

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARKLI KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN FEKAL
FLORADA KİNOLON DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI*
SELEKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep KÖKEN BAYINDIR

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Fügen YÖRÜK**

ANKARA 2012

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “Farklı kinolon grubu antibiyotiklerin fekal florada kinolon dirençli *Escherichia coli* seleksiyonu üzerine etkisi” başlıklı Dr.Zeynep KÖKEN BAYINDIR’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/12/2012


Prof.Dr. İsmail BALIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı


Prof.Dr.Fügen YÖRÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Tez Danışmanı


Prof.Dr. Halil KURT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Balık başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Eğitimime ve tezime olan değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fügen Yörük'e,

Tezimin agar dilüsyon ile MİK tayini aşamasında antibiyotik konsantrasyonlarının hesaplanmasındaki sabırlı katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Osman Memikoğlu'na,

Eğitimim süresince desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen uzmanlarımız; Sayın Uzm. Dr. Aysun Yalçı ve Sayın Uzm. Dr. Gülden Yılmaz'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, emekleriyle ve içtenlikleriyle her zaman işleri daha da kolaylaştıran kliniğimizin çok kıymetli hemşire hanımlarına, sağlık memurlarına ve bütün personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin laboratuvar aşamasında besiyerlerinin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı laboratuvarımızın gülyüzlü değerli çalışanı Sayın Menşure Coşkun'a,

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu Sayın Prof. Dr. Devran Gerçekler, Sayın Doç.Dr. Ebru Us ile tüm laboratuvar çalışanlarına, veri toplanması aşamasında Cebeci Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlu Uzm Dr. Sayın Haluk Güriz başta olmak üzere tüm Cebeci Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Sincan Et Balık Kurumu Tavuk Kombinasi sorumlu Veteriner Hekimlerine, gülyüzlü ve samimi misafirperverlikleriyle değerli vakitlerini ayırıp tavuklardan örnek alınması esnasındaki yardımları ve aydınlatıcı bilgileri için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sadece çalışma hayatımda değil özel yaşamımda da desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, tanımaktan büyük onur duyduğum gülyüzlü, fedakar ve sabırlı dostum Sayın Dr.Güle Çınar Aydın'a tez çalışmama olan büyük katkılarından dolayı sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca hayatımın her aşamasında sonsuz özveri ile beni destekleyen, bugünlere getiren, sevgi dolu yürekleriyle yaşamımı daha anlamlı ve kolay kılan sabırlı, anlayışlı canım annem Ayşe Köken ve canım babam Sadık Köken'e,

Hayatımın anlamını değiştiren, mücadeleyi öğreten, güleç yüzlü sevgili meleğim, canım oğlum Erdem Bayındır'a,

Hayatı paylaşmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, her konuda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen özverili, fedakar, canım eşim Mirze Bayındır'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep KÖKEN BAYINDIR
ANKARA 2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİK DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>ESCHERİCHİA COLİ</i> (<i>E. coli</i>)	4
2.2. BARSAK FLORASININ DEĞİŞİMİ	8
2.3. BARSAKLAR VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ.....	9
2.4. HAYVANLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE İNSANA ETKİLERİ.....	9
2.5. KİNOLONLAR.....	13
2.5.1. Kinolonların Tarihçesi	13
2.5.2. Kinolonların Kimyasal Yapısı	15
2.5.3. Kinolonların Yapılarına ve Mikrobiyolojik Spektrumlarına Göre Sınıflaması.....	18
2.5.3.1. Birinci Kuşak Kinolonlar.....	18
2.5.3.2. İkinci Kuşak Kinolonlar	18
2.5.3.3. Üçüncü Kuşak Kinolonlar.....	19
2.5.3.4. Dördüncü Kuşak Kinolonlar	20
2.5.4. Kinolonların Etki Mekanizması.....	20
2.5.5. Kinolonların Farmakokinetik Özellikleri.....	23
2.5.5.1. Absorbsiyon	23
2.5.5.2. Dağılım	23
2.5.5.3. Eliminasyon	24
2.5.6. Karaciğer ve Böbrek Yetmezliğinde Dozaj	25

2.5.7. Diğer İlaçlarla Etkileşim	26
2.5.8. Kinolonların Antimikrobiyal Aktivitesi.....	27
2.5.9. Kinolonların Klinik Kullanımı	29
2.5.9.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	29
2.5.9.2. Prostatitler	31
2.5.9.3. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar	31
2.5.9.4. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	32
2.5.9.5. Abdominal Enfeksiyonlar	33
2.5.9.6. Solunum Yolu Enfeksiyonları	34
2.5.9.7. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	36
2.5.9.8. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	36
2.5.9.9. Diğer kullanımları	37
2.5.10. Kinolonların Yan Etkileri	38
2.6. ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ.....	39
2.6.1. Kinolon Grubu Antibiyotiklerde Direnç Mekanizması	40
2.6.1.1. Bakteriyel topoizomeraz mutasyonları.....	41
2.6.1.2. Membran geçirgenliği ve effluks pompaları.....	43
2.6.1.3. Direnç kazanılması.....	43
2.6.2. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Karşı Bakterilere Spesifik Direnç	44
2.6.2.1. <i>Escherichia coli</i>	44
2.6.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46
2.6.2.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	48
2.6.2.4. Gram pozitif bakteriler	48
2.6.3. Bakterilerin Ajana Spesifik Mutasyon Seçimi.....	48
2.6.4. Kinolonlarda Direnç Mekanizmalarının Klinik Anlamı	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	51
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	53
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
ÖZET.....	80
SUMMARY	82
KAYNAKLAR	84

KISALTMALAR

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EMB	: Eozine Methylene Blue
LPS	: Lipopolisakkarit
<i>E.coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
ETEC	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EAggEC	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
DAEC	: Difüz Şekilde Adere olan <i>Escherichia coli</i>
EPEC	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
EHEC	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
CFA/I	: Kolonizasyon Faktör Antijenleri I
CFA/II	: Kolonizasyon Faktör Antijenleri II
CFA/III	: Kolonizasyon Faktör Antijenleri III
LT	: Labil Toksin
ST	: Stabil Toksin
EAST	: Enteroagregatif Stabil Toksin
Bfp	: Bundle-forming pili
Stx	: Shiga toksin
AFAI	: Afimbriyal Adezin I
AFAIII	: Afimbriyal Adezin III
CNF-1	: Sitotoksik Nekrotize edici Faktör 1
ÜSİ	: Üriner Sistem İnfeksiyonlarında
QRDR	: Quinolone resistance determining region
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
GyrA	: DNA giraz enziminin alt birimi
GyrB	: DNA giraz enziminin alt birimi
ParC	: Topoizomeraz IV enziminin alt birimi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri

NCCLS	: The National Committee for Clinical Laboratory Standards(Amerikan Ulusal Klinik Laboratuar Standartlarını Belirleme Komitesi)
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve laboratuar standartları enstitüsü)
ATCC	: American Type Culture Collection
FDA	: Food and Drug Administration
CDC	: The Centers for Disease Control and Prevention
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvarlar
PAE	: Post Antibiyotik Etki
GABA	: Gamma-aminobutyric acid
EUCAST	: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing
ÇİD	: Çoklu İlaça Direnç
NNIS	: National Nosocomial Infections
EARSS	: The European Antimicrobial Resistance Surveillance System
QREC	: Quinolone Resistant <i>Escherichia coli</i>
VRE	: Vancomycin Resistant enterococci
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Mikrobiyolojik dünyada genetik değişikliklerin ekosistemde yansımaları	10
Şekil 2.	Bakteriler arası direnç yayılımı; Antibiyotik kullanımının direnç seçilimi üzerine etkisi tavuk barsağı, kümes, toprak, su ve insan barsağı gibi flora bakterileri üzerine etki ederek ekosistem değişikliğine neden olur.	11
Şekil 3.	Kinolonların kimyasal yapısı	17
Şekil 4.	Kinolonların etki mekanizması	21
Şekil 5.	EMB agarda <i>E. coli</i> 'nin yansıyan ışıkla yeşilimsi, metalik parlak röfle veren kolonileri.....	52
Şekil 6.	Agar dilüsyon ile MİK tayini	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Kinolonların sınıflandırılması	15
Tablo 2.	Tip II Bakteriyel Topoizomerazlar	20
Tablo 3.	Kinolonların <i>S.pneumoniae</i> 'daki primer hedefleri	49
Tablo 4.	Kinolon direnci ile Son 6 Ayda Hastaneye Yatış, Kinolon Kullanımı ve Kinolon dışı antibiyotik Kullanımı Arasındaki İlişki.....	57
Tablo 5.	Demografik veriler	58
Tablo 6.	≤ 16 Yaş Çocuk Kontrol grubu demografik verileri	65

