

# Kinolon Dirençli *Escherichia coli* İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması

## Quinolone Resistant *Escherichia coli* Isolates Investigation of Resistance Rates to Other Antibiotics

Kazım Şahin<sup>1</sup>, Gülşah Altan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Rize

ORCID

Kazım Şahin <https://orcid.org/0000-0002-6459-1853>

Gülşah Altan <https://orcid.org/00000-0002-0298-5216>

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doç. Dr. Kazım Şahin

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Rize

T: +90 532 545 11 50

E-mail: [kazim.sahin@erdogan.edu.tr](mailto:kazim.sahin@erdogan.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 27-08-2019

Kabul Tarihi / Accepted : 20-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Şahin K., Altan G., Kinolon Dirençli *Escherichia coli* İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):197-202 DOI:10.34084/bshr.611956

### Özet

İnsanların normal bağırsak florasında bulunan *Escherichia coli* birçok doku ve organda enfeksiyona sebep olan fırsatçı bir patojendir. *E. coli*, daha çok toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu olmakla birlikte, en sık karşılaşılan hastane enfeksiyonu etkenlerindedir. Son yıllarda kinolon grubu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması bu antibiyotiklere karşı da direnç oranlarını giderek arttırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kinolon dirençli *E. coli* klinik izolatlarının diğer antibiyotik gruplarına karşı direnç oranını araştırmaktır.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında 82'si polikliniklerden, 38'i servislerden ve 33'ü de yoğun bakım ünitelerinden gelen örnekler olmak üzere toplam 153 kinolon dirençli *E. coli* suşu çalışmaya alındı. Suşların identifikasyonları, konvansiyonel yöntemler kullanılarak doğrulandı. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (2015) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılarak değerlendirildi. 18-20 saatlik taze kültür pasajlarından elde edilen bakteri kolonileri 0.5 McFarland standardına göre hazırlanarak, 150 mm'lik Müller Hinton agar plaklarına steril eküvyonla yayıldı. Antibiyotik diskleri, plaklara en fazla 12 disk ve diskler arasında en az 24 mm olacak şekilde yerleştirilerek 35-37 °C etüvde 18- 24 saat arasında inkübe edildi. Sonuçlar; CLSI standartlarına göre ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak rapor edilmiştir.

153 kinolon dirençli *E. coli* izolatının antibiyotik direnç yüzdeleri aşağıdaki gibidir: siprofloksasin ve norfloksasin %100, levofloksasin ve ofloksasin %97.4, amikasin %3.3, gentamisin %37.2, seftazidim %58.2, seftriakson %62.7, imipenem ve meropenem %1.3, amoksisilin/klavulanik asit %41.2, sulbaktam/ampisilin %62.1, piperasilin/tazobaktam %17.6, kolistin ve tigesiklin %2.6 olarak bulundu.

Bu çalışmada, incelenen kinolon dirençli *E. coli* suşlarında diğer antibiyotikler içerisinde en yüksek direnç oranı piperasilin/tazobaktam hariç  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına ve en düşük direnç oranı ise karbapenemlere karşı saptanmıştır. Akılcı antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmeli, ampirik antibiyotik kullanımında kinolonlar birinci tercih olmamalı ve antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre tedavi planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler Escherichia coli, kinolon direnci, antibiyotik duyarlılığı

### Abstract

*Escherichia coli*, found in the normal intestinal flora of humans, is an opportunistic pathogen that causes infection in many tissues and organs. Although *E. coli* is mainly responsible for community-acquired urinary tract infections, it may also be a causative agent of nosocomial infections in patients with underlying severe disease. The widespread use of quinolone antibiotics in recent years increases the resistance rates to these antibiotics. The aim of this study was to investigate the resistance rate of quinolone resistant *E. coli* clinical isolates to other antibiotic groups. A total of 153 quinolone resistant *E. coli* strains were isolated between June 2016 and July 2017 in the Microbiology Laboratory. These, clinical specimens came from outpatient clinics (n=82), clinics (n=38), and intensive care units (n=33) of Recep Tayyip Erdoğan University (RTEÜ) Training and Research Hospital. The identification of strains was confirmed by conventional methods. Antibiotic susceptibility tests were evaluated by the Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI (2015) criteria. Bacterial colonies obtained from 18-20 hours of fresh culture passages were dried on a commercially obtained 4 mm thick Müller Hinton agar surface and the bacterial suspension prepared according to 0.5 MacFarland scales was spread to the plate surface with sterile swab. The discs were placed at least 24 mm apart with a maximum of 12 discs per 150 mm diameter plate and the antibiotic discs were incubated in a 35-37 °C oven for 18-24 hours. After incubation, zone diameters were measured according to CLSI standards and reported as susceptible, moderately sensitive and resistant.

