılları arasında yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmalarında *E.coli'yi* %16 ile ikinci sırada etken olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada düşük doğum ağırlıklı çocuklarda *E.coli* %10 ile birinci sırada yer almaktadır (May ve ark 2005). Yumuşak doku enfeksiyonlarından izole ettikleri etkenler arasında yaptıkları bir çalışmada, *E.coli* %17.3 ile ikinci sırada yer almıştır (Mohanty ve ark 2004). Bulgaristan'da 45 hastane ve 6 özel laboratuvarın katıldığı ve 98, 928 etkenin değerlendirildiği bir sürveyans çalışmasında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenini %28.9 ile *E.coli* olarak saptamışlardır (Petrov ve ark 2005). Hong Hong'da yaptıkları sürveyans çalışmasında toplum kaynaklı enfeksiyonlarda %18 ile en sık *E.coli'yi* etken olarak izole etmişlerdir. Aynı çalışmada *E.coli* idrar yolu enfeksiyonlarının da %84'ünden etken olarak izole edilmiştir (Ling ve ark 2006). İspanya'da intra abdominal enfeksiyonlardan izole edilen aerop ve fakültatif anaerop etkenleri inceledikleri çalışmalarında *E.coli* %52 ile ilk sırada yer almıştır (Guembe ve ark 2008).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada yatan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının %46'sının idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu olduğu saptanmıştır (Abaslı ve ark 2006). Sivas bölgesindeki sağlık ocaklarından idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı ile gelen hastalarla yapılan bir çalışmada izole edilen 274 etkenin %71.5'ini *E.coli* olarak saptamışlardır (Alım ve ark 2008).

Çalışmamızda çeşitli örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 115 *E.coli* suşunun %77.4'ü idrar, %11.3'ü yara, %6.08'i kan ve %2.6'sı drenaj kültürlerinden izole edilmiştir. Bu oranlar bölgesel ve hastanelere göre farklılıklar göstermekle birlikte ülke genelindeki oranlar arasındadır. Oranlarımız Türkiye'de ve dünyadaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Antimikrobiyal seçimi ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye hatta aynı hastanenin klinikleri arasında bile farklılık gösterebilmektedir. Dünyada ve Türkiye'de idrar yolu enfeksiyonları en sık ampirik tedavi başlanan enfeksiyonların başında gelmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi; hastanın şikayetleri, hikayesi ve lokal antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenir. Etken ve direnc profili belirlenmeden başlanan antimikrobiyal tedaviler direnç problemine zemin hazırlayan en önemli sebeplerden birisidir. Avrupa Üroloji Derneği 2014 kılavuzunda komplike olmamış İYE'nin ampirik tedavisinde, ilk önerilen ilaçlar arasında nitrofurantoin ve fosfomisin, alternatif olarak kinolon ve direnç oranının % 20'nin altında olduğu bölgelerde trimetoprim/sülfametoksazol yer almaktadır (Ömer ve ark 2014).

Antibiyotik direnci tüm dünyada yaygın olarak görülen ve hastalıkların tedavisinde karşılaşılan çok ciddi bir sorundur (Danishta ve ark 2010). Antibiyotikların bilinçli kullanımı direnç gelişimini önlemede veya yavaşlatmada son derece önemlidir. Ulusal ve uluslararası kuruluşların antibiyotik direnciyle ilgili değerli bilgiler sağlamalarına karşın, *E.coli*' de çeşitli antibiyotiklere hızlı bir şekilde artan direnç, yanlış ve bilinçsiz antimikrobiyal tedavilerin eleştirilmesi ve sürekli yeniden değerlendirilmesini zorunlu hale getirmektedir (VonBaum ve Marre 2005). Direnç artışı; tedavi seçeneklerini daraltmakta, pahalı ve Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre hastanede yatarak tedaviye zorunlu kılan karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasına neden olmaktadır (Yaşar ve ark 2011).

Tüm dünyada *E.coli'*nin direnç oranlarını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Kanada'da toplum kaynaklı İYE'dan etken olarak izole ettikleri *E.coli* suşlarıyla yaptıkları çalışmalarında ampisilin, trimetoprim/sulfametoksazol ve siprofloksasin dirençleri sırasıyla %41, %19 ve %1.82 olarak bulunmuştur (Zhanel ve ark 2000). ABD'de İYE'dan izole ettikleri *E.coli* suşlarıyla yaptıkları bir çalışmada trimetoprim/sulfametoksazol direncini %20 olarak bulmuşlardır (Karlowsky ve ark 2003). Süleyman Demirel Üniversitesi'nde 2000-2004 yılları arası *E.coli* suşlarıyla yaptıkları bir çalışmada direnç oranlarını sırasıyla ampisiline %63.4, amoksisilin/klavulanikaside %58.7, siprofloksasine %35.3, sefuroksime%32.1 ve imipeneme %1.1 olarak saptamışlardır (Kaya 2006). Londra'da 2004-2006 yılları arasında 11865 *E.coli* suşunun sebep olduğu toplum ve hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada, direnç oranlarını ampisiline %55, trimetoprime %40, amoksisilin/ klavulanik aside %13.5, siprofloksasine %12 ve gentamisine %6.2 olarak bulmuşlardır (Bean ve ark 2008).

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 2000-2004 yılları arasında nozokomiyal gram negatifler üzerine yapılan çalışmada, 2000 yılındaki tüm *E.coli* izolatlarının meropenem ve imipeneme duyarlı olduğunu, seftazidime %39, sefepime %29, piperasillin/tazobaktama %22, siprofloksasine %59 oranında dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. 2004 yılında izole ettikleri tüm *E.coli* izolatlarında yine amikasin ve imipeneme karşı direnç gözlenmezken, seftazidime %32, sefepime %35, piperasillin/tazobaktama %9, siprofloksasine %73 oranında direnç gözlendiğini bildirmişlerdir (Zarakolu ve ark 2004). 2005 yılında soyutladıkları 344 GSBL üreten *E.coli* suşu ile (241 nozokomiyal, 103 poliklinik hastalarından soyutlanan suş) yaptıkları çalışmada direnç oranlarını fosfomisine % 3.5, siprofloksasine % 76.5, amikasine % 11 ve trimetoprim- sülfametoksazole % 74.4 olarak saptamışlardır. Hastane kaynaklı suşlarda direnç oranlarını sırasıyla % 4.1, % 81.3, % 11.2, % 71; poliklinik hastalarında % 1.9, % 65, % 10.7, % 82.5 bulmuşlardır. Siprofloksasine ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlılıkta iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptamışlardır (Pullukcu ve ark 2008). Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na 2010 yılında kliniklerde yatan ya da ayaktan polikliniklere başvuran erişkin hastalardan alınan idrar örneklerinden anlamlı üreme olan 600 izolat değerlendirmeye alınmıştır. *E.coli* suşlarında (n: 375) GSBL üretimi 112 suşta (% 29.9) saptanmış, tüm *E.coli* suşları amikasin, imipenem ve meropeneme duyarlı

bulunmuştur. Fosfomisin (%85), nitrofurantoin %82, piperasilin/tazobaktam %59, siprofloksasin %37, norfloksasin %34, sefazolin %11, amoksisilin/klavulanat %11, ampisilin %11 duyarlı olarak bildirilmiştir (Bayram ve ark 2011). Yapılan çalışmada kan kültürlerinden izole edilen toplam 95 *E.coli* suşunun 37'sinin (% 39) GSBL oluşturduğu, amikasin %11, amoksisilin/klavulanik asit %89, ampisilin %97, gentamisin %46, siprofloksasin %70, trimetoprim/ sülfametoksazol %57 ve piperasilin/tazobaktam %59 dirençli oranlar saptanmıştır (Sağlam ve ark 2011). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde Temmuz 2008- Ekim 2012 yılları arasında toplam 2,983 idrar örneğinin 337'sinde (% 11.3) üreme gözlenmiştir. En sık izole edilen bakteri *E.coli* (% 64.4) olmuştur. *E.coli* suşlarının tümü amikasin, gentamisin ve imipeneme karşı duyarlı iken, ampisilin (% 68.7), amoksisilin/Klavulanik asit (%97.2), sefalotin (%93.1), seftazidim (%99.1), seftriakson (%99.1), sefuroksim (%93.5) trimetoprim /sülfametoksazole (% 77) ve nitrofurantoin (%98) duyarlılığın en düşük olduğu gözlenmiştir (Doğan ve ark. 2013).