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.	Ortalama yaş dağılımı	54
Grafik 2.	Ortalama cinsiyet dağılımı	54
Grafik 3.	Siprofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin tedavileri altında fekal sürüntü tarama kültürlerinde MİK ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ olanların üreme dağılım yüzdeleri.....	59
Grafik 4.	Siprofloksasin tedavisi altında fekal sürüntü tarama kültüründe <i>E.coli</i> MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ 'de üreme olan ve olmayanların yüzdesi.....	60
Grafik 5.	Moksifloksasin tedavisi altında fekal sürüntü tarama kültüründe <i>E.coli</i> MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ üreme olan ve olmayanların yüzdesi.....	60
Grafik 6.	Levofloksasin tedavisi altında fekal sürüntü tarama kültüründe <i>E.coli</i> MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ üreme olan ve olmayanların yüzdesi.....	61
Grafik 7.	Siprofloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe <i>E.coli</i> MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ ve MİK <1 $\mu\text{g/ml}$ olan kişilerde tedavi esnasında fekal floralarındaki <i>E.coli</i> 'lerde siprofloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı	62
Grafik 8.	Moksifloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe <i>E.coli</i> MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ ve MİK <1 $\mu\text{g/ml}$ olan kişilerde tedavi esnasında fekal floralarındaki <i>E.coli</i> 'lerde moksifloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı	63
Grafik 9.	Levofloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe <i>E.coli</i> MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ ve MİK <1 $\mu\text{g/ml}$ olan kişilerde tedavi esnasında fekal floralarındaki <i>E.coli</i> 'lerde levofloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı	64
Grafik 10.	≤ 16 Yaş grubu çocuklarda dışkı tarama kültürünün MİK'lere göre dağılımı	66
Grafik 11.	Tavuklarda dışkı tarama kültürünün MİK'lere göre yüzdesel dağılımı.....	67

Grafik 12. Tavuklarda fekal tarama kültürlerinde 1 µg/ml ve 4 µg/ml EMB agarlarda üreyen *E.coli*'lerin her üç kinolon grubundaki ortalama MIC değerlerinin (MİK 0.125-32 µg/ml) dağılımı (n=100)..... 67

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Artan antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi sonuçları vardır. Yerel sağlık sistemlerini tehdit eden direnç, morbidite ve mortalite oranlarını dramatik olarak etkiler (1,2).

Antibiyotik direnç izleminin en önemli unsuru antibiyotiklerin etkinliğini korumaya yönelik müdahale stratejilerinin uygulanmasıdır (1). Klinik izolatların yanı sıra kommensal bakterileri izlemenin öneminin arttığı anlaşılmıştır. Bunlar sadece rezistan suşlara rezervuar oluşturmazlar, direnç genlerini potansiyel olarak transfer edebildikleri gibi enfeksiyonlara da neden olabilirler (1,3). Çeşitli çalışmalarda barsak florasının en baskın aerobik türü olan kommensal *Escherichia coli*'lerde (*E.coli*) direnç gösterilmiştir. Ayrıca *E. coli*'ler toplumsal ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık rastlanan patojenlerdir (3).

Dirençli bakteri ve direnç genlerinin ortaya çıkması ve yaygınlaşması antibiyotik kullanımının kaçınılmaz bir yan etkisidir. Antimikrobiyallerin çiftlik ve ev hayvanlarında proflaktik, terapötik, büyüme faktörü olarak kullanılmaları hayvan kaynaklı kommensal bakterilerde direnç gelişimine neden olur (4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1997 ve 1999 'da antimikrobiyallerin büyüme faktörü olarak kullanımına son verilmesini önermiştir (5). Ancak günümüzde Avrupa Birliği dışındaki ülkelerde çok sayıda büyüme faktör analogları kullanılmaktadır ve bunların terapötik antibiyotikler ile çapraz direnç gösterdikleri gözlenmiştir(6). Antimikrobiyal ajanlara maruz kalan kommensal bakterilerde direnç gelişir ve dirençli genler patojenik bakterilere horizontal olarak transfer edilir. Günümüzde insan ve hayvanlarda kommensal bakterilerdeki antimikrobiyal direnç prevelansı antimikrobiyal ajan kullanımı ile oluşan seçilmenin göstergesi olarak da kullanılır (7,8). Sonuç olarak gıda ürünlerinde antibiyotikler rezidü olarak kalmaktadır. Bu durumda tüketilen gıdalar antibiyotik dirençli bakterilerin seçilmesine imkan vermekte bunlar da insan ve hayvan atıkları ile çevreye salınmaktadır (4).

Hastane enfeksiyon oranlarının yüksekliği antibiyotik kullanımını yaygınlaştırmış özellikle dirençli bakterilerin artmasına yol açmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesi ve toplumdan kazanılmış enfeksiyonların tedavisinde bilinçsiz antibiyotik kullanımı direnç sorununu önemli hale getirmiştir(9). Direnç sorununda hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların birbirinden kesin bir çizgiyle ayrılması da mümkün görünmemektedir. Bunun nedeni ise iki kaynaktan birinde ortaya çıkan dirençli mikroorganizmanın diğerine taşınmasının mümkün olmasıdır (10). Antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmemiş olması sonucu kontrolsüz antibiyotik kullanımı da bakterilerde antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç gelişimine neden olmuştur. Bu durum tedavi seçeneklerini azalttığı için ampirik tedavide başarısızlığa neden olmaktadır(9).

Florokinolonlar gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı olan farmakokinetik profilleri dolayısı ile geniş spektrumlu aktivite gösteren ajanlardır. Solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve kronik osteomyelitin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (11,12,13). Kinolon dirençli *E.coli*'ler 1990'lara kadar nadir izole edilirken florokinolonların yaygın kullanımı ile oldukça artmışlardır (14).

Son yıllarda yeni kinolonların kullanıma girmesi ile alt solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde geniş kullanım alanları bulmuşlardır. Kullanımın artışı ile birlikte özellikle toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında kinolon dirençli *E.coli* izolasyonunun arttığı bildirilmektedir (15,16).

Bu çalışmada; değişik endikasyonlarla farklı kinolon grubu kullanan hastalar bu tedavileri kullandıkları 7-10 gün süresince takibe alınmış ve bu antibiyotiklerin fekal florada kinolon dirençli *E.coli* seleksiyonu üzerine olan etki farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kıkırdak ve kemik doku gelişimi üzerine istenmeyen etkileri nedeniyle kistik fibroz gibi özel durumlar dışında kinolon grubu antibiyotik kullanılmayan ≤ 16 yaş grubu çocuklardan ve tavuklardan fekal sürüntü örnekleri alınarak fekal floradaki kommensal *E.coli*'lerde kinolon direnç prevalansı

belirlenmeye çalışılmıştır. Böylece toplum ve hastane kökenli *E.coli* enfeksiyonlarında artan kinolon direncinin nedenlerine dair sorular yanıtlanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *ESCHERİCHİA COLİ* (*E. coli*)

Escherichia coli normal barsak florasında, zorunlu anaerop bakterilerden 100 kat daha az bulunmasına rağmen rutin dışkı kültürlerinde en sık izole edilen bakteridir. Patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleyici rol oynar. 1960'lardan itibaren bazı *E. coli* kökenlerinin barsakta da patojen olduklarına ilişkin bilgiler artmaya başlamıştır. *E. coli* barsak dışında çok çeşitli infeksiyonlar oluşturabilen önemli bir fırsatçı patojendir (17).

1885'de Theodor Escherich tarafından ishali süt çocuklarının dışkılarından elde edilmiştir. 1919'da Castellani ve Chalmer tarafından *Escherichia* cins ismi önerilene kadar *Bacterium coli commune* ismi ile tanınmıştır (18, 19).

E. coli, yaklaşık olarak 2-6 µm boyunda, 1-1,5 µm eninde, düz ve yuvarlak uçlara sahip gram negatif çomak şeklinde, sporsuz bir bakteridir. Bazı kökenleri kapsüllüdür. Genel kullanım besiyerlerinde 37-44 °C'de üreyebilen, çoğu hareketli ve laktoz pozitif bakterilerdir. Karbonhidratlardan gaz oluşturabilir fakat nişastadan gaz oluşturamazlar. Triptofandan indol oluştururlar. IMVIC testleri (+ + - -)'tir. TSI'de H₂S oluşturmazlar. Laktozu parçalayamayan bazı türleri hariç *E.coli* bakterileri McConkey agarda pembe kırmızı, EMB (Eozine Methylene Blue) agarda mor ve madeni parlaklık (röfle) veren koloniler oluştururlar (20).

Sindirim sistemi florasında büyük oranda bulunur ve barsaklardaki gram negatif aerobik bakterilerin en büyük kısmını oluştururlar. Peritriş kirpikleri (flagella) ile hareketli olmakla birlikte hareketsiz kökenleri de vardır. Kirpiklerinde bulunan H antijenleri protein yapıdadır. *E. coli*'nin oluşturduğu, protein yapıda fimbria, morfoloji ve antijenik özellikler açısından farklı tipler içerir. Fimbria taşımayan bakteriler de bulunur. Hidrofobik özellikte olan fimbria, hücrelere ve yüzeylere tutunmada rol oynar (19, 21).

Karmaşık ancak iyi bir antijen yapısı ve değişik antijen tipleri vardır. O somatik antijen, H kirpik antijeni, K kapsül antijen kompleksi bulunur. *E. coli* bakterileri en iyi olarak antijenlerine göre tiplendirilmektedir. Bunların dışında *E. coli*' ler bakteriofajlarına göre faj tiplerine ayrılmaktadır. Yine benzer bir sınıflama kolisin tiplerine göredir. Kolisin, antibiyotik etkisi gösteren bir bakteriyosindir. Bu bakteriyosin aynı türden diğer *E. coli*' leri eritici etki yapmaktadır (21,22,23,24).