Antibiotic resistance percentages of 153 quinolone resistant *E. coli* isolates were as follows: Ciprofloxacin and norfloxacin 100%, levofloxacin and ofloxacin 97.4%, amikacin 3.3%, gentamicin 37.2%, ceftazidime 58.2%, ceftriaxone 62.7%, imipenem and meropenem 1.3%, amoxicillin/clarulanic acid 41.2%, sulbactam/ampicillin 62.1%, piperacillin/tazobactam 17.6%, and colistin and tigecycline 2.61%.

In this study, in quinolone resistant *E. coli*, the highest antibiotic resistance rate was against the combination of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors, except for piperacillin/tazobactam, while the lowest was against carbapenems. Rational antibiotic usage guidelines must be drawn. Quinolone use should not be the first choice in empirical antibiotic use. Therapeutic interventions with antibiotics should be planned in accordance with antibiotic sensitivity tests.

Keywords Escherichia coli, quinolone resistance, antibiotic susceptibility

## INTRODUCTION

*E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı dirençte son yıllarda ülkemizde ve dünyada artış gözlenmektedir. Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), hastane kaynaklı enfeksiyonların başında gelmektedir. Bu enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin başında da *E. coli*, özellikle üropatojen *E. coli* (UPEC) gelmektedir. Oluşan direnç nedeniyle tedavide yetersizlik ve ampirik tedavinin değiştirilme ihtiyacı, tedavi maliyetlerinde artış, hastanede yatış süresinde uzama, morbidite ve mortalitede artış olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>1</sup>.

*E. coli* insanların normal gastrointestinal sistem florasında bulunan ve birçok doku ve organda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. Nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri arasında ön sıralarda yer alan *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere direnç gelişimi bizi farklı antibiyotiklerle tedaviye yönlendirmiştir. Özellikle son yıllarda üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* tedavilerinde kinolonlarla tedavi ön plana çıkmış ancak bu süreçte kinolonların da sıklıkla kullanımı, bu antibiyotiğe karşı da direnç artışına neden olmuştur<sup>2</sup>.

Japonya ve Belçika'da *Escherichia coli* suşlarında tanımlanan bir direnç geni olan *qepA* 14 transmembran geri atım pompasıyla ilişkili olan 511 aminoasitlik bir proteini kodlar ve norfloksasin ve siprofloksasin gibi hidrofilik kinolonların hücre dışına pompalanması yoluyla atılmasına neden olarak, bu antibiyotiklerin MİK'lerini arttırır<sup>3</sup>. İn-vitro çalışmalarla saflaştırılmış *Qnr* proteininin *E. coli* DNA girazını siprofloksasinin inhibisyonundan koruduğu gösterilmiştir<sup>4,5,6</sup>. Kinolon dirençli *E. coli*'lerde diğer antibiyotiklere de direncin önemine binaen çalışmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda kliniğe yol göstererek, tedavi yaklaşımının nasıl olması gerektiği amaçlanmıştır.

Bakteriler, değişen koşullara uyum sağlayabildiğinden her yeni antibiyotiklerle baş edebilme yeteneğine sahiptir. Bu durum da enfeksiyonlarla mücadelenin en büyük enge-

li olan antibiyotiklerde direnç problemine neden olur<sup>7</sup>. Özellikle idrar yolu enfeksiyonuyla beraber diğer enfeksiyonlar için uygulanan ampirik antimikrobiyal tedavi komplikasyon gelişme olasılığını azaltmak amacıyla tercih edilse de antibiyogram sonucu ve etken bilinmeden başlanırsa hem gereksiz ve uygunsuz kullanıma hem de antimikrobiallerdeki direnç oranının artmasına neden olur<sup>8</sup>. Direnç artışı da tedavi seçeneklerini azaltmakta, tedavi maliyetini de arttırmaktadır.