Çalışmamızda izole edilen kinolonlara dirençli 115 *E.coli* suşunda, CLSI tarafından önerilen ve tedavide en sık kullanılan antimikrobiyallere direnç oranları ertapeneme, imipeneme ve meropeneme %0.86, amoksisilin/klavulanikasite %59.13, amikasine %3.47, ampisiline %94.78, gentamisine %48.69, nitrofurantion %7.82, piperasilin/tazobaktama % 26.95, sefoksitine %23.47, seftazidime %61.73, seftriaksona %73.71 ve sefuroksime %76.52 olarak bulunmuştur. Suşlarda GSBL oranı %76.5 olarak tespit edilmiştir.

Kinolon grubu antibiyotikler etki spektrumları gram pozitif, gram negatif ve anaerob bakterileri kapsayacak şekilde oldukça genişlemiş etki spektrumlarına sahiptir. Kinolon türevi antibiyotiklerin, geniş antibakteriyel spektrumları, oral alım ile gastrointestinal sistemden yüksek absorbsiyonu, dokulara İYE dağılımı, düşük yan etki insidansı nedeniyle her geçen gün kullanımları giderek artmaktadır (Hooper 2001). Kinolonlar, İYE'ları tedavisinde sık tercih edilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (Bleidorn ve ark 2010). Türkiye'de 1990 yılında yapılan bir çalışmada (Baykan ve ark 2001), kinolonlara direnç oranı % 2 gibi çok düşük bir oranda tespit edilmiştir. Ancak son zamanlarda Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde İYE olan hastalardan izole edilen *E.coli*'lerde uygunsuz ve aşırı kullanımdan dolayı

kinolonlara karşı dirençte artış gözlenmiştir (Coşkun ve ark 2011). İzole edilen üropatojenlerin antibiyotik duyarlılık oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye'de ve yurt dışındaki *E.coli*'de bulunan ilaç direnciyle ilgili literatürlerde pek çok yayına rastlamak mümkündür. İzole edilen gram negatif bakterilerdeki antimikrobiyal direnç oranları yıllara bölgeye, hastaneye göre değerlendirildiğinde *E.coli* suşlarında bazı antibiyotikler için direnç artışı saptanmıştır. *E.coli*'nin kinolon direnciyle ilgili yurtdışı çalışmalarda da direnç oranları değişiklikler göstermektedir. İspanya'da yaptıkları araştırmada 1989 *E.coli* suşunu siprofloksasin direncini %22.8 olarak tespit etmişlerdir (Andreu ve ark 2005). Nepal'de izole edilen 716 *E.coli* kökeninin siprofloksasin duyarlılığı %55 olarak bildirilmiştir (Das ve ark 2006). İngiltere Londra'da Bean ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 11786 *E.coli*'nin disk siprofloksasin direnci %12 olarak bulunmuştur (Bean ve ark 2008). Çin'de yaptıkları başka bir çalışmada ise 202 *E.coli* kökeninin siprofloksasin direncini %74 ve levofloksasin direncini %71 gibi oldukça yüksek oranlarda bulmuşlardır. Çin'nin bazı bölgelerinde üropatojen *E.coli*'lerin siprofloksasin direnci %41-80 gibi oldukça ciddi rakamlara ulaşmaktadır (Zhao ve ark 2009).

Türkiye'de son yıllarda yayımlanmış çalışmalarda, *E.coli* kökenlerinin siprofloksasine direnç oranları %17-47 arasında değişmektedir (Arslan ve ark 2005). Ankara İbn-i Sina Hastanesinde yapmış oldukları bir çalışmada 1384 *E.coli* kökeninin siprofloksasin direnç oranları incelenmiş ve 2001 yılında siprofloksasine direnç %26.1 iken, 2002 yılında ise bu oran artarak %33.1'e yükselmiştir (Akan ve ark 2003). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen 300 *E.coli* suşunun siprofloksasin direnci %13.1 oranında saptanmıştır (Otağ ve ark 2003). İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışmada toplum kökenli İYE'larından soyutlanan 72 *E.coli* kökeninde siprofloksasin direncini %39, levofloksasin direncini ise %38 oranında saptamışlardır (Taşbakan ve ark 2004). Ege ve Akdeniz Bölgesi'ndeki üropatojen E.coli kökenlerinin florokinolonlara duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada 100 *E.coli* kökeninde agar dilüsyon yöntemi ile siprofloksasin ve levofloksasin direncinin incelendiği araştırılmıştır. Ege Bölgesi'nde siprofloksasin direnci %24 ve levofloksasin direnci %22 oranında, Akdeniz Bölgesi'nde ise sırasıyla %28 ve %26 oranında saptanmıştır (Debeleç ve güner 2007). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde toplum 252 hasta (199 kadın ve 53 erkek) alınmıştır. *E.coli* suşlarının

antibakteriyel duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. 194 *E.coli* suşlarında %10.8 oranında siprofloksasin direnci bulunmuştur (Yıldırım ve ark 2009). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına hastanede yatmakta olan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *E.coli*suşların antibiyotik duyarlılık testleri KirbyBauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda (Oxoid) yapılmıştır. GSBL üreten *E.coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 67 ve levofloksasin %69, GSBL negatif *E.coli* suşlarında ise % 24 siprofloksasin ve %27 levofloksasin direnci saptanmıştır (Uyanık ve ark 2010). İstanbul'da Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları bir çalışmada 217 olgulardan izole edilen *E.coli* izolatlarında siprofloksasin direnci %52.2 olarak belirlemişlerdir (Yaşar ve ark 2011). Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışmaya toplumsal kaynaklı İYE etkeni 846 *E.coli* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların 751'ine siprofloksasin, 836'sına nitrofurantoin ve 819'una da fosfomisin için antibiyotik duyarlılık testi uygulanmıştır. Suşların siprofloksasin, nitrofurantoin ve fosfomisine karşı direnç oranları sırasıyla % 32.1, % 5.1 ve % 4.5 olarak saptanmıştır. 846 izolatın 191'inin (% 22.5) GSBL pozitif olduğu tespit edilmiştir (Kurt ve ark 2014).

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler doğrultusunda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 2663 *E.coli* suşunda %36.3 siprofloksasin direnci, 2085 *E.coli* suşunda ise %26.8 levofloksasin direnci saptanmıştır. Türkiye'de florokinolon direnci merkezlere göre farklılık göstermekte ve bu farklılıklar epidemiyolojik faktörlere, enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır. Bu sonuçlar, antibiyotik direnç profillerinin cografi bölgelere göre değiştiğini, ampirik tedavinin başarısı için sürveyansın önemini ortaya çıkarmaktadır. Antibiyotiklerin yoğun kullanımı sonucu, günümüzde çoklu direnç gösteren bakteri enfeksiyonları büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Aktepe ve ark 2006). Bu noktadan hareketle, kinolon direncinin nedenlerinden biri olan plazmid aracılı direnç mekanizmalarının olası varlığı araştırılmıştır.

