

İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* KÖKENLERİNDE FLOROKİNOLON DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF FLUOROQUINOLONE RESISTANCE IN *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTIONS

Fethiye Ferda YILMAZ Şafak ERMERTCAN

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: *Escherichia coli*, idrar yolu infeksiyonu, florokinolon direnci

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

Geliş: 29 Haziran 2005

Kabul: 12 Temmuz 2005

ÖZET

Bu çalışmada, İdrar Yolu İnfeksiyonu (İYİ) etkeni *Escherichia coli* kökenlerinde florokinolon grubu antibiyotiklere direnç gelişiminin araştırılması amaçlandı. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'nda idrar örneklerinden 1999 ve 2002 yıllarında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak araştırıldı. 1999 yılında izole edilen 40 üropatojen *E. coli* kökeninde siprofloksasin ve ofloksasinin minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) aralığı 0.03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0.03-32 µg/mL olarak belirlendi. Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin MİK₅₀ değerleri 0.03 µg/mL olarak saptanırken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin ve ofloksasinde 32 µg/mL, levofloksasinde ise 16 µg/mL olarak belirlendi. 2002 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0.03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0.03-64 µg/mL olarak saptandı. Kökenlerin MİK₅₀ değerleri her üç antibiyotik için 0.03 µg/mL olarak bulunurken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin için 128 µg/mL, ofloksasin için 64 µg/mL, levofloksasin için ise 32 µg/mL olarak belirlendi. 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasine karşı direnç oranları % 30 iken, bu oranların 2002 yılında izole edilen kökenlerde % 34'e yükseldiği görüldü. Sonuç olarak, üropatojen *E. coli* kökenlerinin florokinolon grubu antibiyotiklere karşı duyarlılığı gün geçtikçe azalmaktadır. Bu nedenle florokinolon grubu antibiyotiklerle tedaviye karar verilmeden önce mutlaka İYİ etkeni patojenlerin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmalı ve direnç gelişimine karşı gerekli önlemler alınmalıdır.

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate development of resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections. The ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin susceptibility of *E. coli* strains isolated in 1999 and 2002 from the urine samples at the Bacteriology Laboratory, Microbiology and Clinical Microbiology Department, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, were investigated by using microdilution method. Minimum inhibition concentration (MIC) ranges were determined as 0.03-128 µg/mL for ciprofloxacin and ofloxacin; 0.03-32 µg/mL for levofloxacin in the 40 *E. coli* strains isolated in 1999. Ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin MIC₅₀ values were 0.03 µg/mL, MIC₉₀ values were 32 µg/mL for ciprofloxacin and ofloxacin, and 16 µg/mL for levofloxacin. The MIC ranges were found 0.03-128 µg/mL for ciprofloxacin and ofloxacin, and 0.03-64 µg/mL for levofloxacin in the *E. coli* strains isolated in 2002. MIC₅₀ values were 0.03 µg/mL for all of the three antibiotics, MIC₉₀ values were 128 µg/mL, 64 µg/mL and 32 µg/mL for ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin, respectively. While the ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin resistance rates in uropathogenic *E. coli* strains isolated in 1999 were found 30%, it was seen that those rates increased to 34% in the strains isolated in 2002. As a result, the susceptibility of uropathogenic *E. coli* strains to fluoroquinolones has gradually decreased. Thus, before deciding on the fluoroquinolone therapy, antibiotic susceptibilities of the pathogens causing urinary tract infections should be investigated and necessary precautions should be taken against resistance development.

GİRİŞ

İdrar yolu infeksiyonları (İYİ) genç kadın ve yaşlılar başta olmak üzere tüm dünyada önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. *Escherichia coli* hastane ve toplum kaynaklı İYİ'de en sık izole edilen patojen olup, olguların yaklaşık % 80-95'inde etken olarak saptanmaktadır (1, 2). *Escherichia coli* kökenlerinin bazı O serotipleri (O4, O6, O75) daha sık İYİ'ye neden olmaktadır (3, 4). Üropatojenik *E. coli* de denen bu kökenler, vajinal kanal ve peri-üretal bölgede kolonize olabilme, üro-epitelyal hücrelere tutunabilme ve dokulara invazyon yetenekleriyle dışkı florasındaki diğer bakterilerden ayrılırlar (5, 6).