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektruma sahip olduğu için son yılların en popüler antibiyotik grubu olmuştur. Gram-negatif etkinliklerine ek olarak yeni kuşak kinolonlar Gram-pozitif ve anaerob bakteri enfeksiyonlarında da etki gösterirler. Günde bir veya iki doz kullanılması hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır. Kinolonlar, mükemmel farmakokinetiğe sahiptir. Antibakteriyel alanda beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin en büyük rakibi haline gelen kinolonlar güvenilir yan etki profiline sahiptir<sup>9</sup>. Geniş antibakteriyel spektrumları, oral alım ile gastrointestinal sistemden yüksek absorpsiyonu, düşük yan etki insidansına sahip olmalarından dolayı kinolon türevi antibiyotiklerin kullanımları her geçen gün artmaktadır<sup>10</sup>. Fakat, kinolonların uygunsuz ve aşırı kullanımı direnç problemini ortaya çıkarmaktadır<sup>11</sup>.

Hem hastane, hem de toplum kökenli enfeksiyonlara sebep olan *E. coli* laboratuvarlarda en sık izole edilen bakterilerin başında gelmektedir<sup>12</sup>. Üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) dünyada görülme oranı; %2-3'tür. ÜSE'dan kaynaklanan yaklaşık 100 milyon vaka oldukça yüksek sağlık harcamaların neden olmaktadır<sup>13</sup>. ÜSE'nun %75-95'inde *E. coli* etkindir. *E. coli*, idrar yolu enfeksiyonu dışında çeşitli sistemik ve lokal enfeksiyonlara da sebep olabilir. Hastane kökenli sepsislerin %15 nedeni olan *E. coli* ayrıca cerrahi alan enfeksiyonları, intraabdominal apseler, peritonit ve pnömoni ile bu enfeksiyonlardan türeyen sekonder bakteriyemi ve nöroşirürji sonrası menenjitlere yol açabilirler<sup>14</sup>.

Bu çalışmada, kinolon dirençli *E. coli* izolatlarının diğer

antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi ve elde edilen veriler doğrultusunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçiminde kliniğe yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yoğun bakım, servis ve poliklinik hastalarına ait çeşitli klinik örneklerden (idrar, kan, balgam, lavaj, abse, yara vb.) izole edilen, siprofloksasin, norfloksasin, levofloksasin ve ofloksasine dirençli toplam 153 E. coli suşu çalışmaya dahil edildi. Hastaların aynı örneğinden izole edilen birer suş çalışmaya alındı. Gram negatif çomak olarak belirlenen bakterilerden; tek koloni olarak alınıp, karbonhidratlara etkileri, hidrojen sülfür yapımı, sitrat kullanımı, üreaz aktivitesi, indol üretme, hareket ve fermentasyon sonucu gaz oluşturma yeteneklerine göre tür identifikasyonları yapıldı.

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (2015)<sup>15</sup> kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılarak değerlendirildi. 18-20 saatlik taze kültür pasajlarından elde edilen bakteri kolonileri ticari olarak elde edilen 4 mm'lik kalınlıkta Müller Hinton agar besiyerine (RTA, Türkiye) yüzeyi kurutulduktan sonra 0,5 McFarland standardına göre hazırlanan bakteri süspansiyonu steril eküvyonla plak yüzeyine yayıldı. Antibiyotik diskleri (Oxoid, İngiltere), aralarında en az 24 mm olacak şekilde ve 150 mm'lik çaptaki plaklara en fazla 12 disk olacak şekilde yerleştirildi ve yerleştirilen antibiyotik diskleri 35-37°C Nüve marka etüvde 18-24 saat arasında inkübe edildi. Antibiyogram sonuçları, 18-24 saatlik inkübasyonu sonunda zon çapları CLSI standartlarına göre ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak rapor edildi.