1987 yılında klinik örnekten izole edilen bir *Shigella dysenteriae* suçunda plazmid aracılı nalidiksik asit direncinin varlığı bildirilmiş, ancak bu iddia daha

sonra kanıtlanmamıştır (Munshi ve ark 1987, Nordmann ve Poirel 2005). Plazmid aracılı kinolon direncinin varlığı ilk kez 1998 yılında Martinez-Martinez ve ark.'larının tarafından Alabama Üniversitesi'ndeki bir hastanın idrar örneğinden 1994 yılında izole edilen siprofloksasine dirençli *K.pneumoniae* suşunda gösterilmiştir (Martinez-Martinez ve ark 1998).

Kore'de yapılan bir çalışmada, kinolona dirençli ve GSBL üreten 368 *Enterobacteriaceae* izolatının %38'inde multipleks PZR ile *qnrA (*n= 4), *qnrS* (n= 2) ve *qnrB* (n= 135) geni varlığı saptanmıştır (Tamang ve ark 2008). Fransa'da GSBL üreten 121 klinik izolatla yapılan çalışmada, *qepA* geni sadece bir *E.coli* suşunda saptanmış ve Avrupa izolatlarında ilk *qepA* determinantının bu çalışmayla bildirildiği vurgulanmıştır (Cattoir ve ark 2008). 13 Avrupa ülkesinde insan, hayvan, besin ve çevreden izole edilen 1215 *Salmonella* spp. ve 333 *E.coli* izolatında plazmidle aktarılan kinolon direnç genlerinin varlığı araştırılmış, *Salmonella* türlerinde %59 ve *E.coli* izolatlarında ise %15 oranında qnr geni pozitifliği saptanmıştır. *Salmonella* türlerinde 125 *qnrS1* ve 138 *qnrB* varyantları tespit edilmiştir. Ayrıca 3 *qnrA1* ve 3 *aac (6')-1b-cr* bulunmuştur. 22 *qnrD* geni insan ve hayvan kaynaklı *Salmonella* izolatlarda gözlenmiştir. 19 *qnrS1* ve bir *qnrB* genleri ise *E. coli* izolatlarında bulunmuştur, ayrıca *qnrC* ve *qepA* genleri *Salmonella* veya *E. coli* izolatlarında tespit edilmemiştir (Veldman ve ark 2011). İran'da yapılan bir çalışmada, 140 *E.coli* suşunda 116'sı (%82.8) nalidiksik asite dirençli ve 63 siprofloksasine dirençli saptanmışlar. Nalidiksik asite dirençli suşlarda *qnrA* ve *qnrB* genleri sırasıyla % 12.1 ve % 7.8, Siprofloksasine dirençli suşlarda ise sırasıyla % 22.2 ve % 14.3 oranlarında belirlenmiştir (Firooze ve ark 2014). Plazmid aracılı kinolon direnç yayılımını araştırmak amacıyla Japonya'da, 2008 ve 2011 arasında soyutlanan seftazidim veya sefotaksim dirençli 150 *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli* klinik izolatın değerlendirildiği bir çalışmada, *qnrB, qnrS,* and *aac (6')-1b-cr* genleri araştırılmıştır. Yirmi dört *K. pneumoniae* suşundan 12'sinde (%50.0*) qnrB,* dördünde (%16.7) *qnrS* ve birinde (%4.2) *aac (6')-1b-cr* varlığı bulunmuştur. Ayrıca 126 *E. coli* izolatından birinde (%0.8) *qnrB,* 11'inde (%8.7) *qnrS* ve ikisinde (%1.6) *aac (6')-1b-cr* genleri pozitif olarak tespit edilmiştir. *Qnr* geni özellikle *K. pneumoniae* suşlarında daha yüksek oranda (% 66.7) tespit edilirken, *E. coli* suşlarında bu oran oldukça düşük olarak (% 0.8) belirlenmiştir (Okade 2014).

Türkiye'de ilk plazmit aracılı kinolon direnci geni, *qnr*, 2005 yılında Nazik ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir. İstanbul'da Nazik ve ark (2005) tarafından izole edilen 49 GSBL pozitif suşta (36 *E.coli*, 7 *K.pneumoniae*, 4 *Enterobacter* spp. ve 2 *Citrobacter* spp.) *qnrA* geni varlığı araştırılmış, bir *Enterobacter cloacae* ve bir *C.freundii* suşunda (% 4) bulunduğu gösterilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, yoğun bakım hastalarından izole edilen toplam 460 *Enterobacteriaceae* ve diğer Gram negatif bakteride *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* genleri araştırılmış, 3 (%0.65) *E.cloacae* izolatının birinde *qnrB1* ve ikisinde *qnrS1* geni saptanmıştır. (Nazik ve ark 2008). İzmir'de yapılan çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 356 *Enterobacteriaceae* üyesinde *qnrA, qnrB* ve *qnrS* genlerinin varlığını araştırmışlar, kinolon dirençli altı suşta *qnrA,* üç suşta *qnrS* geni saptamışlardır. *qnrA* saptanan suşların ikisinin ve *qnrS* saptanan suşların birinin GSBL oluşturduğu gözlenmiştir (Öktem ve ark 2008a). Aynı yıl İstanbul, Ankara, Antalya ve İzmir'de izole edilen toplam 78 suş (*34 E.coli* ve *44 K.pneumoniae*) incelenmiş, 5 (%6.3) *qnrA* geni (dört *K.pneumoniae* ve bir *E.coli)* saptamıştır (Öktem ve ark 2008b). Türkiye'de farklı hastanelerden izole edilen ve GSBL oluşturan toplam 248 *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatında *qnrA, qnrB, qnrS, aac (6')-Ib-cr* genlerinin sıklığının araştırıldığı bir çalışmada da, bir *K.pneumoniae* izolatında farklı plazmidler üzerinde *qnrB1* ve *aac (6')-Ib-cr* genleri saptanmıştır, ayrıca *aac (6')-Ib-cr* geninin GSBL oluşturan izolatların (n: 50) %78'inde bulunduğunu göstermişlerdir (Poirel ve ark 2008). Diğer bir çalışmada 971'i *Enterobacteriaceae* üyesi, 73'ü non-fermentatif Gram negatif çomak olmak üzere toplam 1044 suşta*qnrA, qnrB, qnrS* ve *qnr*-pozitif suşlar arasında *aac (6')-Ib-cr* araştırılmıştır. Suşların % 44'ü GSBL pozitif, % 22'si GSBL pozitif ve siprofloksasine dirençli, % 33'ü ise siprofloksasine dirençli bulunmuştur. 20 (% 1.9) suş *qnr*-pozitif bulunurken, *qnr*-pozitif suşlar arasında üç *aac (6')-Ib-cr* geninin varlığı saptanmıştır. Dört *Enterobacter* spp., üç *E.coli*, bir *K.pneumoniae* suşunda *qnrA*, altı *K.pneumoniae*, iki *E.coli* suşunda *qnrB*, iki *K.pneumoniae*, bir *E.coli*, bir *Enterobacter* spp. suşunda*qnrS* varlığı saptanmıştır. Siprofloksasine dirençli üç *aac (6')-Ib-cr*-pozitif suşun ikisinin *qnrB*-pozitif *K.pneumoniae*, birinin *qnrA*-pozitif *E.coli* olduğu belirlenmiştir (Nazik ve ark 2009).