O antijenleri (somatik antijenler), dış hücre duvarındaki lipopolisakkaritten (LPS) kaynaklanır. O antijen özgülüğü LPS'nin yan zincirlerindedir ve *E. coli*'de 170'in üzerinde O serogrubu belirlenmiştir. O antijenleri sıcaklığa (2,5 saat kaynatmaya) dayanıklıdır.

H antijenleri (kirpik antijenleri) protein yapıda olup sıcaklığa duyarlıdır. *E. coli*'de 60'a yakın H antijeni belirlenmiştir. Kirpikler (H3 ile H16, H4 ile H16 arasında rastlanan faz değişikliği dışında) tek fazlıdır; bir bakteri daima aynı H antijenini içeren kirpik oluşturur. Serolojik sınıflandırma, O ve H antijenleri temeline dayanır. O antijeni bakterinin serogrubunu, H antijeni ise serotipini ifade eder. Serogrup, serotip ve virulans arasında bir ilişki sözkonusudur. Örneğin O86 serogrubu üyeleri insan florası bakterileri olup nadiren hastalığa neden olurlar. O55 serogrubu üyeleri ise florada nadir bulunan, hastalık etkeni bakterileri kapsar.

K antijenleri (kapsül antijenleri) grup I ve grup II kapsüller polisakkaritler olarak gruplandırılır. Grup I kapsüller polisakkaritler, az sayıda serogrup tarafından oluşturulan, kaynatılmaya ve pH 6'ya dayanıklı antijenlerdir. Bunlar, bakterinin O antikolları ile aglutinasyonunu engeller. Grup II kapsüller polisakkaritler ise çok sayıda serogruba bulunan, sıcaklık ve pH 6'ya daha duyarlı yapıda antijenlerdir (19,25).

Barsak florasının önemli kommensali olan *E. coli*, farklı patojenik faktör kombinasyonlar sergileyerek çeşitli hastalık tablolarına neden olabilmektedir (26). İshal, dizanteri, hemolitik üremik sendrom, idrar yolu infeksiyonları, sepsisemi, pnömoni ve menenjit, *E. coli* bakterilerinin neden olduğu hastalıklar arasında yer alır.

Barsak infeksiyonlarından sorumlu *E. coli* kökenleri Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteroagregatif *E. coli* (EAggEC), Difüz şekilde adere olan *E. coli* (DAEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) şeklinde gruplandırılır.

ETEC kökenleri ince barsak mukozasına adere olur ve invazyon yapmaksızın, toksinleri ile ishale neden olur. ETEC kökenleri çeşitli tiplerde fimbria üretir. Bunlar arasında özellikle tip 1 pili ve kolonizasyon faktör antijenleri I ve II (CFA/I ve CFA/II) önemlidir. CFA/III, bundle-forming pilus olarak adlandırılan ve mikrokoloni oluşumunda bakteri-bakteri aderensini sağlayarak etkili olan uzun, esnek yapılı pilustur. CFA genleri genellikle plazmid üzerinde yer alır. ETEC kökenlerinin neden olduğu ishal, ısıya duyarlı “labil toksin” ve ısıya dirençli “stabil toksinin” aktivitesine bağlı olarak gelişir. Labil toksin (LT), yapı ve fonksiyon bakımından kolera toksinine benzer. A ve B alt birimlerinden oluşur. Toksik aktivite, A birimiyle ilgilidir. A alt birimi, hücrede adenil siklaz enzimini aktifleştirip sıvı sekresyonunu artırarak ishale neden olur. Beş üiteden oluşan B birimi ise gangliyosidlere bağlanarak, A biriminin hücreye girmesini sağlar. Labil toksinin, plazmidde kodlanan (LT1) ve daha az miktarda, kromozomda kodlanan (LT2) tipleri bulunmaktadır. Stabil toksin plazmidde kodlanır, özel reseptörlerine bağlanarak guanilat siklazı uyarır ve ishale neden olur. Stabil toksinin STI (STa) ve STII (STb) olmak üzere alt grupları vardır.

EAggEC kökenleri ince barsak mukozasına yığın halinde yapışan, invazyon yapmayan ishal etkenleridir. EAggEC, GVVPQ fimbria olarak adlandırılan ve bakteriler arasında aderensi yönlendirdiği düşünülen adeziv piliye sahiptir. EAggEC kökenleri daha önce *Salmonella typhimurium*'da bulunmuş olan kıvrıkcık yapıda bir pilus tipine de sahiptir. EAggEC, EAST (enteroagregatif stabil toksin) olarak adlandırılan ST-benzeri bir toksin üretir. Ayrıca, daha çok idrar yolu infeksiyonu etkeni kökenler tarafından hemolizine benzer bir ekzotoksin de üretilmektedir.

EPEC kökenleri toksin üretimi saptanmamış ve invazyon yapmayan bakterileri içerir. EPEC, epitel hücrelerine bağlanır ve yapılarını bozar. EPEC ile gerçekleşen ishale mekanizması, üç aşamalıdır. İlk aşamada bundle-forming pili

(Bfp) aracılığıyla konak hücre sine sıkı olmayan bağlanma gerçekleşir. İkinci aşamada konak hücrede tirozin kinaz enzimi aktifleşir ve bu olay, hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa neden olur. Üçüncü aşamada bakteri konak hücreyle intimin adı verilen bir dış membran proteini aracılığıyla daha sıkı bağlantı kurar ve konak hücrede aktin fibrilleri düzenlenir. İkinci ve üçüncü aşamalarda mikrovilluslarda deformasyon görülür. Sonuçta barsakta emilim bozulur.

DAEC yaygın aderens yapan bir gruptur. Kromozomda kodlanan fimbrial ve plazmidde kodlanan fimbriyal olmayan adezin oluşturur.

EHEC kökenleri Shiga toksin (Stx) benzeri bir toksin sentezler. Stx kodlayıcı genler bir bakteriyofajda bulunur. Toksin reseptörleri barsak ve böbrek hücrelerinde bulunur. Bakterinin, barsak mukozasına kolonizasyonu sonrasında Stx'in böbreğe ulaşması akut böbrek yetmezliği ve hemorajilere neden olabilir. İdrar yolu infeksiyonu etkeni *E. coli* kökenleri tip 1 pili, P pili ve S pili gibi yapılarıyla aderensi sağlar. Tip 1 pili mesane glikoproteinlerindeki mannoz kalıntılarına bağlanır. Bağlanmayı takiben hücrelere invazyon gerçekleşir. P kan grubu antijenlerine bağlandığı için P pili adını alan pili, idrar yolu epitellerine yapışmayı sağlayan en önemli virulans faktörüdür. P fimbriyası olmayan *E. coli* kökenleri afimbriyal adezinler (AFAI, AFAlII) ve Dr adezinlerine sahiptir. S pili idrar yolu infeksiyonlarından daha çok neonatal menenjit etkenlerinde bulunur. Kökenler sentezledikleri alfa-hemolizinle konak hücrelerinde por oluşturarak hücre lizisine yol açar. Bazı kökenler sitotoksik nekrotize edici faktör 1 (CNF-1) üretir. Bu toksin epitel hücrelerinin ölümüne neden olur (19, 25).

E. coli hastane ortamında güç yaşayan bir bakteri olduğundan, bu bakteriye bağlı hastane infeksiyonlarının çoğu endojendir (barsak florasından köken almaktadır) ve konak direncinin düşmesine bağlı olarak oluşur (27,28).

E. coli hastane infeksiyonlarında önemli bir etkidir. Üriner sistem infeksiyonlarında (ÜSİ) en sık rastlanan etkidir ve nozokomiyal sepsislerin yaklaşık %15' den sorumludur. *E. coli* 'nin neden olduğu diğer infeksiyonlar arasında cerrahi alan infeksiyonları, intraabdominal apseler, peritonit ve pnömoni sayılabilir. İmmün kompromize hastalarda primer bakteriyemi tablosuyla karşımıza çıkabilirler. İmmün

kompetan hastalarda ise *E. coli* infeksiyonları sekonder bakteriyemi nedeni olabilirler. Beyin cerrahisi girişimlerine bağlı ve bir hastane infeksiyonu olarak ortaya çıkan gram olumsuz basil menenjitlerinden en sık izole edilen bakterilerdir (29,30).

Hastane kökenli *E. coli*' lerde direnç problemi giderek büyümektedir ve ayrıştırılan *E. coli* ' lerin %50' den fazlası ampisiline dirençli bulunmaktadır (31). Bu direnç büyük oranda TEM-1 ve daha nadir olarak da TEM-2 beta-laktamazına bağlıdır ve bu bakterilerde ampisilin direncine karşılık sefalosporinler, kinolonlar ve aminoglikozidler etkili olabilmektedir (32).