### Bulgular

Çalışmamızda; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında 82'si polik-

liniklerden, 38'i servislerden ve 33'ü de yoğun bakım ünitelerinden gelen örnekler olmak üzere toplam izole edilen kinolonlara dirençli 153 E.coli suşunda, CLSI (2015) tarafından önerilen ve tedavide kullanılan antimikrobiyalere direnç oranları; siprofloksasine %100, norfloksasine %100, levofloksasine %97.4, ofloksosine %97.4, amikasine %3.3, gentamisine %37.2, ceftazidime %58.2, seftriaksona %62,7, imipenem %1.3, meropenem %1.3, amoksisilin/klavulanik asite %41.2, ampisilin/sulbaktama %62.1, piperacilin/tazobaktama % 17.6, kolistine %2.6 ve tigesikline %2.6 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen *Escherichia coli* suşlarının izole edildikleri numunelere göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. *Escherichia coli* suşlarının izole edildikleri numunelere göre dağılımı**

Klinik Örnekler	Sayı	%
İdrar	126	82.3
Kan	13	8.5
Trakeal Aspirat	7	4.6
Lavaj	2	1.3
Balgam	2	1.3
Katater	1	0.7
Abse	1	0.7
Yara	1	0.7

Çalışılan *Escherichia coli* suşlarının kinolon ve diğer antibiyotik direnç oranları Tablo 2'de özetlenmiştir.

	Dirençli		Orta duyarlı		Duyarlı	
	n	%	n	%	n	%
Siprofloksasin	153	100.0	0	0.0	0	0.0
Norfloksasin	153	100.0	0	0.0	0	0.0
Levofloksasin	149	97.4	0	0.0	4	2.6
Ofloksasin	149	97.4	0	0.0	4	2.6
Amikasin	5	3.3	0	0.0	148	96.7
Gentamisin	57	37.2	2	1.3	94	61.4
Seftazidim	89	58.2	1	0.6	63	41.2
Seftriakson	96	62.7	2	1.3	55	35.9
İmipenem	2	1.3	1	0.6	150	98.0
Meropenem	2	1.3	0	0.0	151	98.7
Amoksisilin/klavulanik asit	63	41.2	18	11.8	72	47.1
Sulbaktam/ampisilin	95	62.1	10	6.5	48	31.4
Piperasilin/tazobaktam	27	17.6	20	13.1	106	69.3
Kolistin	4	2.6	2	1.3	147	96.1
Tigesiklin	4	2.6	0	0.0	149	97.4

### Tartışma ve Sonuç

1995-1997 yılları arasında ülkemizde yapılan bir çalışmada kinolonlara direnç %10 gibi çok düşük bir oranda tespit edilmiştir<sup>16</sup>. Çin'de 2010-2014 yıllarını kapsayan yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmalarında E.coli %10.9 ile ikinci sıklıkla izole edilen etken olmuştur<sup>17</sup>. Güney Afrika'da 2012-2013 yılları arasında yeni doğan menenjitlerini inceledikleri çalışmada E.coli'yi %14.8 ile ikinci sırada etken olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada idrar yolu enfeksiyonunda %41.7, ETEC %1.4, EPEC %7.6, EAEC %7.6 oranlarında izole edilen bakteri olmuştur<sup>18</sup>. Japonya'da 2010-2014 yılları arasında yapılan bir çalışmada pnömoni etkeni olarak E. coli %10.3 oranında tespit edilmiştir<sup>19</sup>. Bulgaristan'da 45 hastane ve 6 özel laboratuvarın katıldığı ve 98.928 etkenin değerlendirildiği bir süveyans çalışmasında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenini %28.9 ile E.coli olarak saptamışlardır<sup>20</sup>.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada yatan hastalardan izole edilen E.coli suşlarının %49.6'sının idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu olduğu saptanmıştır<sup>21</sup>. Sakarya'da

2008-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada toplumsal kökenli idrar yolu enfeksiyonuna sebep olan E. coli %84.7 oranında tespit edilmiştir<sup>22</sup>.

Tüm dünyada E.coli'nin direnç oranlarını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Nepal'de 2011-2012 yılları arasında toplum kökenli 60 hastadan ÜSE'dan etken olarak izole ettikleri E.coli suşlarıyla yaptıkları çalışmalarında sırasıyla direnç oranlarını amikasinine %6.66, gentamisine %23.3, seftazidime %100, seftriaksona %100, ofloksasine %81.66, norfloksasine %90 olarak saptamışlardır<sup>23</sup>. Romanya'da çocukların idrar, gaita, boğaz kültürlerinden izole edilen E.coli suşlarıyla yapılan çalışmalarında direnç oranları amikasinine %5.4, gentamisine %34.8, seftazidime %12.5, seftriaksona %14.3, meropeneme %2.7, kolistine %21.4, piperacilin/tazobaktama %18.7, siprofloksasine %8.9, norfloksasine %9.8 olarak tespit edilmiştir<sup>24</sup>. Fırat Üniversitesi'nde 2014 yılında toplum kökenli 222 hastadan İYE'dan etken olarak izole ettikleri E.coli suşlarıyla yaptıkları çalışmada amikasinine %5.4, gentamisine %16.7, seftriaksona %27.1, ampisilin/sulbaktama %19.4, siprofloksasine %24.8 olarak saptamışlardır<sup>25</sup>.