Mayıs 2009-Temmuz 2009 tarihleri arasında dört farklı merkezden [Trabzon (n= 387), Çanakkale (n= 82), Ankara (n= 96), Tokat (n= 82)] toplanan *Enterobacteriaceae* ailesine ait 647 izolat ile yapılan bir çalışmada *qnrA, qnrB, qnrC*

ve *qnrS* genleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle araştırılmış, 2 izolatta *qnrA*, 12 izolatta *qnrB*, 4 izolatta *qnrC* ve 10 izolatta *qnrS* pozitifliği saptanmıştır. *Qnr* geni saptanan izolatlardan biri siprofloksasine, ikisi nalidiksik aside dirençli bulunmuştur (Çoban ve ark 2012). Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarın'da çeşitli klinik örneklerden (84 idrar, 16 kan, 10 yara yeri, 2 bronkoalveoler lavaj) izole edilen ve 78 (%69.6)'i GSBL pozitif olan toplam 112 kinolon dirençli *E.coli* suşunun hiçbirinde *qnrA, qnrB, qnrS, qnrC* ve *qepA* tipi genler saptanmazken, *aac (6')-1b-cr* geni varlığı %59.8 (67/112) oranında bulunmuş ve bu izolatların da %86.6 (58/67)'sının GSBL üreten suşlar olduğu görülmüştür (Aktepe ve ark 2012).

Çalışmamızda, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakülesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 88'i (%76.5) GSBL pozitif olan toplam 115 kinolona dirençli *E.coli* suşunda, *qnrA, qnrB, qnrS, qnrC, qepA* ile *aac (6')-1b-cr* plazmid kökenli kinolon direnç genleri PZR yöntemiyle araştırılmıştır. İncelenen 115 *E.coli* suşunun hiçbirinde *qnrA, qnrC* ve *qepA* tipi genler saptanmazken, üç (%2.60) suşta *qnrB*, dokuz (%7.82) suşta *qnrS* ve 50 suşta (%43.47) *aac (6')-1b-cr* bulunmuştur. *QnrB* pozitif üç suştan ikisinde ve *qnrS* pozitif dokuz suştan beşinde *aac (6')-1b-cr* geni pozitif olarak belirlendi. Sonuç olarak bu dirençten, daha çok *aac (6')-1b-cr* plazmid direnç geninin varlığı sorumlu tutulmuştur.

5. SONUÇ

E.coli izolatlarının direnç paternlerinin çalışmanın yapıldığı yıla, bölgeye, hastaneye ve toplum kökenli veya nozokomiyal kökenli olmasına göre değişkenlik gösterebileceği bilindiğinden, bu direnç oranlarının her yıl her hastanede saptanmasının önemi vardır.

Hastanemizden izole edilen *E.coli* suşlarında kinolonlara direnç saptanmıştır. Bu oran ülke genelinde ve tüm dünyada olduğu gibi oldukça yüksektir. Kinolonların yaygın kullanımlarından dolayı bu gruba gün geçtikçe artan bir direnç görülmektedir, Ayrıca düzensiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı Türkiye' de kinolon direncinde artışla sonuçlanmıştır. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar *qnrB* ve *qnrS* gen sıklığının düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışmada *acc (6')-1b-cr* pozitifliği saptandı. Sonuç olarak, günümüzde hızla direnç gelişimi birçok antibakteriyel ajan gibi kinolon kullanımını da sınırlamaktadır. Bu nedenle direnç gelişim yollarının tespit edilip, bunlarla ilgili çalışma sayılarının artırılması ve dünya çapındaki yayılımın belirlenmesi tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yardımcı olacaktır.

E.coli'de görülen yüksek kinolon direnci nedeniyle bu antimikrobiyal direncin mekanizmasının aydınlatılabilmesi için moleküler çalışmalara gerek duyulmaktadır. Dirençle ilişkili olabilecek diğer gen bölgelerinin incelenmesine yönelik moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu veriler ışığında ve hastane enfeksiyonları kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda antibiyotik kullanılmalıdır.

6. KAYNAKLAR

Abaslı HE, Şenses Z, Doğanay UD, Aydoğan H, Başustaoğlu AC, 2006. GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına 2004-2006 yılları arasında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının ceşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. In:7. Antimikrobik Kemoterapi Gunleri Program ve özet Kitabı. Turk Mikrobiyooji Cemiyeti: s. 251.

Akan ÖA, 2003. İbn-i Sina hastanesinde poliklinik idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarının ilk seçenek antibiyotiklere direnç durumu. Ankara Üniv Tıp Fak Mec.: 56(3): s.147-50.

Akkoç N, Şanlıbaba P, Akçelik M, 2009. Bakteriyosinler. Alternatif gıda koruyucuları. Erciyes Üni Fen Bil Ens Derg: 25 (1-2): s. 59-70.

Aktepe OC, Aşık G, Çetinkol Y, Biçmen M, Gülay Z, 2012. *Escherichia coli* Suşlarında Plazmide Bağlı Kinolon Direncinin Araştırılması. Mikrobiyol Bul: 46(1): s. 9-16.

Aktepe OC, Tunç N, Çiftci İH, Çetinkaya Z, Altındiş M. *E.coli* suşlarında kinolon direnci: iki yıllık izlem. 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı: P. 49, 13-15 Nisan 2006. İstanbul.

Alım A, Oğuzkaya Artan M, 2008. Sağlık ocaklarına başvuran uriner sistem enfeksiyonu on tanılı hastalardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. İnfek Derg: 22 (2): s. 83-5.

Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, Rosa M, Garcia Rodriguez JA, 2005. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections. anationwide surveillance study. Enferm Infec Microbiol Clin: 23(1): s.4-9.

Andriole VT, 1999. The future of the quinolones. Drugs: 58 (suppl 2): s.1-5.

Andriole VT, 2005. The quinolones:past, present and feature. Clin Infect Dis: 41(2): s.119.

Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Leloğlu N, Kahraman M, Ilgaz A, Diker KS, 1997. Özel Mikrobiyoloji. Medisan Yayın Serisi: 26. Dördüncü Baskı, Ankara: s. 335-45

Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, 2005. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxasin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community acquired urinary tractinfections in Turkey. J Antimicrob Chemother: 56: s. 914-18.

Arslan H. Toplum Kökenli İnfeksiyonların Sağaltımına Akılcı Yaklaşımlar: Üriner Sistem İnfeksiyonları. klimik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi: s. 86-90, 2007. Antalya.

Ball, P, 2000. Quinolone generations: natural history or natural selection. J Antimicrob Chemother, 46 (topic 1): s. 17.

Bambeke FV, Michot JM, Eldere JV, Tulkens PM, 2005. Quinolones in 2005: an update, Clin Microbiol Infect: s.11: 256.

Bardiau M, Labrozzo S, Mainil JG, 2011. Study of polymorphisms in tir, eae and tccP2 genes in enterohaemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* of serogroup O26. BMC Microbiol: 11: s. 124.

Barnes JH, Nolan KL, Vaillancourt PJ, 2008. Colibacillosis. In: Disease of Poultry. Ed: Saif MY, Fadly MA, Glısson RJ, Mcdougald RL, Nolan KL, Swayne ED. Iowa State: Black well publishing. 12th Ed. p. 691-739.

Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM, 1994. Enterobacteriaceae. "Baıley & Scott's Diagnostic Microbiology": p. 362-87.

Başustaoğlu A, Akova M, 1989. Grepafloksasin. İn: Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. Flora 1999; 4 ek:1.Polk RE, Am J Med: 87 (supple 5A):76.

Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B, 2001. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. İnönü Üniv Tıp Fak Derg: 8: s. 15-7.

Bayram Y, Eren H, Berktaş M, 2011. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriyel Patojenlerin Dağılımı ve GSBL Pozitif ve Negatif *Escherichia coli* Suşlarının Fosfomisin ve Diğer Antimikrobiyallere Duyarlılık Paterni. Ankem Derg: 25(4): s. 232-6.

Bean DC, Krahe D, Wareham DW, 2008. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005 – 2006. Ann Clin Microbiol Antimicrob: 7: s. 13.

