

EGE VE AKDENİZ BÖLGESİ'NDE ÜROPATOJEN *ESCHERICHIA COLI* KÖKENLERİNİN FLOROKİNOLONLARA DUYARLILIĞI

UROPATHOGENIC *ESCHERICHIA COLI* STRAINS IN THE AEGEAN AND MEDITERRANEAN REGIONS OF TURKEY: SUSCEPTIBILITY TO FLUOROQUINOLONES

Bilge DEBELEÇ¹

Güner COŞAR²

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir

¹ Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı

² Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, üriner sistem infeksiyonu, florokinolon direnci

Keywords: *Escherichia coli*, urinary tract infection, fluoroquinolone resistance

Geliş: 05 Şubat 2007

Kabul: 13 Şubat 2007

ÖZET

Bu çalışmada, Ege Bölgesi'nde, Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Akdeniz Bölgesi'nde, Antalya Akdeniz Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Adana Çukurova Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarları'nda üriner sistem infeksiyonu olan hastalardan elde edilen 25'er *Escherichia coli* kökeninin, florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin'e duyarlılıklarının agar dilüsyon yöntemi ile araştırılması amaçlandı. Toplam 100 kökenden ofloksasine 74 tanesi duyarlı, bir tanesi orta duyarlı, 25 tanesi dirençli; levofloksasine 74 tanesi duyarlı, iki tanesi orta duyarlı, 24 tanesi dirençli; siprofloksasine 72 tanesi duyarlı, iki tanesi orta duyarlı, 26 tanesi dirençli bulundu.

SUMMARY

The aim of this study was to determine ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin susceptibility of 100 *Escherichia coli* strains isolated in urine samples at the Microbiology and Clinical Microbiology Laboratories of Ege University and Aydın Adnan Menderes University in the Ege Region and Antalya Akdeniz University and Adana Çukurova University in the Akdeniz Region by using agar dilution method. From each laboratory 25 strains, totally 100 strains of *E. coli* were collected. Out of 100 *E. coli* strains 74 were susceptible to ofloxacin, one strain was intermediate susceptible, and 25 strains resistant; 74 were susceptible to levofloxacin, two strains were intermediate susceptible, and 24 strains resistant; 72 strains were susceptible to ciprofloxacin, two strains were intermediate susceptible, and 26 strains resistant.

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları, tüm dünyada yaygın olarak görülmekte ve en sık etkenin *Escherichia coli* olduğu saptanmaktadır. Üropatojen *E. coli* suşları sahip oldukları virülans faktörleri ile üriner sistem mukozaya hücrelerine tutunarak kolonize olmakta ve daha sonra invazyon göstererek hastalık tablosunu oluşturmaktadırlar. Bu

infeksiyonlar genç kadınlar, çocuklar ve yaşlılarda sıkça görülür (1, 2).

Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde, yetersiz tedavi dirençli suşların oluşmasına, infeksiyonların kronikleşmesine ve çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır. Yaygın kullanılan birçok antimikrobiyal ilaca karşı artan direnç gelişimi, üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde florokinolonların tercih edilmesine neden olmuştur.

Florokinolonlar, geniş etki spektrumları, güçlü antibakteriyel aktiviteleri, iyi oral biyoyararlanım da dahil olumlu farmakokinetik özellikleri ve diğer birçok antibiyotikteki direnç problemi nedeniyle klinik anlamda büyük önem kazanmışlardır (3-6). Son zamanlardaki yaygın kullanım sonucunda florokinolonlara da direnç gelişiminin giderek arttığı gözlenmektedir (1-3, 7, 8). Florokinolonlar da üropatojenler üzerindeki etkinliği nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi için daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Buna bağlı olarak, üriner sistem infeksiyonu etkeni *E. coli*'lerde, üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olan florokinolonlara karşı gelişen direnç oranlarının her yıl biraz daha arttığı görülmektedir (9-12).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Aydın (25 köken), Antalya (25 köken), Adana (25 köken), ve Ege (25 köken) bölgelerinde, idrar yolu infeksiyonu olan hastalardan izole edilen toplam 100 *E. coli* kökeninin florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin (Koçak İlaç A.Ş.), levofloksasin (Fako İlaçları A.Ş.) ve ofloksasine (Mustafa Nevzat İlaç San. A. Ş.) olan duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