Ankara'da 2011-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada; 308 E.coli izolatının colistine duyarlı olduğu, seftazidime %87.8, seftriaksona %71.7, amikasinine %10.2, gentamisine %42.3, imipeneme %10.7, meropeneme %6.9, tigesikline %8.8, piperacilin/tazobaktama %35.2, levofloksasine %62.4 oranında direnç gözlendiğini bildirmişlerdir<sup>26</sup>. Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 2015-2016 yılları arasında trekeal aspirat kültürlerinden izole edilen E.coli suşlarıyla yaptıkları çalışmada, seftazidime %57.1, seftriaksona %57.1, amikasinine %28.5, gentamisine %38, amoksisilin/klavulanik aside %78.5, piperacilin/tazobaktama %21.4, siprofloksasine %42.8, levofloksasine %35.7 oranında direnç tespit edilmiştir. İmipenem ve meropeneme direnç gözlenmemiştir<sup>27</sup>.

Erciyes Üniversitesi'nde 2009 yılında yapılan çalışmada kan kültürlerinden izole edilen toplam 95 E.coli suşunun

37'sinin GSBL oluşturduğu, amikasinine %11, amoksisilin/klavulanikasite %89, gentamisine %46, siprofloksasine %70 ve piperasilin/tazobaktama %59 dirençli olduğu saptanmıştır. İmepenem ve meropeneme direnç gözlenmiştir<sup>28</sup>.

İzmir'de 2007 yılında yapılan çalışmada nozokomiyal ve toplum kaynaklı yara yeri örneklerinden izole edilen 302 *E. coli* suşunun amikasinine %11, gentamisine %51, seftazidime %56, seftiriaksona %61, imipenem %3, ampisilin/sulbaktama %72, siprofloksasine %52 oranında dirençli olduğu tespit edilmiştir<sup>29</sup>.

Dünyada ve Türkiye'de izole edilen *E.coli* suşlarının kinolon direnç oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Brezilya'da 2007-2010 yılları arasında yaptıkları araştırmada 653 *E.coli* suşunun siprofloksasin direnci %24.4, norfloksasin direnci %20.4 olarak tespit edilmiştir<sup>30</sup>.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada kan kültürü örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnci % 67 ve levofloksasin %69, GSBL negatif *E.coli* suşlarında ise %24 siprofloksasin ve %27 levofloksasin direnci saptanmıştır<sup>31</sup>.

Antibiyotiklerin yoğun kullanımı sonucu, günümüzde çoklu direnç gösteren bakteri enfeksiyonları büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>32</sup>. Kinolon direnci ülkemizde bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların antibiyotik kullanım politikaları, epidemiyolojik faktörler ve enfeksiyon kontrol uygulamalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuçlara baktığımızda antibiyotik direnç profillerinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini, ampirik tedavinin başarısı için sürveyansın önemli olduğunu söyleyebiliriz. Kinolon grubu antibiyotiklere dirençli *E.coli* izolatlarının diğer antibiyotiklere direnç oranının her yıl hastanelerde saptanması oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, incelenen kinolon dirençli *E.coli* suşların-