Kinolonlara dirençte rol oynayan bölge (QRDR) deki mutasyonlar GyrA'nın aminoterminalinde 67 ve 106. aminoasitler arasında oluşmaktadır. Sonuçta enzimin kinolona bağlandığı bölgede değişim oluşmakta enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Sadece GyrB'deki mutasyonlara bağlı direnç düşük düzeydedir. ParC mutasyonları yüksek düzeyde dirençli mutantlarda gösterilmiştir (33).

2.2. BARSAK FLORASININ DEĞİŞİMİ

Vücutta, deri ve mukozada bulunan ve organizmaya zarar vermeden onunla denge içinde yaşayan mikroorganizma topluluğu flora adını alır. Konak ile kommensal ilişki kuran bu mikroorganizmalar konağın sağlığında önemli rol oynar. Doğum öncesi, barsaklar sterildir. Mikroorganizmalar, gıdalarla barsaklara yerleşir. Anne sütü ile beslenen çocuklarda, barsaklarda laktobasiller ve laktik asit streptokokları yoğun olarak bulunur. Anne sütü dışında mama ile beslenen çocuklarda ise barsak florası karışıktır. Laktobasiller daha az sayıda olup koliform bakteriler baskındır. Fekal floranın %96-99'unu anaerop, %1-4'ünü ise aerop ve fakültatif anaerop bakteriler oluşturur. İnsanlarda, gram pozitif *Bifidobacterium* ve gram negatif *Bacteroides* türleri en fazla bulunan anaerop türlerdir. Gram negatif olarak, *E.coli*, gram pozitif olarak da *Enterococcus* türleri ise barsağın baskın

fakültatif anaeroblardır. Barsak florasındaki mikroorganizmalar, pantotenik asit, riboflavin, B12 gibi vitaminlerin sentezinden sorumludur (34,35,36).

Beslenme ile gerçekleşen kısa süreli değişimler, barsak florasında büyük etkiler yaratmaz. Gıdalarla alınan bakteriler, genellikle geçici olarak barsaklarda kalır ve bir süre sonra dışkıyla atılır. Barsak florası üzerinde en büyük etki, antibiyotik alındığında görülür. Antibiyotikler, duyarlı bakterileri etkileyerek, bakteri türleri arasındaki dengeyi bozar. Bu durum, dışarıdan gelen bakterilere karşı floranın oluşturduğu direnci düşürür. Antibiyotiklerin floraya etkisi, *Clostridium difficile*'nin etken olduğu pseudomembranöz kolitte, belirgin şekilde karşımıza çıkmaktadır. Duyarlı bakterilerin, antibiyotik etkisiyle ortadan kalkması, normalde çok az sayıda olan, doğal ya da kazanılmış dirençli bakterilerin ve mayaların, seleksiyon sonucu baskın hale gelmelerini sağlar (34).

2.3. BARSAKLAR VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Barsak florası, dirençli bakteriler ve direnç genleri için büyük bir depo oluşturabilir. Antibiyotik varlığında seçilen dirençli bakteriler, direnç genlerini, birarada buldukları farklı tür ve cinsten bakterilere, barsak ortamında kolaylıkla aktarabilirler. Bu şekilde, konjugasyonla tek aşamada aktarılan plazmid ya da transpozona bağlı olarak çoklu ilaç direnci kazanılabilir (34).

2.4. HAYVANLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE İNSANA ETKİLERİ

Dünyada insan nüfusunun hızlı artışı; protein ihtiyacındaki artışa ve bu da hayvan üretimindeki artışa neden olmuştur. Türkiye’de 1950’li yıllarda ortalama tavuk üretimi 20.500 ve büyük baş hayvan üretimi 52.000 civarındayken 2000’li yıllarda tavuk üretimi 260.000’e, büyükbaş hayvan ise 46.000 civarına çıkmıştır (37).

ABD ‘de büyük tavuk çiftliklerinin (>125.000 hayvan) sayısı 1982-2002 yılları arasında >10 kat artmıştır. Kanatlı çiftliklerinde yetiştirilen ortalama kanatlı

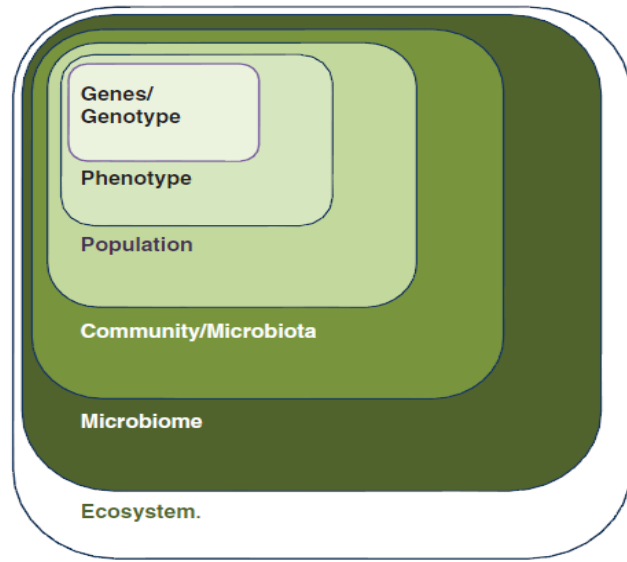
sayısı ~160.000 civarındadır ki bunlardan ortalama yıllık 5250 ton gübre üretilmektedir (38).

Eskiden yapılan hayvancılıkta doğal yapı ve ekosistem dinamikleri antropojenik sistemin etki ve büyüklüğünün göreceli olarak küçük olması nedeniyle büyük ölçüde korunmaktaydı (39). Ancak günümüzde hayvancılıkta uygulanan modern yetiştirme yöntemleri ile doğal ekosistemin enerji giriş ve taşıma kapasitesinin oldukça üstüne çıkılmaktadır.

FDA 2009'da ABD 'de gıda üreten hayvanlarda kullanılan veya satılan antimikrobiyalleri 13 milyon kg olarak bildirmiş (40).

Dünya antibakteriyel ilaç pazarı 100.000 ile 200.000 ton ve son 50 yıl içinde 1 milyon ton antibakteriyel madde biyosfere salınmış ve bunun %50 kadarının veteriner ve tarım kaynaklı olduğu belirlenmiş (41).

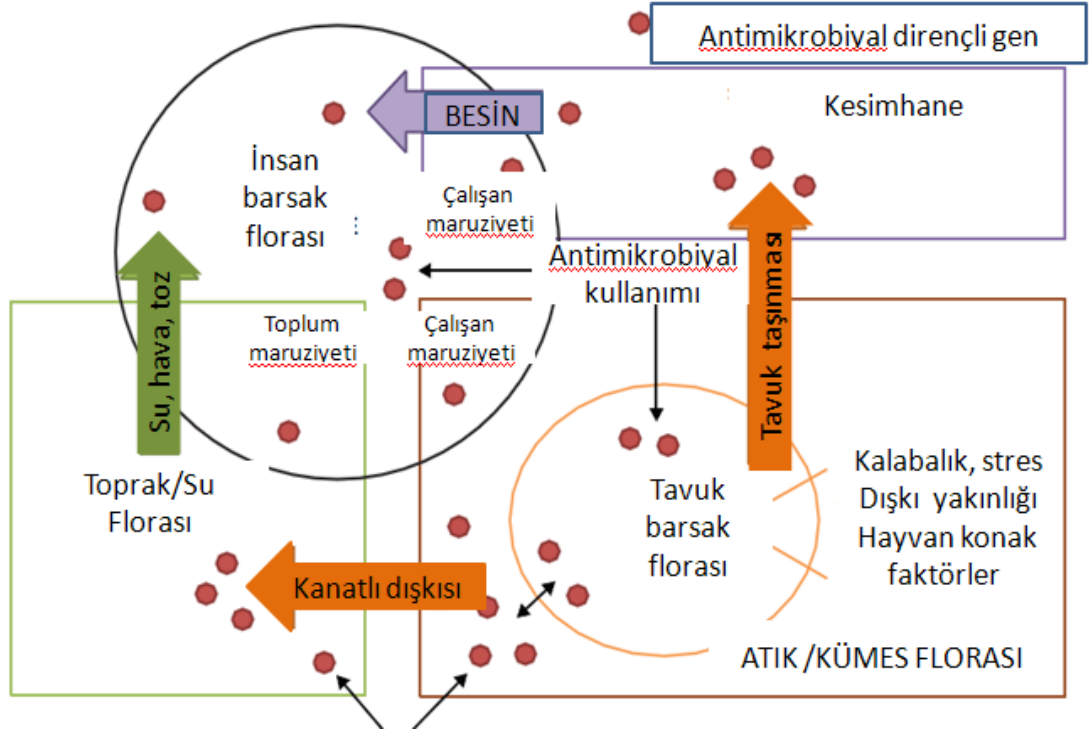
Endüstriyel hayvan yetiştiriciliğinde antimikrobiyal kullanımı konak hayvan ve çevredeki bakteriyel popülasyonda kaçınılmaz olarak dirençli bakteri suşlarının seçilmesine neden olmaktadır. Mikrobiyal topluluktaki bu değişiklik bizi kuşatan ekosistem içerisinde yayılmaktadır (39).