İdrar kültürlerinde üreyen Gram-negatif basil morfolojisindeki bakteriler, biyokimyasal özelliklerine göre tanındı ve bazılarının kesin tanısı için, API 20E identifikasyon sistemi (bio Mérieux, Fransa) kullanıldı. İzole edilen bakteriler çalışmaya alınincaya kadar -84° C'de gliserinli buyon besiyerinde saklandı.

Agar dilüsyon yönteminde National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'ın belirlediği kriterler göz önüne alındı (13).

Her bir antibiyotik için stok solüsyonlar hazırlandıktan sonra 1280 µg/ml - 0.04 µg/ml aralığında dilüsyonlar hazırlandı.

Besiyeri olarak Mueller-Hinton agar kullanılarak plaklardaki son konsantrasyonlar 128 µg/ml -0.004 µg/ml aralı-

ğında olacak şekilde antibiyotiğin sulandırılmaları hazırlanıp, erimiş ve 50° C'ye soğutulmuş agara eklenerek petrilere döküldü. Her test için antibiyotik içermeyen kontrol besiyerleri hazırlandı.

Her köken için 0.5×10^8 CFU/ml yoğunlukta bakteri süspansiyonları, %0.9'luk tuzlu suda, 0.5 McFarland çözeltisi ile karşılaştırılarak hazırlandı. Sonra bu süspansiyonlar steril distile su ile 100 defa sulandırılarak 10^6 CFU/ml'lik bakteri süspansiyonları elde edildi.

10^6 CFU/ml'lik bakteri süspansiyonları, antibiyotik içermeyen kontrol besiyeri ve farklı konsantrasyonlarda antibiyotik içeren (0.004 µg/ml-256 µg/ml) plaklara inoküle edildi ve sonra 35° C'lik etüvde 18-24 saat inkübe edildi.

Her köken için, üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu "Minimum İnhibitör Konsantrasyon" (MİK) belirlendi. Her antibiyotik için duyarlılık ve dirençlilik sınırları NCCLS'in belirlediği standartlar doğrultusunda saptandı (13).

NCCLS'e göre (13):

	MİK aralıkları	R	I	S
Levofloksasin	0.008-0.06	≥8	4	≤2
Ofloksasi	0.015-0.12	≥8	4	≤2
Siprofloksasin	0.004-0.016	≥4	2	≤1.

BULGULAR

Bulunan MİK sonuçları NCCLS'nin önerileri doğrultusunda değerlendirildi (Tablo 1). Tablo 2 ve Tablo 3'te 100 *E. coli* kökeninin duyarlılık sonuçları görülmektedir.

Tablo 1. Yüz *E. coli* kökeninin MİK değerleri

Antibiyotikler	MİK (µg/ml)		
	Aralık	% 50	% 90
Levofloksasin	0.03-64	0.125	16
Ofloksasin	0.015-64	0.125	32
Siprofloksasin	0.03-128	0.06	32

Tablo 2. Yüz *E. coli* kökeninin bölgelere göre duyarlılık sonuçları

	Ofloksasin						Levofloksasin						Siprofloksasin					
	Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Orta Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ege (25)	14	56	1	4	10	40	15	60	1	4	9	36	13	52	2	8	10	40
Aydın (25)	24	96	-	-	1	4	23	92	-	-	2	8	23	92	-	-	2	8
Antalya (25)	24	96	-	-	1	4	24	96	-	-	1	4	24	96	-	-	1	4
Adana (25)	12	48	-	-	13	52	12	48	1	4	12	48	12	48	-	-	13	52
Ege Bölgesi	38	76	1	2	11	22	38	76	1	2	11	22	36	72	2	4	12	24
Akdeniz Bölgesi	36	72	-	-	14	28	36	72	1	2	13	26	36	72	-	-	14	28
Toplam (100)	74	74	1	4	25	25	74	74	2	8	24	24	72	72	2	8	26	26