Florokinolonlar son yıllarda üropatojen *E. coli* kökenlerinde amoksisilin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX)'e karşı artan direnç nedeniyle İYİ tedavisinde daha sık reçete edilmeye başlanmıştır (7). 1970 ve 1980'li yıllarda kinolon çekirdeğine flor atomu eklenerek sentezlenen florokinolonlar bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Florokinolonlar bakterilerin tip 2 topoizomeraz sınıfı enzimlerden DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV aktivitesini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler (8, 9). Florokinolonların yaygın ve bilinçsiz kullanımına bağlı olarak *E. coli* kökenlerinde bu antibiyotiklere karşı gelişen direncin her yıl biraz daha arttığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir (10, 11). Üropatojen *E. coli* kökenlerinde özellikle siprofloksasin direncindeki artış, aynı zamanda diğer kinolonlara ve bunlarla ilgisiz başka antibiyotiklere karşı kazanılan direncin de habercisi olabilmektedir (12, 13). Yapılan çalışmalarda da siprofloksasin dirençli *E. coli*'lerde levofloksasin gibi diğer florokinolon grubu antibiyotiklere karşı çapraz direnç gelişimi gözlenmiştir (12).

İdrar yolu infeksiyonu etkeni *E. coli* kökenlerinde florokinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin incelenmesinin amaçlandığı bu çalışmada, 1999 ve 2002 yıllarında idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* kökenlerinin siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örneklerinden 1999 yılında izole edilen 40 *E. coli* kökeni ile 2002 yılında izole edilen 50 *E. coli* kökeni çalışmaya alındı. İzole edilen bakteriler biyokimyasal özelliklerine göre tanımlandı ve bazılarının kesin tanısı için, Api 20E identifikasyon sistemi (bio Mérieux)

kullanıldı. Kökenler çalışmaya alınincaya kadar -86° C' de, gliserinli buyon besiyerinde saklandı (14). Kontrol kökeni olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

Kökenlerin florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin (Koçak İlaç A.Ş.), ofloksasin (Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş.) ve levofloksasin (Fako İlaçları A.Ş.), duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerileri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı (15). Antibiyotiklerden hazırlanan stok çözeltilerinden, son ilaç konsantrasyon aralığı 0.03-128 µg/mL olacak şekilde mikropleytlar üzerinde sulandırılmalar yapıldı. Bakteri süspansiyonlarının bulanıklığı 0.5 McFarland'a göre ayarlandıktan sonra Mueller-Hinton Broth (MHB) besiyeriyle 100 kat sulandırıldı. Elde edilen 10⁶ CFU/mL yoğunluktaki bakteri süspansiyonları kuyucuklara ilave edildi. Her mikropleytle besiyeri ve ilaç kontrolleri ile her köken için ilaçsız üreme kontrollerine yer verildi. Pleytlar 18-24 saat 35° C'lik etüvde inkübe edildi.

Her köken için üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılık sınırları NCCLS önerileri doğrultusunda belirlendi (siprofloksasin MİK ≤1 µg/mL duyarlı; ofloksasin MİK ≤2 µg/mL duyarlı; levofloksasin MİK ≤2 µg/mL duyarlı; orta duyarlılar dirençli kabul edildi).

Veriler SPSS 10.0 istatistik programı ile analiz edildi. 1999 ve 2002 yıllarına ait kökenlerin duyarlılık oranları X² testi ile kıyaslandı.

BULGULAR

1999 yılında izole edilen 40 *E. coli* kökeninde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0.03-128 µg/mL, levofloksasinin MİK aralığı ise 0.03-32 µg/mL olarak belirlendi. Bu kökenlerde siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin MİK₅₀ değerleri 0.03 µg/mL olarak saptanırken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin ve ofloksasinde 32 µg/mL, levofloksasinde ise 16 µg/mL olarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. 1999'da izole edilen 40 *E. coli* kökeninin MİK değerleri

Antibiyotikler	Aralık	MİK (µg/mL)	
		% 50	% 90
Siprofloksasin	0.03-128	0.03	32
Ofloksasin	0.03-128	0.03	32
Levofloksasin	0.03-32	0.03	16

2002 yılında izole edilen 50 *E. coli* kökeninde siprofloksasin ve ofloksasinin MİK aralığı 0.03-128 µg/mL,

levofloksasinin MİK aralığı ise 0.03-64 µg/mL olarak saptandı. Kökenlerin MİK₅₀ değerleri her üç antibiyotik için 0.03 µg/mL olarak bulunurken, MİK₉₀ değerleri siprofloksasin için 128 µg/mL, ofloksasin için 64 µg/mL, levofloksasin için ise 32 µg/mL olarak belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. 2002'de izole edilen 50 *E. coli* kökeninin MİK değerleri

Antibiyotikler	Aralık	MİK (µg/mL)	
		% 50	% 90
Siprofloksasin	0.03-128	0.03	128
Ofloksasin	0.03-128	0.03	64
Levofloksasin	0.03-64	0.03	32