Şekil 1. Mikrobiyolojik dünyada genetik değişikliklerin ekosistemde yansımaları (39)

İnsanlarda dirençli bakterilerle meydana gelen enfeksiyonların gelişiminde;

1. Hayvanların kesilmesi veya paketlenmesi sırasında dirençli zoonotik patojen ile kontaminasyonu.
2. İnsanlarda patojenik olmayan dirençli bakterilerin hayvanlarda seçilmesinden sonra insan tarafından bu kontamine gıdanın tüketilmesi ve insan barsağında kommensal ya da potansiyel patojen olan diğer bakterilere direnç determinantlarının aktarılması.
3. Gıda ürününün artıklarında antibiyotik kalıntısı olması ve bu gıdanın tüketilmesi ile insan barsağında dirençli bakterilerin seçilmesi rol oynamaktadır (39).



Çevresel antimikrobiyal kontaminasyon

Şekil 2. Bakteriler arası direnç yayılımı; Antibiyotik kullanımının direnç seçilimi üzerine etkisi tavuk barsağı, kümes, toprak, su ve insan barsağı gibi flora bakterileri üzerine etki ederek ekosistem değişikliğine neden olur (39).

- Benzer antibiyotik gruplarının insan ve hayvan tedavisinde kullanılıyor olması;
 - Dirençli bakteriler
 - Azalan antibiyotik etkinliği
 - İnsan tedavisinde kullanılacak antibiyotik sayısında büyük bir azalma
 - İlaç kullanımında artmaya neden olmaktadır.

Antibiyotiklerin aşırı ve uygun olmayan kullanımları ile bu maddelere karşı dirençli bakterilerin gelişmesi sonucu, 1998-1999 yıllarında Avrupa Birliği tarafından antibiyotik kökenli büyütme faktörlerinin kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde kullanılmasının geniş ölçüde yasaklandığı bildirilmiştir (42,43).

Ülkemizde Tarım ve Köyişleri Bakanlığı 09.07.1999 tarih ve 14428 sayılı yazısı ile 30.06.1999 tarihinden itibaren söz konusu antibiyotiklerden avoparsin, spiramisin, virjinamisin, tilyosin fosfat, karbadoks, olakuintoks ve çinko basitrasinin yem katkı maddesi olarak kullanımını yasakladı.

Florokinolonlar dahil olmak üzere geniş bir antimikrobiyal grubu, tavuk, hindi, sığır, balık ve domuz gibi besi hayvanlarında gelişimi destekleyici, verimi arttırıcı olarak, besinlerine ya da sularına katılarak kullanılmaktadır.

Antimikrobiyallerin, düşük dozlarda uzun süreli kullanımı, seçici baskı altında kaçınılmaz olarak dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve besinler, su, doğrudan hayvanla temas gibi yollarla insanlara bulaşmasına neden olmaktadır. *Campylobacter*, *Salmonella*, *Listeria*, *Vibrio* ve *Yersinia* türleri ile *E. coli* en sık görülen gıda kaynaklı patojenlerdir. Bu tip bakterileri alan kişilerde çoğunlukla geçici, bazen de kalıcı kolonizasyonlar oluşur (34,44,45).

Enterik bakterilerde kinolon direncinde görülen artış üzerine Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1998 yılında kinolonların hayvancılıkta kullanımını ve bu durumun insan sağlığı üzerine etkisini gündemine taşımıştır. Örgütün 2005 yılında Avustralya'da gerçekleştirdiği toplantıda, insan haricinde antibiyotik kullanımında

risk yönetimi stratejileri ile ilgili bir rapor yayınlanmış ve insanlar için kritik önem taşıdığı düşünülen antimikrobiyaller listelenmiştir. Listelenen antimikrobiyaller, kritik önem taşıyan, yüksek önem taşıyan ve önem taşıyan antimikrobiyaller olarak üç gruba ayrılmış ve her antimikrobiyal için iki kriterin var olup olmadığı da belirtilmiştir. 1.Kriter; antimikrobiyalın insanlarda ciddi infeksiyonların tedavisinde tek seçenek ya da var olan az sayıda seçenektan biri olması durumunu ifade etmektedir ve bu kritere uyan ilaçların etkinliğini kaybetmesinin insan sağlığına etkisinin büyük olması sözkonusudur. 2.Kriter; antimikrobiyal ajanın etkili olduğu hastalık etkeninin insan dışı bir kaynaktan edinilmiş olunabileceğini ifade eder. İnsan dışı bir canlının kommensal florasından kaynaklanan bir mikroorganizma, direnç özelliklerini insan patojenlerine aktarabilir veya immun sistemi baskılanmış kişilerde hastalık etkeni olabilir. Kinolon grubu antimikrobiyaller, kritik önem taşıyan antimikrobiyaller grubunda olup her iki kritere uyan özellikler taşımaktadır. Listelenen kinolonlar, sinoksasin, nalidiksik asit, pipemidik asit, siprofloksasin, enoksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, levofloksasin, lomefloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, ofloksasin ve sparfloksasindir. *Campylobacter spp.* ve *E. coli* dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinin insan dışındaki kaynaklardan bulaşma potansiyeli bulunmaktadır (46).

2.5. KİNOLONLAR

2.5.1. Kinolonların Tarihçesi

Leshner ve arkadaşları tarafından 1962 yılında antimalaryal bir ajan olan klorokin sentezi sırasında tesadüfen keşfedilen nalidiksik asitle başlayan kinolonların öyküsü, bugün çok sayıda ve yaygın kullanılan üyeleri ile geniş bir aileye dönüşerek devam etmektedir (47). 1970'li yıllarda birinci kuşak kinolonlar oksolinik asit ve sinoksasin geliştirilmiştir (48,49). 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 iyi 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 iyi 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 iyi 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 (48,50,51,52).

1990'lı yıllar ise üçüncü kuşak kinolonların geliştirildiği yıllar 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 moleküllerin 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 (48,50,51,52).

Tablo 1. Kinolonların sınıflandırılması

	Birinci Kuşak Kinolonlar	İkinci Kuşak Kinolonlar	Üçüncü Kuşak Kinolonlar	Dördüncü Kuşak Kinolonlar
Üye ilaçlar	Nalidiksik asit (1962)*	Norfloksasin (1986)	Temofloksasin (1992)*	Trovafloksasin (1998)*
	Oksolinik asit	Siprofloksasin (1987)*	Levofloksasin (1997)**	Moksifloksasin (1999)**
	Sinoksasin	Ofloksasin (1988)	Sparfloksasin (1997)*	Clinafloksasin(2000)*
	Piromidik asit	Pefloksasin	Grepafloksasin (1998)*	Sitafloksasin (2000)
	Pipemidik asit	Enoksasin (1992)	Tosufloksasin	Gemifloksasin (2000)**
	Flumekin	Lomefloksasin (1992)	Pazufloksasin	
	Miloksasin	Fleroksasin	Gatifloksasin (1999)	
	Akrosoksasin	Rufloksasin		
*Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır, **Günümüzde kullanımı olan kinolondur.				

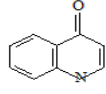
2.5.2. Kinolonların Kimyasal Yapısı

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 (47).

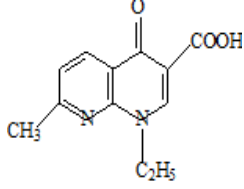
Temel kinolon molekülündeki kimyasal yapı aktivite ilişkilerinin çok net olarak anlaşılabilmiş olması daha geniş spektrumlu, daha yüksek intrinsek aktiviteli daha iyi ve gelişmiş farmakokinetik profile sahip, daha az yan etkili ve doğal olarak daha iyi klinik sonuçlara ulaşmamızı sağlayan moleküllerin üretilebilmesine yol açmıştır (47,52,53).

Şu an klinik kullanımda olan bütün kinolonlar ikili halka yapısından oluşmaktadır (şekil 1). Birinci halkada 1. pozisyonda nitrojen, 4. pozisyonda karbonil grubu vardır. Bu halkanın 3. pozisyonundaki karbon atomuna karboksil grubu bağlıdır. Pek çok farklı ikili halka yapısı geliştirilmiştir, fakat en başarılı olan yapılar; ikinci halkada 8. pozisyonda kendi karbon atomu bulunanlar ve 8. pozisyonda bir nitrojen içeren naftiridinler olmuştur.