Bearden DT, Danziger LH, 2001. Mechanism of Action of and Resistance to Quinolones. Pharmacotherapy: 21(10s): s. 224-32.

Berkiten R, 2005. Escherichia. Tıbbi Mikrobiyoloji. Editör: Bozkaya, 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara: s. 65-69.

Bilgehan H, 1992. Enterobacteriaceae. "Klinik Mikrobiyolojik Tanı''. Fakülteler Kitabevi. Ankara: s. 387-411.

Bilgehan H, 1995. ''Nonfermentatif Gram olumsuz Basiller'' Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 9. Basım. İzmir Şafak Matbaacılık: s. 161-78.

Bilgehan H, 2000. "Escherichia" Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barıs yayınları, 10.baskı: s. 3-17a.

Bilgehan H, 2000. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. Baskı. Fakülteler Kitabevi. Ankara: s. 285-302b.

Bilgehan H,2002. "Klinik Mikrobiyolojik Tanı", Barış Yayınları, 3. Baskı, İzmir, Türkiye: s. 427-54.

Blazquez R, Menasalvas A, Carpena I, Ramirez C, Guerrero C, Moreno S, 1999. In vasive Disease Caused by Ciprofloxcasin-Resistant Uropathogenic *Escherichia coli*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis:18: s. 503-5.

Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, 2010. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial, BMC Med. 8: s. 30.

Boteva AA, Krasnykh OP, 2009. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones, Chem Heterocycl Compd: 45(7): s. 757-85.

Bozkaya E, 2005. Tıbbi Mikrobiyoloji 2, "İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel veKlinik Bilimler Ders Kitapları", Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye: s. 65-8.

Bradford PA, 2001. Extended-Spectrum β-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. Clin Microbiol Letters: 14: s. 933-51.

Brooks GF, Butel, JS, Morse SA, 2004. Enteric gram-negative rods(enterobacteriaceae). In:Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbology. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Editors. 25. Edition. The McGraw-Hill Companies. 23: s. 248- 55.

Cabral JPS, 2010. Water microbiology. Bacterial pathogens and water. Int. J. Environ. Res. Public Health: 7(10): s. 3657-370.

Campos LC, Franzolin MR, Trabulsi LR, 2004. Diarrheagenic *Escherichia coli* Categories among the traditional enteropathogenic *E. coli* O serogroups-A review. Clinical Microbiol Rev: 99(6): s. 545-52.

Cattoir V, Poirel L, Nordmann P, 2008. Plasmid mediated quinolone resistance pump *QepA2* in an *Escherichia coli* isolate from France. Antimicrob Agents Chemother: 52(10): s. 3801-4.

Chomarat M, 2000. Resistance of bacteria in urinary tract infection. International Journal of Antimicrobial Agents: 16(4): s. 483-7.

Clarke SC, 2001. Diarrhoeagenic *Escherichia coli* an emerging problem? Diagn Microbiol Infect: 41(3): s. 93-8.

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Eight Edition: Approved Standard M. 07-A8. Wayne, PA, USA, 2009.

Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A, 2011. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey, Turk J Med Sci: 41(1): s. 149-57.

Cruickshank R, Duguid Jp, Marmion BP, Swain RHA, 1975. Medical Microbiology. 12th. (eds.) volume two. Logman Group Limited. U.K: p. 403-419.

Çoban AY, Nohut OK, Yeli, Çaycı YT, Bayramoğlu G, Pirinççiler M, Çetinkaya E, Cihan ÇÇ, Bozdoğan B, Durupınar B, 2012. Enterobacteriaceae Üyelerinde Plazmid Aracılı Kinolon Direnç Determinantlarının Araştırılması. Mikrobiyol Bul: s. 366-74.

Danishta I, Ismet M, Sonatun D, Jaufeerally-Fakım Y, 2010. Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* Isolates from Environmetal and waste water samples in mauritius. Advances in Environmental biyology: 4(1): s. 1-9.

Das RN, 2006, Chandrashekhar TS, Joshi HS, Gurung M, Shrestha N, Shivananda PG. Frequency and susceptibility profile of pathogens causing urinary tract infections at a tertiary care hospital in western Nepal. Singapore Med J: 47(4): s. 281-5.

Debeleç B, Coşar G, 2007. Ece ve akdeniz bölgesi'nde üropatojen Escherichia coli kökenlerinin florokinolonlara duyarlılığı İnfeksiyon Dergisi *(Turkish Journal of Infection):* 21 (1): s. 15-20.

Demir N, 2006. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, (S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul).

Dieckhaus KD, 2003. Urinary Tract Infections. In: Medical Management of Infectious Disease. Eds: Grace C.: p. 289-91.

Dobrindt U, Blum-Oehler G, Hartsch T, 2001. S-Fimbria-Encoding Determinant sfa I Is Located on Pathogenicity Island III 536 of Uropathogenic *Escherichia coli* Strain 536, Infection And Immunity. s. 4248–56.

Doğan M, Aydemir Ö, Feyzioğlu B, Baykan M, 2013. Çocukların İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Ankem Derg: 27(4): s. 206-12.

Donnenberg MS, 2005. ‘’Enterobacteriaceae’’. In: Principles and Practise of İnfectıous Diseases. Ed: Mandel GL, et al. 6 th ed. NewYork: Churchill Livingstone: s. 2567-86.

Eisenstein IB, Zaleznik FD, 2000. “Enterobacteriaceae”. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Churchill Livingstone, fifth edition, volume 2: p. 2294- 310.

Eklund M, 2005. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) Findings from Humans in Finland. Publications of the National Public Health Institute KTLA: p. 97.

Emery DA, Nagaraja KV, Shaw DP, Newman JA, Eells DG, 1992. "Virulence Factors of *Escherichia coli* Associated with coli septicemic Chickens". Avian Dis. 36: p. 504-11.

Emody L, Kerenyi M, Nagy G, 2003. Virulance factors of uropathogenic *Escherichia coli*. Inter J Antimicrob Agents. 22: p. 29-33.

Erdem B, 1999. "Enterobacteriaceae".Temel ve Klinik mikrobiyoloji. Ed: Prof. Dr. Şemsettin Ustacelebi, Güneş Kitabevi. 1.baskı: sayfa 471-515a.

Erdem B, 1999. Enterobacteriaceae. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. İçinde Ustaçelebi Ş, editör. 1.Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara: s.480-5b.

Erdem, B, 1999. "Enterobacteriaceae". Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ed: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T. Öncü Basımevi, Ankara, Türkiye: 535-9c.

Eroğlu Mİ, Koçoğlu E, Karabay O, 2007. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Enterobacreriaceae türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Üroloji Derg: 33(1): s. 100-3.

Farmer III, 1995. "Enterobacteriaceae Intruduction and Identification". Manual of Clinical Microbiology. Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolke RH. ASM Pres, Washington, USA: s. 654.

Fındık D, 2008. Escherichia türleri. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere göre enfeksiyonlar. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. 3.Bask.: s. 2136-47.

Firooze F, Zibaei M, Soleimani Y, 2014. Detection of plasmid-mediated qnr genes among the quinolone-resistant Escherichia coli isolates in Iran. J Infect Dev Ctries: 8(7): p. 818-22.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, 2007. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology. 12th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier: p. 873-90.

Gales AC, Jones RN, Gordon KA, 1998. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract ınfection pathogens inhospitalized patients in Latin America from the second year of the sentry antimicrobial surveillance program. J Antimicrob Chemother: 45: s. 295-303.

Gellert M, O'Dea MH, Itoh T, Tomizawa J, 1976. Novobiocin and coumermycin inhibit DNA supercoiling catalyzed by DNA gyrase. Proc. Natl. Acad. Sci. 73: p. 4474–8.