Tablo 3. Yüz *E. coli* kökeninin duyarlılık sonuçları

Ofloksasin																	
Konsantrasyon (µg/ml)	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Ege köken sayısı	-	-	-	-	9	3	2	-	-	-	1	1	3	5	1	-	-
Aydın köken sayısı	-	-	-	-	2	17	4	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Antalya köken sayısı	-	-	-	-	-	15	9	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Adana köken sayısı	-	-	1	1	2	4	1	2	-	1	-	1	5	3	4	-	-
Toplam köken sayısı	-	-	1	1	13	39	16	2	1	1	1	2	9	8	6	-	-
Levofloksasin																	
Konsantrasyon (µg/ml)	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Ege köken sayısı	-	-	-	-	14	-	1	-	-	-	1	2	6	1	-	-	-
Aydın köken sayısı	-	-	-	-	13	8	2	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Antalya köken sayısı	-	-	-	-	3	21	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Adana köken sayısı	-	-	-	1	3	5	1	1	-	1	1	2	5	2	3	-	-
Toplam köken sayısı	-	-	-	1	33	34	4	1	-	1	3	5	11	4	3	-	-
Siprofloksasin																	
Konsantrasyon (µg/ml)	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Ege köken sayısı	-	-	-	3	8	-	-	1	1	2	-	1	2	4	2	1	-
Aydın köken sayısı	-	-	-	20	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Antalya köken sayısı	-	-	-	2	21	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Adana köken sayısı	-	-	-	3	4	-	2	-	3	-	-	-	4	3	2	4	-
Toplam köken sayısı	-	-	-	28	36	1	2	1	4	2	-	3	6	7	4	6	-

TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları, tüm dünyada yaygın olarak görülmekte ve en sık etken *E. coli* olmaktadır. Kinolon grubu antibiyotikler hastane ve toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kabul gören ve kullanım sıklığı giderek artan antimikrobiyal ilaçlardır. Buna bağlı olarak, üriner sistem infeksiyonu etkeni *E. coli*'de, üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olan florokinolonlara karşı gelişen direnç oranlarının her yıl biraz daha arttığı görülmektedir (1, 2, 4, 5).

Bu çalışmada, 100 üropatojen *E. coli* kökeninde, ofloksasin ve levofloksasin duyarlılığı %74, siprofloksasin duyarlılığı ise %72 olarak saptanmıştır. Yüz köken için ofloksasin MİK aralığı 0.015-64 µg/ml; MİK₅₀ değeri 0.125 µg/ml ve MİK₉₀ değeri 32 µg/ml olarak; levofloksasin MİK aralığı 0.03-64 µg/ml; MİK₅₀ değeri 0.125 µg/ml ve MİK₉₀ değeri 16 µg/ml olarak; siprofloksasin MİK aralığı 0.03-128 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0,06 µg/ml ve MİK₉₀ değeri 32 µg/ml olarak belirlendi.

Kaya ve ark. (2) çalışmalarında, üriner sistem enfeksiyonu etkeni patojenlerden % 49.7'sinin *E. coli* olduğunu ve

bu kökenlerin ofloksasine olan duyarlılığının % 83.6, siprofloksasine olan duyarlılığının ise % 67.8 olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmalarında (1) ise, izole edilen üropatojen *E. coli* kökeninin siprofloksasin duyarlılığının % 83.8 olduğunu belirlemişlerdir.

Kaygusuz ve ark. (14) toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni izolatlarından %58.4'ünün *E. coli* olduğunu saptamışlar, disk difüzyon yöntemiyle yaptıkları direnç araştırmasında, kökenlerin ofloksasin direnç oranını % 5.5 ve siprofloksasin direnç oranını % 5.8 olarak bulmuşlardır.