Her üç antibiyotiğe karşı direnç oranları 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde % 30 olarak belirlenirken, 2002 yılında izole edilen kökenlerde bu oranların % 34 olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. *E. coli* kökenlerinin duyarlılık sonuçları

Antibiyotikler	1999 kökenleri	2002 kökenleri	p değeri ^a
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Siprofloksasin	28 (70)	33 (66)	p>0.05
Ofloksasin	28 (70)	33 (66)	p>0.05
Levofloksasin	28 (70)	33 (66)	p>0.05

^a X² test

Orta duyarlı kökenler dirençli kabul edildi.

Siprofloksasin MİK ≤1 µg/mL duyarlı

Ofloksasin MİK ≤ 2 µg/mL duyarlı

Levofloksasin MİK ≤ 2 µg/mL duyarlı

TARTIŞMA

Toplum ve hastane kaynaklı İYİ, tüm dünyada yaygın olarak görülen infeksiyonlardandır (11, 12, 16). Günümüzde üropatojen bakterilerde çeşitli antibiyotiklere karşı yavaş, fakat devamlı bir direnç artışı dikkat çekmektedir. Özellikle üropatojen *E. coli*'lerin ampisilin, amoksisilin, sülfonamidler, TMP-SMX ve son yıllarda florokinolonlara duyarlılık oranları gittikçe azalmaktadır (7, 11, 17). Kinolonlar özellikle yetişkinlerde İYİ'nin ampirik tedavisinde kullanılan önemli bir grup antimikrobiyal ilaçtır. Florokinolonların yaygın ve yanlış kullanımı ise *E. coli* ve diğer mikro-organizmalarda bu antibiyotiklere karşı direnç artışını kolaylaştırmaktadır (1, 12, 18, 19).

İdrar yolu infeksiyonu etkeni olan *E. coli* kökenlerinde florokinolon üyesi antibiyotikler olan siprofloksasin, oflok-

sasin ve levofloksasine direnç gelişimini araştırdığımız bu çalışmada, MİK aralığı ve MİK₅₀ değerleri açısından 1999 ve 2002 yıllarında önemli bir değişiklik saptanmamıştır. MİK₉₀ değerlerinin ise siprofloksasinde 32 µg/mL'den 128 µg/mL'ye, ofloksasinde 32 µg/mL'den 64 µg/mL'ye, levofloksasine ise 16 µg/mL'den 32 µg/mL'ye yükseldiği gözlenmiştir.

Brezilya'da 1998 yılında İYİ'den izole edilen kökenlerden % 60'ının *E. coli* olduğu belirlenmiş ve antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin siprofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırası ile ≤0.015 ve >2 µg/mL, levofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise sırası ile ≤0.5 ve >4 µg/mL olarak saptanmıştır. Kökenlerin siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılıkları sırası ile % 77.5 ve % 78.2 olarak bulunmuştur (12).

İtalya'da 2001 yılında yapılan çalışmada, 27 üropatojen *E. coli* kökeninin antibiyotik duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenlerin levofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.016 ve 0.06 µg/mL, siprofloksasin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ise 0.031 µg/mL olarak saptanmıştır. Kökenlerin hepsi levofloksasine duyarlı bulunurken, sadece bir kökenin siprofloksasine dirençli olduğu saptanmıştır (20).

Brezilya'da yapılan çalışmada (12) elde edilen sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarıyla paralel bulunurken, İtalya'da yapılan çalışmada (20) daha düşük direnç oranları ve MİK değerleri göze çarpmaktadır.

Bu çalışmada, 1999 yılında izole edilen *E. coli* kökenlerinde her üç antibiyotiğe karşı direnç oranları % 30 olarak belirlenirken, 2002 yılında izole edilen kökenlerde bu oranın % 34'e yükseldiği saptanmıştır.

Türkiye'de Ekmekçioğlu ve ark. (21) 1994-1997 yılları arasında idrar örneklerinde üreyen *E. coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemiyle araştırmışlar ve kökenlerin ofloksasin duyarlılığını 1994 yılında % 97, 1995 yılında % 100, 1996 yılında % 95.2; siprofloksasin duyarlılığını ise 1996 yılında % 94, 1997 yılında % 89 olarak saptamışlardır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada (22), *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direncinin 1989 yılında % 0.6 iken, 1992'de % 4.2, 1994'te % 4.6 ve 1996 yılında % 6'ya yükseldiği gözlenmiştir. Slovenya'da üropatojen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direnci 1996 yılında % 3.6 olarak saptanırken, 1999 yılında bu oranın % 9.2'ye yükseldiği bildirilmiştir (23). İspanya'da 1990 ve 1996 yılları arasında, artan florokinolon tüketimine bağlı

olarak idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* kökenlerinin siprofloksasin direncinin % 3'ten 20'ye yükseldiği saptanmıştır (24).