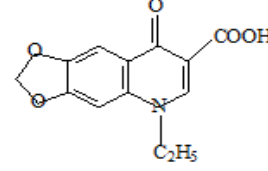
Nalidiksik asit, 1-etil, 7-metil gruplarıyla bir 1,8 naftiridindir. Oksolinik asit ve sinoksasin de 6 ve 7. pozisyonları bağlayan dioksolo halkası ve 1-etil grubu taşımaktadır. 6. pozisyona bir fluorin eklenmesiyle etkinlik artırılmıştır. 7. pozisyona piperazinyl (norfloksasin, enoksasin, siprofloksasin), metil-piperaziny (pefloksasin, ofloksasin, lomefloksasin, fleroksasin, temafloksasin, levofloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin), dimetil- piperazinyl (sparfloksasin) gruplarının eklenmesi ile gram negatif bakterilere karşı etkinlik daha da artırılmıştır. Piperazin halkasındaki metil grubu oral biyoyararlanımı arttırmaktadır. Bu yapısal özellikler klinik kullanımdaki yeni kinolonların çoğunun ortak özelliğidir. Yedinci pozisyondaki çift halka yapıları (trovafloksasin, moksifloksasin, sitafloksasin) ya da pyrrolidinly (tosufloksasin, klinafloksasin, gemifloksasin) gram pozitiflere karşı etkinliği arttırmaktadır. Pek çok yeni bileşikte, ilk olarak siprofloksasinin yapısında yer almış olan 1-siklopropil grubu (sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin) bulunmaktadır. Bu grup, özellikle gram negatif bakterilere karşı etkinliği büyük ölçüde güçlendirmiştir. Temafloksasin, tosufloksasin, trovafloksasinde bulunan 1-difluorofenil grubu gram pozitif bakterilere karşı etkinliği arttırmaktadır. Levofloksasin ve ofloksasinde, 1 ve 8. pozisyonları bağlayan bir halka yapısı mevcuttur. Ofloksasin iki stereoizomerik formun rasemik karışımıdır çünkü bu ek halka yapısında asimetric bir karbonu bulunmaktadır. Bu formlardan biri bakteriler ve DNA gyrase'a karşı etkinlikten sorumludur. Levofloksasin, invitro olarak ofloksasinin iki katı etkinliğe sahiptir. 5. pozisyonda hidrojenin yerine bir amino grubunun (sparfloksasin) ya da bir metil grubunun (grepafloksasin) gelmesi, gram pozitif bakterilere karşı etkinliğin artmasını sağlar. 8. pozisyona bir halid (klinafloksasin), fluorin (sparfloksasin, sitafloksasin) ya da metoksi (gatifloksasin, moksifloksasin) grubunun eklenmesi anaerob bakterilere karşı etkinliği artırır (48).



Çift halkalı kinolon çekirdeği

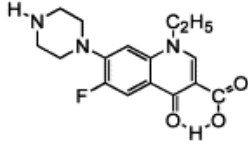


Nalidiksik asit

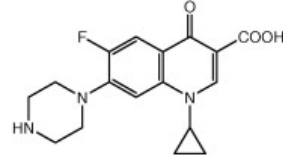


Oksolinik asit

Birinci Kuşak Kinolonlar

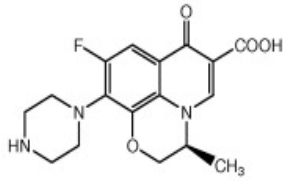


Norfloksasin

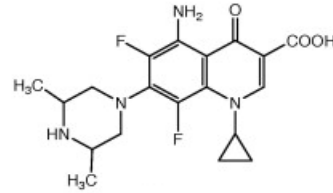


Siprofloksasin

İkinci Kuşak Kinolonlar

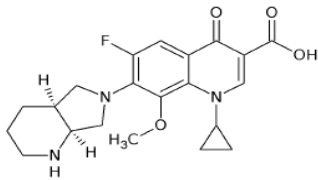


Levofloksasin

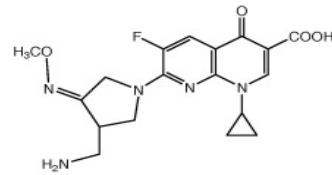


Sparfloksasin

Üçüncü Kuşak Kinolonlar



Moksifloksasin



Gemifloksasin

Dördüncü Kuşak Kinolonlar

Şekil 3. Kinolonların kimyasal yapısı

2.5.3. Kinolonların Yapılarına ve Mikrobiyolojik Spektrumlarına Göre Sınıflaması

Bu sınıflama sistemi, farmakokinetik verilere ve mikrobiyolojik duyarlılığa dayanmaktadır (54). Kinolon çekirdeğine yapılan modifikasyonlar farmakokinetiği düzeltmiş ve etkinliklerini güçlendirmiştir (55).

2.5.3.1. Birinci Kuşak Kinolonlar

Klinik kullanıma giren ilk kinolon olan nalidiksik asit sadece gram olumsuz enterik bakterilere etkili ve kullanımı üriner sistem enfeksiyonları ile kısıtlı dar etki alanlı bir ajandır. Diğer birinci kuşak kinolonların gram olumsuz enterik basillere in vitro etkinlikleri genellikle nalidiksik asite oranla daha fazla olmakla beraber bu ajanlarda antibakteriyel tedavi alanında önemli avantajlar sağlamamıştır (56,57). Düşük serum ve doku konsantrasyonları nedeniyle sistemik enfeksiyonlarda tercih edilmezler. *P.aeruginosa*, gram olumlu aerobik bakteriler ve anaerop bakterilere karşı etkinlikleri yoktur. Üriner sistem enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarda tercih edilirler. Bu grupta çift halkalı kinolon çekirdeğine sahip nalidiksik asit, sinoksin ve 8. Pozisyonda bir nitrojen atomu bulunduran naftiridon yer alır. Bu ajanların sadece oral formları vardır (55).

2.5.3.2. İkinci Kuşak Kinolonlar

Geniş etki alanları ve çok iyi farmakokinetik özellikleri nedeniyle nalidiksik asite oranla en az 100-200 kat daha potent olan florokinolonlar veya ikinci kuşak kinolonların tümü Enterobacteriaceae ailesine çok iyi etkinlik gösterir. Bu grupta norfloksasin, lomefloksasin, enoksasin, ofloksasin ve siprofloksasin yer alır. Altıncı pozisyona bir florin atomu eklenmesi ve nalidiksik asit'teki 7- metil yan zincirinin bir piperazin grubuyla yer değiştirmesi sayesinde gram negatif etkinlik arttırılmıştır. Norfloksasin, lomefloksasin ve enoksasin gibi eski grup üyelerinin sadece oral formları bulunur. Yeterli doku ve serum konsantrasyonlarına ulaşamamaları nedeniyle sadece üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Norfloksasinin 1-etil grubunun siklopropil ile yer değiştirmesi ve 1,7,8 pozisyonlarda yapılan değişikliklerle ofloksasin ve siprofloksasin sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin farmakokinetikleri mükemmel serum ve doku konsantrasyonları yakalamalarına izin vermiştir. Bu nedenle sistemik enfeksiyonlarda da tercih edilirler. Pulmoner alveoler makrofajlarda ulaştıkları konsantrasyon sayesinde intrasellüler ajanlara (*Chlamydia*, *Mycoplasma* ve *Legionella spp.*) karşı da kullanılabilirler. Bu grupta *P.aeruginosa* 'ya karşı en iyi etkinliği olan kinolon siprofloksasindir. Anaerop etkinlikleri bulunmaz, metisilin dirençli *S.aureus* 'a ve *S.pneumoniae* 'ya karşı zayıf etkinlikleri vardır (49,55,58).

2.5.3.3. Üçüncü Kuşak Kinolonlar

İkinci kuşak kinolonların mükemmel gram negatif etkinliklerine ilaveten, başta *S. pneumoniae* olmak üzere gram pozitif bakterilere karşı çok iyi etkinlik göstermektedirler. Bu grupta levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin ve gemifloksasin bulunmaktadır. Levofloksasin, ofloksasinin L-izomeridir. Bu gruptaki üyelerde kimyasal yapıda birtakım modifikasyonlara gidilmiştir. Kinolon çekirdeğinde 8. pozisyonda metoksi grubu eklenmiş, 7. pozisyonda alkilasyon yapılmıştır. Böylece farmakokinetik günde tek doz kullanıma izin vermiş ve *S.pneumoniae* 'ya başta olmak üzere gram pozitif etkinlik arttırılmıştır (55).

Üçüncü kuşak kinolonlar içerisinde *S.pneumoniae* 'ya karşı en iyi etkinliği levofloksasin göstermektedir. Levofloksasin bugün ölkemizde toplum ve hastane kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut sinüzitler gibi solunum yolu enfeksiyonları dışında (solunum yolu kinolonları olarak anılmakta), komplike ve nonkomplike üriner sistem enfeksiyonları, komplike ve nonkomplike deri yumuşak doku enfeksiyonları olmak üzere üç endikasyonda hastalar için ruhsatlıdır. Zaman içinde hızla antipnömokoksik etkili başka moleküller de geliştirilmiş ancak çoğu yan etki sorunu nedeniyle kullanıma girememiş ya da kullanımdan kısa sürede çekilmiş. Bunlardan sparfloksasin satış yetersizliği, grepafloksasin kardiyak yan etki, gatifloksasin hipoglisemi/hiperglisemi nedeniyle klinik kullanıma girişlerinden kısa bir süre sonra kullanımdan kaldırılmıştır (59).

2.5.3.4. Dördüncü Kuşak Kinolonlar

Anahtar özellikleri, anaeroplara karşı etkinliklerinin oldukça iyi olmasıdır. Bu grupta trovafloksasin, klinafloksasin, moksifloksasin, gemifloksasindir. 8. pozisyonu halojenle yer değiştirme veya kinolon yerine naftiridon çekirdeğinin kullanılması gibi yapısal modifikasyonlar aerop gram pozitif ve negatif organizmalara karşı etkinlik sağlamanın yanı sıra *Bacteroides fragilis* gibi anaeroplara karşı antimikrobiyal etkinliği de arttırılmıştır (55).