Kurutepe ve ark. (15) disk difüzyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada üriner sistem enfeksiyonu tanısı konan hastaların izolatlarından %74.8'inin *E. coli* olduğunu ve bu kökenlerin siprofloksasin duyarlılığının % 95.6 olduğunu saptamışlardır.

Özden ve ark. (16)'nın 2000-2001 yıllarında izole edilen 200 üropatojen *E. coli* kökeni ile yaptıkları çalışmada, siprofloksasin direnci % 24.5 olarak belirlenmiştir.

Üç farklı tarihte (1985-86, 1989-90, 1996-97) çeşitli klinik örneklerden izole edilen kökenlerle Tayvan'da yapılan

çalışmada (17), agar dilüsyon yöntemi kullanılmış, toplam 345 *E. coli* kökeninin ofloksasin ve siprofloksasine duyarlılıklarının, 1985-86 ve 1989-90 periyodunda %100 iken, 1996-97 yıllarında %80.8'e düştüğü saptanmıştır.

1997 yılında yapılan Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'yı kapsayan çalışmada (18), üriner sistem infeksiyonuna neden olan patojenlerden 643'ünün (% 48.6) *E. coli* olduğu belirlenmiş, mikrodilüsyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde izole edilen 643 *E. coli* kökeninin siprofloksasin duyarlılığı % 97.8, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri sırasıyla ≤ 0.015 ve $0.06 \mu g/mL$; levofloksasin duyarlılığı % 98.1, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ise $\leq 0.5 \mu g/mL$ olarak saptanmıştır. Kanada'da izole edilen 182 *E. coli* kökeninin siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları % 98.9, siprofloksasinin $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri sırası ile ≤ 0.015 ve $0.03 \mu g/mL$; levofloksasinin $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ise $\leq 0.5 \mu g/mL$ olarak saptanmıştır.

1998 yılında ABD'de yapılan bir başka çalışmada (19): üriner sistem infeksiyonuna neden olan 1508 kökenden 708'inin (% 46.9) *E. coli* olduğu belirlenmiş ve mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testi sonucuna göre, kökenlerin siprofloksasin $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri sırası ile ≤ 0.015 ve $0.03 \mu g/mL$, duyarlılığı %96.3; levofloksasin $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri $\leq 0.5 \mu g/mL$, duyarlılığı % 96.6; ofloksasin $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri ise sırası ile 0.06 ve $0.12 \mu g/mL$, duyarlılığı % 96.3 olarak saptanmıştır. Sonuçlar (%3.0-6.9) önceki yıl yapılan çalışmanın sonuçları (%1.1-2.6) ile karşılaştırıldığında, *E. coli*'lerde görülen florokinolon direncinin yaklaşık üç kat arttığı bildirilmiştir.

1988 ve 1996 yılları arasında ABD'de, hastalardan izole edilen *E. coli* kökenlerinde, 1989 yılında %0.6 olan siprofloksasin direncinin 1996 yılında %5.9'a yükseldiği saptanmıştır (20). İzole edilen toplam 7870 *E. coli* kökeninden 257'si siprofloksasine dirençlidir ve dirençli kökenlerin %96'sı idrar örneklerinden elde edilmiştir. Ayrıca disk difüzyon yöntemi ile siprofloksasine dirençli olduğu saptanan 120 *E. coli* kökeninin aynı zamanda ofloksasin ve levofloksasin dahil diğer birçok florokinolon grubu ile de dirençli olduğu saptanmıştır (20).

1998 yılında Kanada'da yapılan çalışmada (21); üriner sistem infeksiyonlu hastalardan izole edilen 2000 kökenden 1681'inin (% 84.1) *E. coli* olduğu belirlenmiştir. Mikrodilüsyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları test edilmiş ve kökenlerin siprofloksasin $MİK$ aralığı ≤ 0.03 -32 $\mu g/mL$, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri $\leq 0.03 \mu g/mL$, duyarlılık oranı % 98.8 olarak saptanmıştır.