Goettsch W, Van PW, Nagelkerke N, Hendrix MRG, Buiting AGM, Petit PL, Sabbe LJM, Van Griethuysen AJA, De Neeling AJ, 2000. "Increasing Resistance to Flouroquinolones in *Escherichia coli* From Urinary Tract Infections in the Netherlands". JAntimicrob Chemother: 46; p. 223-8.

Gold HS, Moellering JRC, 1996. "Antimicrobial Drug Resistance" The N Engl J Med, 335. p. 1445-51.

Guembe M, Cercenado E, Alcala L, Marin M, Insa R, Bouza E, 2008. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intraabdominal infections: results from the SMART studies 2003- 2007. Rev Esp Quimioter: 21(3): p. 166-73.

Gülay Z, 1999. Antimikrobiyal ilaçlara direnç. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. İçinde Ustaçelebi Ş.editör. 1. Baskı. Güneş Kitapevi. Ankara: s. 92-107.

Gülay Z, 2002. Kinolonlarda direnç problemi. Ankem Derg: 16(3); s. 232-7.

Günaydın M, 2004. "Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı". Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye: s. 45-67.

Hata M, Suzuki M, Matsumoto M, 2005. Cloning of a novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b. Antimicrob Agents Chemother: 49: p. 801–3.

Heisig P,1996. Genetic evidence for a role of *parC* mutations in development of high-level fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother: 40: p. 879–85.

Holt DE, Halket S, Louvois J, Harvey D, 2001. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 84(2): p. 85-89.

Holt GH, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST, 1994."Bergey's of Manual of Determinative Bacteriology", Nineth Edition, Maryland, USA. p:255-73.

Hooper DC, 2001. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis: 7 (2): p. 337-41b.

Hooper DC, 2001. Mechanisms of action and resistance of older andnewer quinolones. Clin Infect Dis: 31(2): p. 24-28a.

Hooton TM, Stamm WE, 1997. "Diagnosis and Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection". Infect Dis Clin Nort: p. 551-81.

Hooton TM, 2001. Recurrent Urinary Tract Infection in Women, Int J Antimicrob Agent: p. 259-68.

Hopkins KL, Davies RH, Therelfall EJ, 2005. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. Int JAntimicrob Agents: 25: p. 358-78.

İnan D, 2003. Genel Kavramlar. İn: Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi. Ed: Arman D. Leblebicioglu H. Bilimsel Tıp Yayın evi, Ankara: 1: s. 9-14.

İzgür M, 2006. Enterobakteri İnfeksiyonları (Enterobacteriaceae). In: Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar), Ed: Aydın N, Paracıkoğlu J. Ankara: İlke Emek Yayınları, Bölüm: 11 İzgür M, Akan M. Ankara: Medisan Yayın Serisi. Bölüm: 4. 50(4): s. 483-9.

Jacoby GA, Walsh KE, Mills D.M, 2006. *qnrB* another plasmid mediated gene for quinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother: 50: p. 1178–82.

Jacoby GA, 2005. Mechanisms of resistance to quinolones. Clin Infect Dis: 41(Suppl. 2): p. 120–6.

Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, 2001. Medical Microbiology 2nd.(eds). Appleton and Large Garden Comp. USA: p. 249-63

Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, 1987. Review of medical microbiology, 17th edition. p. 233-46.

Johnson J, 1991. Virulence factors in *Escherichia coli* Urinary Tract Infection. Clin Microbiol: 4: p. 82-113.

Johnson TJ, Nolan LK, 2009. Pathogenomics of the Virulence Plasmids of *Escherichia coli*. Microbiology and Molecular Biology Reviews. Vol 73, Issue 4: P. 750-74.

Kahraman D, 2010. Üropatojen Escherichia coli Kökenlerinde Kinolon Direncinin Moleküler Yöntemlerle Gösterilmesi. s: 26.

Kara A, 2007. Üriner infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarındaki değişiklikler. Uzmanlık tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul.

Karakartal G, 2002. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarına genel bakış. In: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed: Topcu WA, Soyletir G, Doğanay M. cilt 1, 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara: s. 985-1058.

Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF, 2003. Susceptibility of antimicrobial resistant urinary *Escherichia* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin. Clin Infec Dis: 36(2): p. 183-7.

Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C, 1983. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. 19;1(8325): p. 619-20.

Kaya D, Öksüz Ş, Kaya E, 2001. "Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Olan *Escherichia coli* Suşlarının Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması", A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fak. Derg: 1. Sayı: s. 43-6.

Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O, 2002. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılıklarının araştırılması. Ankem Derg: 16: s. 7-9.

Kaya k, 1993. klinik mikrobiyoloji. bursa: s. 45-88.

Kaya O, 2006. 2000-2004 yılları arasında izole edilen uropatojen *Escherichia coli* suşlarında artan antibiyotik direnci. SDU Tıp Fak Derg: 13(4): s. 22-6.

Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D, 2001. "Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklere Direnç". Aknem Dergisi: 15. Sayı: s. 753-9.

Kayser FH, 2002. "Genel Bakteriyoloji". İn: Tıbbi Mikrobiyoloji. Ed: Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. 9. baskı: Nobel Tıp kitabevleri. s. 138-220.

Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF, 1998. Enterobactericeae. In: Medizinische Microbiologie. 9th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: s. 274-80.

Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA, 2009. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. Journal of Infection in Developing Countries: 3: p. 295-9.

Khodursky AB, Zechiedrich EL, Cozzarelli NR, 1995. Topoisomerase IV is a target of quinolones in *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci: 92; p. 11801–5.

Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S,1993. Klinik mikrobiyoloji. Onur yayıncılık. Bursa: s. 45-52.

Köşer ZP, 2010. *Enterobacteriaceae.* İn: Tıbbi mikrobiyoloji. Ed: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. 6.Baskı. 301-15.

Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. PostgradMed J: 81: 83-6, 2005.

Kurt Ö, Güneş H, Gümüş A, Mutlu R, Topkaya AE, 2014. Toplumsal Kaynaklı Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Fosfomisin, Nitrofurantoin ve Siprofloksasinin İn-Vitro Etkinliği. Ankem Derg: 28(2): s. 58-62.

Kuyucu N, 2007. Antibiyotik direnci. Çocuk Enfek Dergi: 1: s. 33-8.

Leblebicioğlu H, 2002. Yeni kinolonlarda mikrobiyolojik ve klinik etkinlik Ankem Derg: 16(3): s. 226-31.

Lewinson W, Jawetz E, 2000. Gram-Negative Rods Related to the Enteric Tract, Medical Microbiology & Immınology Examination & Board Review (sixth edition), Lange –Mc Graw-Hill, San Francisco, U.S.A. p. 107-26.

Ling JML, Chan EW, Cheng AF, 2006. Surveillance of antibiotic resistance in the community: an approach to reducing bacterial resistance to antimicrobial agents. Hong Kong Med J: 12(Suppl 3): p. 15-7.

Mandell GL, Bannet JE, Dalin R, 1995. Quinolones; *Enterobacteriacea*, Mandell, Dougles and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. (fifth edition), Churchill Livingstone Inc., U.S.A. p. 404-22.

Martinez-Martinez L, Cano EM, Rodriguez-Martinez MJ, Calvo J, Pascual A, 2008. Plasmid-mediated quinolone resistance. Expert Rev Anti Infect Ther: 6(5): p. 685-711.

Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA, 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet: 351(9105): p.797-9.

May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D, 2005. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1999–2002. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 90: p. 324-7.

Mc Millan J, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, 1999. Oski's Pediatrics Principle and Practice, 3, Philadelphia. p.1560.

Melli M, 2004. Kinolonlar. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel sayısı. 2 (2): s. 154–61.