Moksifloksasin ülkemizde 2002 yılında kullanıma giren, daha yüksek antipnömokoksik etkinliğe sahip kinolondur. Ayrıca iyi bir gram negatif etkinliği yanında çok güçlü bir antianaerop etkinliği söz konusudur. Gemifloksasin ülkemizde en son kullanıma giren solunum yolu kinolonudur. 2008 yılında, toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut sinüzit tedavilerinde kullanımı onaylanmıştır.

2.5.4. Kinolonların Etki Mekanizması

Kinolonlar DNA sentezini direkt olarak inhibe eden tek antimikrobiyal gruptur; etkileri bakterisidaldir. Bakteri hücreesindeki temel hedefleri DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimleridir. Etkilerini bu enzimleri inhibe ederek ve DNA enzim komplekslerindeki DNA 'nın ayrılmasını hızlandırarak gösterirler (48).

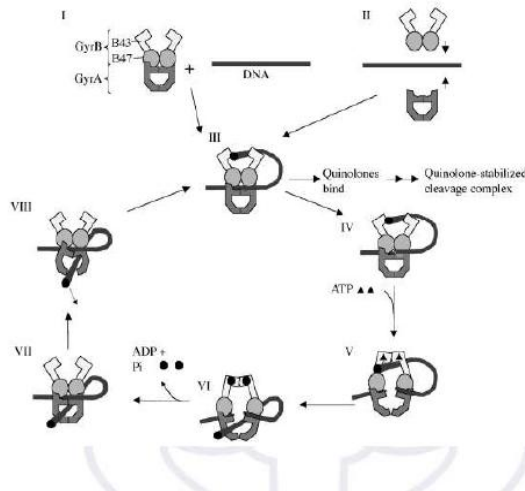
Tablo 2. Tip II Bakteriyel Topoizomerazlar

Enzim	Enzim Altünitesi	Gen
DNA gyrase	Gyr A	gyr A
	Gyr B	gyr B
Topoizomeraz IV	Par C	par C
	Par E	par E

Bakteri kromozomu çift sarmallı bir DNA iplikçığı 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. Bu olaya "supercoiling" adı verilir. Bunun sonunda kromozom ancak bakteri içine yerleşebilir. DNA işlevlerinin devam ettirilebilmesi ve bakterinin yaşamı için "supercoiling" olayı son derece önemlidir. Bakteri hücresinde bu olayı yöneten enzim DNA giraz enzimidir (59).

DNA giraz enzimi, kinolonların hedefi olarak tanımlanan ilk enzimdir. Bu enzim, *gyrA* ve *gyrB* genleri tarafından kodlanan ikişer adet alt birimden oluşan Gyr A ve Gyr B proteinlerinden meydana gelen bir tetramerdir (48,49,60). Kinolonlar A ünitesinin amino terminaline bağlanır.

DNA süperhelisitesi, DNA replikasyonunu ve pek çok genin transkripsiyonunun başlamasını sağlar. DNA giraz, negatif süperhelikal kıvrımlarının bakteri hücresi içinde sirküler kromozomal ve plazmid DNA 'sına dönüşmesini katalizlemenin yanı sıra, DNA replikasyon çatalının başında biriken pozitif süperhelikal kıvrımların ortadan kaldırılmasından da sorumludur (48,49,55). Enzim fonksiyonlarının inhibe olması sonucunda, DNA 'nın negatif yöndeki supercoiling'i engellenir ve bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürlür (48).



Şekil 4. Kinolonların etki mekanizması (61)

Topoizomeraz IV, par C ve par E genlerince kodlanan, Par C ve Par E olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır (35). Yapısal olarak DNA giraz ile benzer olan Topoizomeraz IV'te par C, gyr A 'nın, par E ise gyr B 'nin homologudur. Topoizomeraz IV, yavru DNA molekülleri arasındaki bağlantıyı ayırarak DNA replikasyonunda rol oynar. DNA giraz'ın görevi olan; DNA içine negatif süperkırımları katabilme yeteneği bulunmamaktadır (48).

Tip II topoizomeraz çifti, replikasyon çatalının hem ön hem arkasından çalışır. Böylece DNA sentezi için düzenli bir süperkırımlı çevre sağlanır ve yeni replike olan DNA salınır (49). Kinolonlar, enzim-DNA komplekslerini, DNA 'nın kırılmasını takiben stabilize ederek görev yaparlar. Bu tuzaklanmış kompleks, hücrenin onarmayı başaramayacağı şekilde bir DNA kırılmasını çoğaltarak hücre zehiri gibi görev yapar. Kinolonlar, DNA giraz'a tek başına bağlanmaktansa DNA ve DNA- giraz kompleksine bağlanmaktadır (48).

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 (35,48,62,63,64). Bazı koşullar altında bakterideki DNA replikasyonunun kinolon tarafından inhibisyonu, bakterinin ölmesinden ayrı düşünülebilir. Bakterinin ölmesi için Topoizomeraz-DNA kompleksi ile kinolon etkileşimine ek olarak başka olayların da olduğu akla gelmektedir. Özellikle RNA ve protein sentez inhibitörleri, bazı kinolonların bakteriyel DNA sentezini inhibe etmelerine yönelik olan yeteneklerini etkilememektedirler. Bakteriyel DNA sentezinin inhibisyonu tek başına bakterileri öldürmek için yeterli bir sebep olarak görünmemektedir.

Kinolonları neden olduğu bakteriyel DNA hasarının onarımında rol alan Rec A SOS gibi gen ürünleri, öldürmeye katkıda bulunmaktadır. Çünkü eksik görev yapan rec mutantlarının, kinolonlara aşırı duyarlı olduğu görülmüştür. Ampisilin grubu antibiyotiklere karşı duvar yapısındaki değişiklikten dolayı öldürülmesi azalan hipA mutantlarının, kinolonlarca da daha az öldürüldüğü görülmüştür. Benzer durum hip Q mutantlarında da izlenmiştir. Bu gen ürünlerinin görevleri bilinmemektedir,

beta laktam ve kinolon grubu antibiyotiklerin hedefleriyle ayrı ayrı etkileşimlerinden sonra bakterilerin ölümü için gerekli olan ve birbiriyle örtüşen ortak yolların olabileceği fikrini akla getirmektedirler (48).

Rifampin varlığında bakteri öldürme şiddeti açısından kinolonlar arasındaki farklılıklar, bazı kinolonların öldürmeyle ilgili birden fazla mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Bu fenomenlerin altında yatan moleküler olaylar, DNA giraz ve topoizomerez IV ile olan etkileşimleri dışında yeterince anlaşılammıştır. Ökaryotik hücrelerde de bir homodimerik enzim olan topoizomerez ve topoizomerez II bulunmaktadır. Fakat DNA giraz ve topoizomerez IV ile aminoasit dizilimi açısından sınırlı bir homoloji gösterir. Kullanımda olan kinolonlar, memeli topoizomerez II'ye karşı sadece minimal bir etkiye sahiptir (48).

2.5.5. Kinolonların Farmakokinetik Özellikleri

2.5.5.1. Absorbsiyon

Kinolonlar biyoyararlanımları oldukça iyi olan ilaçlardır. Ağız yoluyla alındıklarında gastrointestinal sistemden iyi emilirler (65). Absorbsiyonları %50-100 arasında değişir. Genel olarak oral alındıktan 70-75 dakika (1-3 saat) sonra plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar (48,62,65).

Aklorhidri ya da yiyecekler temelde kinolon absorpsiyonunu etkilemez fakat yiyecekler, serum tepe konsantrasyonuna ulaşma zamanını geciktirebilmektedirler. Enteral beslenme absorpsiyonu azaltabilmektedir. Florokinolonlarda 200-500 mg doz alımını takiben serum tepe konsantrasyonu gemifloksasin ve norfloksasin'de 1,4-1,5 mikrogram/mL'ye, levofloksasin de ise 5,7 mikrogram /mL 'ye kadar çıkmaktadır. Kinolonları serum proteinlerine bağlanmaları genellikle %20-50 civarındadır ancak gemifloksasin %55-70 gibi daha yüksek düzeyde serum proteinlerine bağlanabilmektedir (48).

2.5.5.2. Dağılım

Tüm kinolonlar gerek küçük molekülü olmaları gerekse serum proteinlerine düşük oranda bağlanmaları nedeniyle serum, doku, vücut sıvıları ve fagositler

içerisinde oldukça yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Akciğer, prostat, safra, gayta, idrar, balgam ve kemik dokuda ulaştıkları konsantrasyonlar çok iyidir ve serum konsantrasyonunu aşar (48,65). Tükürük, göz yaşı salgısı, nazal mukoza ve bronş epiteline geçişleri de iyidir. Ancak beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişleri inflamasyon varlığında bile yeterli değildir. Tükürük, prostatik sıvı, kemik ve BOS'taki ilaç konsantrasyonu genellikle serumdakinden daha düşüktür. BOS'ta levofloksasin, grepafloksasin ve sparfloksasin konsantrasyonlarının düşük olmasında aktif taşıma sistemlerinin rolü olduğu gösterilmiştir (48).