Almanya'da üropatojen *E. coli* kökenlerinde siprofloksasin direnci E-test yöntemi ile araştırılmış; 1990-91 yıllarında direnç saptanmazken, 1992'de ani bir artışla direnç oranı % 3.8'e yükselmiş, 1993-98 yılları arasında ise % 1.8-7.9 arasında değiştiği belirtilmiştir (25).

Bu çalışmanın sonuçlarında da görüldüğü gibi, üropatojen *E. coli* kökenlerinin florokinolon grubu antibiyotiklere karşı duyarlılığı gün geçtikçe azalmaktadır. Florokinolonların infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın ve

yanlış kullanılması sonucu ortaya çıkan dirençli kökenler, tedavisi güç, daha ciddi infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle İYİ'de florokinolon grubu antibiyotiklerle tedaviye karar verilmeden önce mutlaka etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmalı ve direnç gelişimine karşı gerekli önlemler alınmalıdır.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya maddi katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na ve kökenleri sağlamamıza yardımcı olan Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Blázquez R, Menasalvas A, Carpena I, Ramírez C, Guerrero C, Moreno S. Invasive disease caused by ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1999**; 18: 503-5.
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* **2001**; 1: 43-6.
3. Lewinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology & Immunology Examination & Board Review*. 6th ed. Singapore: Lange-Mc Graw-Hill, **2000**: 107-26.
4. Eisenstein BI. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, **1995**: 404-22.
5. Wilson WR, Henry NK. Urinary tract infections. In: Wilson WR, Sande MA, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. New York: Lange-Mc Graw-Hill, **2001**: 220-30.
6. Procop GW, Cockerill F. Enteritis caused by *Escherichia coli* and Shigella and *Salmonella* species. In: Wilson WR, Sande MA, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. New York Lange-Mc Graw-Hill, **2001**: 548-56.
7. Goettsch W, Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* **2000**; 46: 223-8.
8. Hooper DC. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, **1995**: 2294-309.
9. Leblebicioğlu H. Yeni kinolonlarda mikrobiyolojik ve klinik etkinlik. *ANKEM Derg* **2002**; 16: 226-31.
10. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E. İdrar kültürlerinden elde edilen gram negatif çomaklarda antibiyotik duyarlılığı [Özet]. *ANKEM Derg* **2001**; 15: 162 (Bildiri No 20).
11. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agent* **2000**; 16: 483-7.
12. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: Report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *J Antimicrob Chemother* **2000**; 45: 295-303.
13. Sahn DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45: 1402-6.
14. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Lippincott, **1992**: 105-98.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7- A5. Wayne, PA: NCCLS, **2000**.
16. Timurkaynak F, Kuru İnci E, Arslan H. Toplum kökenli ve nosokomial üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı. *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* **2001**; 54: 287-92.
17. Zhanel 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* **2000**; 44: 1089-92.

18. **Mc Donald LC, Chen FJ, Lo HJ, et al.** Emergence of reduced susceptibility and resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* in Taiwan and contributions of distinct selective pressures. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45: 3084-91.
19. **Ruiz J, Gómez J, Navia MM, et al.** High prevalence of nalidixic acid resistant, ciprofloxacin susceptible phenotype among clinical isolates of *Escherichia coli* and other *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2002**; 42: 257-61.
20. **Drago L, DeVecchi E, Mombelli B, Nicola L, Vali M, Gismondo MR.** Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 48: 37-45.
21. **Ekmekçioğlu O, Demirci D, Yılmaz U, Sümerkan B.** *Escherichia coli* ve antibakteriyel ajanların *in vitro* etkinliği. *Erciyes Tıp Derg* **1999**; 21: 142-5.
22. **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.
23. **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 infections. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 47: 495-502.
24. **Ena J, López-Perezegua M, Martínez-Peinado C, Cia-Barrio M, Ruíz- López I.** Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1998**; 30: 103-7.
25. **Wagenlehner F, Stöwer-Hoffmann J, Schneider-Brachert W, Naber KG, Lehn N.** Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology. *Int J Antimicrob Agents* **2000**; 15: 207-11.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Şafak ERMERTCAN
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova, İZMİR
e-posta: safak.ermertcan@ege.edu.tr