da diğer antibiyotikler içerisinde en yüksek direnç oranı piperasilin/tazobaktam hariç  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına ve en düşük direnç oranı ise karbapenemlere karşı saptanmıştır. Düzensiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı bu direnç oranlarında giderek artışa neden olmaktadır. Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmeli, ampirik antibiyotik kullanımında kinolonlar birinci tercih olmamalı ve antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre tedavi planlanmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Deveci Ö, Yula, E, Toka Özer T, Tekin A. Üriner sistem enfeksiyonlarından elde edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin invitro etkinliği. *Dicle Tıp Dergisi*, 2011; 38(3): 298-300. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2011.03.0035
2. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF. *Enterobacteriaceae*. *Medizinische Microbiologie*, 1998; 9 th edition: 274-280.
3. Nazik H, Öngen B. Türkiye'de Plazmid Aracılı Kinolon Direnci. *Ankem Dergisi*, 2010; 24(1): 46-54.
4. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid, *Lancet*, 1998; 351(9105): 797-799.
5. Martinez-Martinez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodriguez-Martinez J, et al. Plasmid mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2008; 6(5): 685-711.
6. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*, 2006; 12(1): 83-88.
7. Vahaboğlu H. Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi*, 2004; 2(2): 92-96.
8. İstanbullu Tosun A, Demirci M, Yılmaz M, ve ark. İdrar Yolu Enfeksiyonlarından İzole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranları. *Ankem Dergisi*, 2016; 30(1): 1-6.
9. Günel E, Erdem H. *Kinolonlar*. *İç Hastalıkları Dergisi*, 2014; 21: 69-85.
10. Hooper DC. Mechanisms of antibiotic resistance of older and newer quinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 31(2): 24-28.
11. Yılmaz E. Kinolonlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*, 2017; 10(1): 99-105.
12. İnan D. Genel kavramlar. *Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisi*. Bilimsel Tıp yayınları, 1. baskı, Arman D, Leblebicioğlu, H. (Ç. Ed.), 2003; 9-14.
13. Chambers S. Cystitis and urethral syndromes. In: Cohan C, Povverly G(eds). *Infectious Diseases*, 2004; 2nd ed. ElsevierLmt, 737-744.
14. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF. Genel bakteriyoloji. *Tıbbi Mikrobiyoloji*, Nobel yayınları, 2002a; 9. baskı, 138-220.
15. *Clinical and Laboratory Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Twenty Informational Supplement. (CLSI-2015), Wayne, Pennsylvania, USA. <http://clsi.org>
16. Şahin K, Tekereköğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. *Turkish Journal of Infection*, 1998; 12(3): 375-379.
17. Guo L, Wang Z, Zhang P, et al. *International Journal of Infectious Diseases*, 2016; 50: 38-43.
18. Adefisoye MA, I Okoh A. Identification and antimicrobial resistance prevalence of pathogenic *Escherichia coli* strains from treated wastewater effluents in Eastern Cape, South Africa. *Microbiology Open*, 2016; 5( 1): 143-51.
19. Yatera K, Noguchi S, Yamasaki K, et al. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2017; 242(1): 9-17.
20. Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov T, Bachvarova A. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria a synopsis form. *Eurosurveillance*, 2005; 10(6): 548.
21. Rıfaioğlu MM, Yıldırım A, Başok EK, ve ark. Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim. *Türk Üroloji Dergisi*, 2009; 35(3): 201-209.
22. Sağlam H, Öğütlü A, Demiray V, Karabay O. Üriner sistem enfeksiyonlarında toplum kökenli *Escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *Nobel Medicus*, 2012; 8(1): 67-71. doi: 10.12991/201216406.
23. Chander A, Shresta CD. Prevalence of extended-spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu. *BMC Research Notes*, 2013; 6: 487.
24. Cambrea SC. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated in a pediatric population from South Eastern Romania. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 2014; 9: 157-162.
25. Denk A, Tartar A. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 2015; 29(2): 51-55.
26. Hazırolan G, Kanyılmaz D, Mumcuoğlu İ, ve ark. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sürveyans Verisi (2011-15). *Ankem Dergisi*, 2016; 30(1): 24-30.
27. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Altındış M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrekeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2016; 1(4): 1-8.
28. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *Ankem Dergisi*, 2011; 25(4): 250-255.
29. Yurtsever SG, Kurultay N, Çeken N, ve ark. Yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi*, 2009; 23(1): 34-38.
30. Cunha MA, Assunção GLM, Medeiros LM, Freitas MR. Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a Brazilian capital. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2016; 58: 2.
31. Yuvank MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 2010; 24(2): 86-91.
32. Aktepe OC, Tunç N, Altındış M. *Escherichia coli* Suşlarında Plazmide Bağlı Kinolon Direncinin Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2012; 46(1): 9-16.