On yedi Avrupa ülkesini kapsayan uluslararası bir çalışmada (22), üriner sistem infeksiyonlu hastalardan izole edilen patojenlerin % 80'inin *E. coli* olduğu belirlenmiş ve disk difüzyon yöntemi ile araştırılan siprofloksasin direncinin % 3 olduğu görülmüştür.

1990 ve 1996 yılları arasında İspanya'da yapılan bir çalışmada (23), idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* kökenleri ile, florokinolon tüketimi ve direnç oluşumundaki değişimler gözlenmiş, siprofloksasin direncinin % 3'ten %20'ye yükseldiği saptanmış, ve ayrıca florokinolonların kullanımındaki artışın direnç gelişimi ile ilişkisi de gösterilmiştir.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada (24), idrar örneklerinden izole edilen kökenlerin % 65.1 oranında *E. coli* olduğu ve tüm kökenlerin siprofloksasin duyarlılığının % 98.9 olduğu saptanmıştır.

1999 yılında Slovenya'da yapılan çalışmada (25), hastalardan izole edilen üropatojen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direncinin %10.4 olduğu belirlenmiştir.

Sunulan bu çalışmada, Ege ve Akdeniz Bölgeleri'ndeki ikiye üniversitenin Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları'nda üriner sistem infeksiyonlu hastaların idrarlarından izole edilen *E. coli*'lerin, florokinolonlara duyarlılıkları karşılaştırıldığında benzer oranda duyarlı oldukları saptanmıştır. Bu durum, her iki bölgede florokinolon kullanım sıklığının benzer oranda olduğunu düşündürmektedir. Çalışma Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla (1, 14-16) karşılaştırıldığında, sonuçların benzer olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara (17-25) göre bu çalışmada bulunan duyarlılık oranı daha düşüktür. Türkiye dahil dünyanın birçok yerinde yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi, üropatojen *E. coli* kökenlerinde florokinolon direnci sürekli olarak artmaktadır. Dirençli kökenler, tedavisi oldukça zor, daha ciddi infeksiyonlara yol açarak insan sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturabilir. Bu durum uygun tedavi için antibiyotik seçiminde duyarlılığın önemini göstermektedir (1, 2, 15).

Florokinolonlar, üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. 1990'dan 1997'ye kadar reçetelenme sıklıkları iki katına çıkmıştır ve florokinolon direnci, muhtemelen bu grubun artan kullanımı ile ilişkilidir (10, 12, 23, 26). Florokinolon direnci kromozomal olduğundan, tür içerisinde artan direnç, florokinolon kullanımının yarattığı selektif basınç sonucu meydana gelen mutasyondan kaynaklanmaktadır (17). Kinolonlara karşı giderek artan oranlarda gelişen direnç,

antibakteriyel tedavi için önemli olan bu grubun etkinliğini azaltmış ve gelecekteki kullanımlarını tehlikeye atmıştır (11, 17).

Florokinolonlar hala yüksek aktivitelerini sürdürürken, Gram-negatif basillerdeki direnç gelişimini sürekli olarak gözlemlemek için; yerel, ulusal ve uluslararası düzeylerde dikkatli bir gözetime ihtiyaç vardır. Bu açıdan; çapraz direnç ve çoklu direnç gelişiminde, kinolonlar ve diğer antimikrobiyal sınıfların aktivitelerinin gözlemlenmesi önemli bir noktadır (4, 11, 23). Üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları zaman

içinde değişebileceğinden periyodik olarak yapılacak surveyans çalışmaları ile bu değişimi gözlemlemek amprik tedavide yol gösterici olacaktır (27, 28). Florokinolonlar, eğer üriner sistem izolatları, sadece bu antibiyotiklere duyarlı ise ilk seçenek olarak veya tedavide ilk seçenek olarak kullanılan antibiyotik yararlı olmazsa ikinci seçenek olarak kullanılmalıdır (25).