Midilli K, 1998. "Kinolonlar", Günümüzde Antimikrobik Tedavi. Ed: Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A. İstanbul Bulağıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12: s. 77-82.

Miller LG, Tang AW, 2004. Treatment of uncomplicated urinary tractinfections in an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clin Proc: 79(8): p. 1048-54.

Moellering RC, 2005: The fluoroquinolones: the last Samurai. Clin Infect Dis: 41(2): p. 111-2.

Mohanty S, Kapil A, Dhawan B, Das BK, 2004. Bacteriological and antimicrobial susceptibility profile of soft tissue infections from Northen Indian. Indian J Med Sci: 58(1): p. 10-5.

Munshi MH, Sack DA, Haider K, Ahmed ZU, Rahaman MM, Morshed MG, 1987. Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in Shigella dysenteriae type 1, Lancet: 2(8556): p. 419-21.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA, 1998. Enterobactereaceae. İn: Medical Microbiology. 3. Editon. St. Louis: MosbyYear Book. Inc. 3: p. 232-44.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfalleer MA, 2010. Medical microbiology, 6th Edition. p. 301-15.

Mülazımoğlu L, 1999. Yeni Kinolonlar. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kemoterapi Derneği: s. 30 – 4.

Nataro JP, Kaper JB, 1998. Diarrhea genic *Escherichia coli*. Clinical Microbiol Rev: 11(1): p. 142-201.

Nazik H, İlktaç M, Öngen B, 2009. Prevalence of *qnrA, qnrB, qnrS* and *aac(6')-Ib-cr (*in qnr-positive isoalates) among the ESBL-positive and/or ciprofloxacin-resistant isolates in Turkey, J Chemother: 21(2): p. 219-21.

Nazik H, Öngen B, Kuvat N, 2008. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance among isolates obtained in a Turkish intensive care unit, Jpn J Infect Dis: 61(4): p. 310-12.

Nazik H, Poirel L, Nordmann P, 2005. Further identification of plasmid-mediated quinolone resistance determinant in Enterobacteriaceae in Turkey. Antimicrob Agents Chemother: 49(5): p. 2146-7.

Nicolas-Chanoine MH, 1997. Inhibitor-resistant β-lactamases. J Antimicrob Chemother: 40: p. 13.

Nordmann P, Poirel L, 2005. Emergence of plasmid- mediated resistance to quinolones in Entero-bacteriaceae. J Antimicrob Chemother: 56(3): p. 463-9.

Okade H, Nakagawa S, Sakagami T, Hisada H, Nomura N, Mitsuyama J, Yamagishi Y, Mikamo H, 2014. Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from Tokai, Japan. J Infect Chemother. 20(12): p. 778-83.

Oliphant CM, Green GM, 2002. Quinolones: a compherensive review, Am Fam Physician. 65(3): p. 455-64.

Orskov F, Orskov I, 1984. Serotyping of *Esherichia coli*. Methods in Microbiology. 14(43): p. 44-112.

Otag F, Yıldız Ç, Aoğlu ND, 2003. İdrardan soyutlanan *Escherichia coli* suşlarıda antibiyotik derinci. Ankem Derg: 17(no.4). s. 384-7.

Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J, 2005. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*. Spain, Emerg Infect Di: 11(4): p. 546-53.

Öktem İMA, Biçmen M, Gülay Z. Kan kültürlerinden soyutlanan Enterobacteriaceae izolatlarında plazmit ile ilişkili kinolon direnci genlerinin saptanması, 8. Antimikrobik ve Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cem. yayını No.57, s. 28, 2008, İstanbul(a).

Öktem İMİ, Gülay Z, Biçmen M, Gür D, 2008. The Hitit Project Study Group. qnr prevalance in ESBL positive *Enterobacteriaceae* isolates from Turkey. Jpn. J Infection Dis: 61: s. 13-7b.

Öngen B, 2008. *Escherichia* enfeksiyonları. İçinde: Tıbbı Mikrobiyoloji 3. Gürler B. editör. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara: s. 197-201.

Öngen B, Nazik H. Investigation of plasmid mediated quinolone resistance among Campylobacter strains, Farmaci e Terapia: 25(3-4):37-9, 2008.

Özkuyumcu C, 2009. Hacettepe Mikrobiyoloji Serisi 1 Klinik Bakteriyoloji El Kitabı.1.baskı. Güneş Kitabevi. Ankara: s. 112-121.

Öznile AM, 2008. Enterobacteriaceae. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere göre enfeksiyonlar. Eds: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, 3.Bask. s. 2126-2136.

Özsüt H, 2002. İdrar yolu enfeksiyonları. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt-2. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara: s. 1059-64.

Öztürk R, 1997. ''Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve günümüzde direnç durumu'' Pratikte Antibiyotik Kullanımı. s. 44 – 45.

Paauw A, Fluit AC, Verhoef J, 2006. *Enterobacter cloacae* outbreak and emergence of quinolone resistance gene in Dutch hospital. Emerg Infect Dis: 12: p. 807-12.

Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov T, Bachvarova A, 2005. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria a synopsis from Bul STAR 2003. Euro Surveill 10(6): p. 548.

Poirel L, Gür D, Minarini L, Arslan U, Nordmann P. Molecular epidemiology of plasmid mediated quinolone resistance determinants in extended spectrum beta-lactamase producing *E.coli* and *K.pneumoniae* isolates from Turkey, 18th European Congres of Cilinical Microbiology and Infectious Diseases: P1527, 2008, Barcelona.

Poirel L, Liard A, Rodriguez-Martinez JM, Nordmann P, 2005. Vibrionaceae as a possible source of Qnr-like quinolone resistance determinants. J Antimicrob Chemother: 56(6): p. 1118-21.

Poole K, 2000. Efflux mediated resistance to fluoroquinolones in gram negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother: 44(9): p. 2233-40.

Poole K, 2005. Efflux-mediated antimicrobial resistance, J Antimicrob Chemother: 56(1): s. 20-51.

Puente JL, Finlay BB, 2001. Pathogenic *Escherichia coli*. In: Principles of Bacterial Pathogenesis. Ed: Groisman EA. 1th ed. Academic Press. California: p. 388-428.

Pullukcu H, Aydemir Ş, Taşbakan M, Çilli F, Tunger A, Ulusoy S, 2008. İdrar kültürlerinden soyutlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* kökenlerinin fosfomisin, siprof-loksasin, amikasin ve trimetoprim-sulfametok-sazol'e duyarlılıkları, Turk J Med Sci: 38(2): s. 175-80.

Rama G, Chhina DK, Chhina RS, Sharma S, 2005. Urinary tractinfections microbial virulence determinants and reactive oxygen species. CIMID. 28: 339-49.

Reece RJ, Maxwell A, 1991. DNA gyrase: structure and function, Crit Rev Biochem Mol Biol. 26: p. 335–75.

Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML, 1983. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. 308(12): p. 681-5.

Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC, 2006.The worldwide emergenceof plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis. 6: p. 629-40.

Ronald A, 2003. The etiology of urinary tract infection: traditional and emercing pathogens. Dis Mon 49: s. 71-82.

Ruppe E, Hem S, Lath S, 2009. CTX-M β-Lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections. Emerg Infect Di.s15(5): p.741-8.

Russo TA, Johnson JR, 2002. Proposal for a new inclusive desination for extra intestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*. ExPEC. Jınfect Dis: 181: p. 1753-4.

Ryan KJ, 1994. Enterobacteriaceae. "Sherris medical Microbiology (an Introduction to Infectious Diseases)''. Prentice-Hall International, Montreal. p. 323-9.

Rytlewska M, Wisniewska GS, Liberek A, 2003. Selected virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* strains and clinical course of urinary tract infections in children. Med Sci Monit. 9 (4): p. 56-9.

Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay MA, Erçal BD, Şarlı Ş, Perçin D, 2011. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı Ve Antibiyotik Direnç Paternleri. Ankem Derg: 25(4): s. 250-5.

Salyers AA, Whitt DD, 1994. Bacterial Pathogenesis A Molecular Approach. 1thed. ASM Press. DC Washington: p. 169-212.

Scheutz F, Strokbıne AN, 2005. *Escherichia.* In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Ed: Staley Tj, Boone Rd, Garrıty Mg, Vos Dp, Goodfellow M, Raıney Af, Schleıfer Hk, Brenner Jd, Krıeg Rn. East Lansing: Springer publishing. 2nd Ed.: p. 607-25.

Semercioz A, Kalkan A, 2000. Uriner Sistem ve Erkek Genital Enfeksiyonları. In: Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. Ed: Felek S. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul: s. 240-73.

Yedekci S, 2010. Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz Üreten Enterobacterıaceae Üyelerinde "Phe-Arg-B- Naphthylamıde"in Kinolon Minimal İnhibitör Konsantrasyon Değerlerine Etkisi. s. 18.

Sheng WH, Chen YC, Wang JT, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC, 2002. Emerging Fluoroquinolone-Resistance For Common Clinically Important Gram-Negative Bacteria in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis: 43: p.141-7.

Smith HJ, Nichol KA, Hoban DJ, 2002. Dual activity of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*: the facts behind the claims. Journal of Antimicrobial Chemotherapy: 49: p. 893-5.

Söyletir G, Topçu AW, 1996. "Akut Bakteriyel ıshaller". İn: Enfeksiyon Hastalıkları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doganay M. Nobel Tıp Kitabevleri, istanbul, Türkiye: s. 608-9.

Strohl AW, Rouse H, Fisher BD, 2006. "Microbiology", An Ö. (Çeviri Editörü). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, Türkiye: s. 175-7.

Şenman OA, 2010. Kafes kuşlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının tetrasiklin dirençliliğinin klasik ve moleküler yöntemlerle saptanması. Doktora Tezi. Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Şenol E, 2002. siprofloksasin. Ankem Derg:16(3): s. 382-4.

Tamang MD, Seol SY, Oh JY, 2008. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants qnrA, qnrB and qnrS among clinical isolates of Enterobacteriaceae in a Korean hospital. Antimicrob Agents Chemother: 52(11): p. 4159-62.

Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S, 2004. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisinin in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. Ankem Derg: 18(4): s. 216-9.

Thompson JC, 1999. ‘’The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: A 10 year perspective ‘’ J Antimicrob Chemother: 43: p. 31-40.

Torres AG, 2011. Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America. Bentham Books: p. 5-54.

Töreci K, 2002. *Escherichia* türleri. İn: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevi Cilt 2. Ankara: s. 1564-75.

Trautner BW, Hull RA, Darouiche RO, 2005. Colicins prevent colonization of urinary catheters. J Antimicrob Chemother: 56(2): p. 413-5.

Tulek N, 2001. "İmflamatuar Enteritler" Doc. Dr. Omrum Uzun, Prof. Dr. Serhat Unal, Guncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıları, Bilimsel Tıp Yayınevi: s. 481-93.

Tunçkanat F, 1993. Üriner sistem enfeksiyonu patogenezinde bakteriyel virülans faktörleri. Klimik Derg: 6 (1): s. 3-5.

Türkyılmaz FR, 2000.’’ Yeni kinolonlar’’ Modern Tıp Seminerleri 9, Güneş Kitabevi: s. 51-8.

Ulusoy S, 2003. "Kinolonlar", Antibiyotikler. Ed: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye: s. 407-16.

Ustaçelebi Ş, 1999. *Enterobacteraceae*. Ed: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi. Ankara: s. 471-515.

Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M, 2010. kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsilla pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vittro duyarlılıkları: Ankem Derg: 24(2): s. 86-91.

Vagrali MA, 2009. Siderophore production by uropathogenic *Escherichia coli*. Indian J Path and Microb. 52: p. 10-12.

Veldman K, Cavaco LM, Mevius D, 2011. International collaborative study on the occurence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated

from animals, humans, food and the enviroment in 13 European countries. J Antimicrob Chemother. 66(6): p. 1278-86.

Vonbaum H, Marre R, 2005. Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. International Journal of Medical Microbiology: 295: p. 503-11.

Wang M, Guo Q, Xu X, 2009. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, *qnrC*, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother: 53(5): p. 1892-7.

Wang M, Tran JH, Jacoby G, 2003. Plasmid-mediated quinolone resistane in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. Antimicrob Agents Chemother. 47: p. 2242-8.

Wiles TJ, Kulesus R, Mulvey MA, 2008. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. Experimental Molecular Path. 85: p. 11-9.

Willke A, 2008. *Escherichia coli* ishallerinde etyoloji ve patogenez. Ankem Derg. (22): p. 188-91.

Willke ve Topçu A, 2008. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1. Cilt, 3. Basım Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. s. 266-1489.

Wilson WR, Sande MA, 2001. Urinary tract infections, enterititis caused by *Escherichia coli* and *Shigella* and *Salmonella* species, current diagnosis and treatment in infectious diseases. Lange Mc Graw Hill: p. 220-30.

Yamamoto S, 2007. Molecular epidemiology of uropathogenic *Escherichia coli*. J Infect Chemother. 13: p. 68-73.

Yamane K, Wachino J, Suzuki S, 2007. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, *QepA*, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother. 51(9): p. 3354-60.

Yaşar KK, Pehlivanoğlu F, Şengöz G, 2011. Alternatif Tedavi Seçeneği Olarak Fosfomisinin Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen GSBL Pozitif *Escherichia coli* Suşlarına Etkinliği. Ankem Derg. 25(1): s. 12-16.

Yıldırım M, Şahin İ, Öksüz Ş, Özdemir D, Güçlü E, 2009. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarında bazı oral antibiyotiklere direnç ve dirençli ilişkili risk faktörleri. Ankem Derg: 23(1): s. 1-7.

Yılmaz FF, Ermertcan Ş, 2005. İdrar yolları enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinde florokinolon direncinin araştırılması. İnfeksiyon Derg: 19(4): s. 429-33.

Yoon JW, Hovde CJ, 2008. All blood, no stool: enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection. J. Vet. Sci. 9(3): p. 219-31.

Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, 1990. Quinolone resistance determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother: 34: p. 1271–2.

Zarakolu P, Hasçelik G, Ünal S, 2006. "Hastane Enfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Duyarlılık Durumu" Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi MYSTIC Çalışması Verisi (20002004). Mikrobiyol Bül: 40(3): s. 147-54.

Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, 2000. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatiens: comparison of the activities of trimethoprim, sulfamethoxazole, ampicilin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. The Canadian urinary isolate study group. Antimicrob Agents Chemother. 44: p. 1089-92.

Zhao L, Chen X, Zhu X, Yang W, Dong L, Xu X, Gao S, Liu X, 2009. Prevalence of virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in Jiangsu Province (China). Urology. 74: p. 702–7.

8. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Irak, Al-Muthanna'da doğdu. Babası mühasebeci, annesi öğretmendir. İlköğretim ve lise eğitinimini Almuthanna'da tamamladı. Almuthanna Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde 2006 yılında lisans eğitimini tamamladı. 2006 yılında evlendi. 2007 yılında Al-Muthanna Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Araştırma görevlisi olarak çalışırken Türkiye'ye burslu olarak yüksek lisans yapmak üzere görevlendirildi. Yabancı dili İngilizce ve Türkçe'dir. Bilgisayar, İşletmenliği sertifikası var. 2012 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.