Florokinolonlara karşı gelişen direnç, bu grubun bilinçsiz ve artan kullanımı ile ilişkili olduğundan, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde, antibiyotik duyarlılık testi yapıldıktan sonra florokinolon kullanımı uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kaya D, Şahin İ, Öksüz, Ş, Ertör O. İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim sulfametaksazole duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2002; 16: 7-9.
2. Kaya D, Öksüz Ş, Kaya E. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fak Derg* 1: 43-6.
3. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med* 2002; 113: 45-54.
4. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. Susceptibility to fluoroquinolones among commonly isolated gram-negative bacilli in 2000: TRUST and TSN Data for the United States. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 21-31.
5. Robert J, Cambau E, Grenet K, et al. Trends in quinolone susceptibility of *Enterobacteriaceae* among inpatients of large university hospital: 1992-98. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 553-61.
6. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 331-41.
7. Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, et al. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı *in vitro* direnç durumu. *Infek Derg* 1998; 12: 375-9.
8. Gülay Z. Kinolonlarda direnç problemi. *ANKEM Derg* 2002; 16: 232-7.
9. Mazzuli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168: 1720-2.
10. Blázquez R, Menasalvas A, Carpena I, et al. Invasive disease caused by ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 503-5.
11. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 483-7.
12. Goettsch W, Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 46: 223-8.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard. M7- A9. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
14. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg* 2001; 15: 753-9.
15. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Değerli K, Özbilgin A, Özbakkaloğlu B. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Infek Derg* 1998; 12: 371-4.
16. Özden M, Kalkan A, Demirağ K, Kılıç SS. Üriner sistem enfeksiyonlu olgulardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarında siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol direnci ve genişlemiş spectrumlu beta-laktamaz sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2002; 16:
17. Sheng WH, Chen YC, Wang JT, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Emerging fluoroquinolone-resistance for common clinically important gram-negative bacteria in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 141-7.
18. Jones RN, Kugler KC, Pfaller MA, Winokur PL, and SENTRY Surveillance Group, North America. Characteristics of pathogens causing urinary tract infections in hospitals in North America: Results from the SENTRY Surveillance Program, 1997. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 55-63.
19. Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, The SENTRY Participant Group North America. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 129-36.

20. **Canawati HN, El-Farra R, Seymour J, Shimashita J, Dunn D, Montgomerie JZ.** Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* emerging in a rehabilitation medical center. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1997**; 29: 133-8.
21. **Zhanell, GG, Karlowsky, JA, Harding GKM, et al.** A Canadian National Surveillance Study of Urinary Tract Isolates from Outpatients: Comparison of the activities of trimetoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 44: 1089-92.
22. **Kahlmeter G.** The ECO•SENS Project: A prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens - interim report. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 46(S1): 15-22.
23. **Ena J, López-Perezegua M, Martínez-Peinado C, Cia-Barrio M, Ruiz-López I.** Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1998**; 30: 103-7.
24. **Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A, Andrews N, Shrimpton SB.** Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 44: 359-65.
25. **Cizman M, Orezam A, Krizan-Hergouth V, Kolman J.** Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infectious. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 47: 495-502.
26. **Richard P, Delongle H, Raffi F, Espaze E, Richet H.** Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone resistant gram negative bacilli from gastrointestinal flora. *CID* **2001**; 32: 162-6.
27. **Timurkaynak F, Kuru İnci E, Arslan H.** Toplum kökenli ve nosokomial üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı. *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* **2001**; 54: 287-92.
28. **Cormican M, Morris D, Corbett-Feeney G, Flynn J.** Extended spectrum beta-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1998**; 32: 317-9.

İLETİŞİM

Ecz. Bilge DEBELEÇ
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova, İZMİR
e-posta: bilge.debelec@ege.edu.tr