Kinolonların idrar konsantrasyonları aynı andaki serum konsantrasyonundan 25-600 kat daha fazladır. Böbrek dokusunda serumdakinin 2-10 katı, prostat dokusunda ise 0,7-2,3 katı konsantrasyonda bulunmuştur (60). Böbrek dokusu ve idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşan kinolonlar, özellikle gatifloksasin ve levofloksasin gibi eliminasyonları büyük ölçüde renal yolla olanlardır. Moksifloksasin eliminasyonu büyük ölçüde renal olmayan yollarla olmaktadır. Anne sütüne geçiş siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasin için gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda asit sıvısına penetrasyon, pefloksasin için serum konsantrasyonunun %72 si, ofloksasin için %120'si bulunmuştur (48).

2.5.5.3. Eliminasyon

Kinolonların eliminasyon yarı ömürleri 3 saat ile 20 saat arasında değişir. Bu özellikleri ve post antibiyotik etkilerinin olması yanında, konsantrasyona bağımlı bakterisidal etkileri yeni kinolonların günde tek veya iki doz kullanımına olanak tanır (62). Ofloksasin, levofloksasin ve gatifloksasin esas olarak böbrekler tarafından elimine edilir. Nalidiksik asit, pefloksasin ve moksifloksasin ise esas olarak böbrek dışı yollardan elimine edilir. Diğer pek çok kinolon ise hem renal hem renal olmayan yollarla atılır.

Norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin renal klirensleri glomerüler filtrasyon hızını geçmektedir ki bu durum tubuler sekresyon olduğu anlamına gelir. Tubuler sekresyon desteği ile norfloksasin ve siprofloksasin renal klirensleri pobenesisid tarafından azaltılır fakat ilaç birikimi olmaz. Buna karşın

pefloksasinin renal klirensi, tubuler reabsorbsiyonun olduğunu gösterir şekilde glomeruler filtrasyon hızına eşit ya da altındadır.

Pefloksasin ve nalidiksik asitin eliminasyonu büyük ölçüde karaciğer metabolizması yoluyla olmaktadır. Bunların aktif metabolitleri, antibakteriyel etkinliğe katkıda bulunmaktadır. Hepatik metabolizasyon ve safra eksresyonu, moksifloksasin eliminasyonunda temel yoldur.

İntravenöz olarak siprofloksasin uygulamasından sonra transintestinal sekresyon olduğu tanımlanmış ve ilaç eksresyonunun %10-15'inden sorumlu tutulmuştur. Bu etki P-glikoprotein ve diğer intestinal taşıyıcılar aracılığıyla meydana geliyor olabilir (48).

2.5.6. Karaciğer ve Böbrek Yetmezliğinde Dozaj

Eksresyon yollarındaki farklılıklardan dolayı şiddetli böbrek yetmezliği varlığında yarılanma ömründe artış en çok ofloksasin ve levofloksasin (4-5 katı) için olurken en az artış, pefloksasin, grepafloksasin, trovafloksasin için olur. Moksifloksasinde hiçbir değişiklik olmaz (48). İlaç birikimini önlemek için böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensi 50 mg/dl'nin altına düştüğünde ofloksasin ve levofloksasin, 30 mg/dl'nin altına düştüğünde norfloksasin, siprofloksasin, enoksasin ve lomefloksasin dozları yarıya düşülmeli veya doz aralığı iki misli uzatılmalıdır (62). Nalidiksik asit, pefloksasin ve moksifloksasin için doz redüksiyonu yapılmasına gerek yoktur. Norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz ile klirensi düşüktür (48).

Hepatik yetmezlikte kinolon yarı ömürlerine yönelik veriler sınırlıdır. Hepatik yetmezlikte pefloksasin klirensi azalmaktadır (62). Bazı sirozlu hastalarda pefloksasin yarı ömründe 3 kat artış saptanmıştır. Bu nedenle serum düzeyinin izlenmesi ve doz aralarını 2 kat arttırmak gerekir. Child sınıflamasına göre A ve B sınıfına giren sirozlu hastalarda gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin için doz ayarlaması önerilmemektedir (48).

2.5.7. Diğer İlaçlarla Etkileşim

Katyonlar kinolonlarla sık olarak etkileşir ve ilaç emiliminde belirgin azalmaya neden olur. Emilim azalmasından sorumlu olan en önemli katyonlar; alüminyum, magnezyum, kalsiyum, demir ve çinkodur. Bu katyonları içeren antiasitlerin ve sükralfatın kinolonlarla birlikte kullanılması sonucu tedavi başarısızlıkları sık görülür. Bu nedenle antiasit veya sükralfat kullanması gereken hastalarda bu ilaçlarla kinolon uygulanması arasında en az dört-altı saatlik zaman bulunması gereklidir. Demir veya mineral içeren multivitamin preparatları için de aynı durum geçerlidir (59).

Oral siprofloksasinle aynı anda morfin uygulanması da siprofloksasinin serum konsantrasyonunu %35-50 oranında azaltmaktadır.

Amoksisilin, aminofilin ile siprofloksasinin aynı branülden infüzyonu sonucu presipitasyon gözlemlendiğinden infüzyonlarının ayrı yapılması gerekir.

Kinolonlar, metilksantinlerden teofilin ve kafeinin eliminasyonunu bozmaktadır. Bu da teofilin ve kafein metabolizmasında yer alan karaciğerdeki sitokrom P450 enziminin (CYP1A2) bazı kinolonlarca inhibisyonu sonucunda meydana gelmektedir. Enoksasin ve klinafloksasin serum teofilin konsantrasyonunu 2-3 katına yükseltebilmektedir. Grepafloksasin, siprofloksasin ve pefloksasinin de bu etkileri mevcuttur. Norfloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasinin bu etkileri çok az ya da hiç yoktur. Siprofloksasin ile beraber teofilin alan hastalarda teofilin serum düzeyi izlenmeli ve teofilin için gerekirse doz azaltımına gidilmelidir.

Siprofloksasin kullanımında klozapin, metadon, haloperidol, meksiletin, simetidin, paroksetin gibi sitokrom P450 enzimleriyle (CYP1A2) metabolize edilen diğer ilaçların da serum düzeyleri izlenmelidir.

Warfarin ve kinolon arasında etkileşim çalışmalarında koagülasyon testlerini etkileyen bir duruma rastlanmamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAI), bazı kinolonları santral sinir sistemine uyarıcı etkisine neden olabilmektedir. Enoksasin

ve fenbufen alan bir grup Japon hastada epileptik nöbet geçirme bildirilmiştir. Sıçan beyinlerinde yapılan araştırmalarda gama-amino bütirik asitin kinolonlarla yer değiştirdiği ve fenbufen –teofilin kullanımlarında bu yer değişikliğinin arttırıldığı ortaya konulmuştur (48).

2.5.8. Kinolonların Antimikrobiyal Aktivitesi

Kinolonların antimikrobik spektrumu; gram negatif basilleri ve kokları, gram negatif kokobasilleri, gram pozitif kokları, *Chlamydia trachomatis*, *Rickettsia conorii*, *R.rickettsii*, *R.burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M.avium*, *M.lepra*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania donovani*'yi kapsamaktadır (60).

İkinci kuşak kinolonların en büyük dezavantajı gram pozitif bakterilere olan etkinliklerinin iyi olmayışıdır (65). Özellikle *S.pneumoniae* başta olmak üzere gram pozitif etkinlikleri belirgin derecede arttırılmış yeni kinolon türevleri olan üçüncü kuşak kinolonlar geliştirilmiştir. Dördüncü kuşak kinolonlar hem siprofloksasine benzer bir gram negatif etkinliğe hem de anaerop etkinliğe sahip üyelerden oluşur (62).

Kullanımda olan kinolonlar özellikle *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Haemophilus* türleri olmak üzere aerop gram negatif basil ve kokobasillerle, *Neisseria* türleri ve *Moraxella catarrhalis* gibi gram negatif koklara karşı etkindir. Siprofloksasin gram negatif bakterilere karşı en etkin florokinolondur. Duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı yeterli etkinlik gösteren kinolonlar siprofloksasin ve levofloksasindir. *P. aeruginosa* suşlarına karşı en etkili ajan siprofloksasin olmakla birlikte ciddi pseudomonal enfeksiyonlarda tek başına kullanıldığı takdirde kolayca direnç ortaya çıkabilmektedir (48,66). Streptokoklara ve pek çok anaerop bakteriye karşı norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasinin etkinliği sınırlı iken levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin bu bakterilere karşı daha etkin ajanlardır (48).

Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin *Mycobacterium tuberculosis*, *M.fortuitum*, *M.kansasii* ve *M. chelonae*'nin bazı

suşlarına karşı etkindir fakat *M.avium-intracellulare*'ye karşı çok zayıf etkinliği vardır. Ofloksasin ve pefloksasinin hayvan modellerinde *Mycobacterium leprae*'ya karşı etkili oldukları gösterilmiştir (48).

Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasinin; *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* olmak üzere atipik pnömoni etkenlerine karşı ve *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* gibi genital patojenlere karşı etkinlikleri mevcuttur. Gatifloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin ve sitafloksasin anaeroplara karşı etkin kinolonlardır.

pH<7 ve magnezyum konsantrasyonunun 8-16 mM olması halinde aktivite azalmaktadır. Düşük pH ve artmış Mg konsantrasyonu, *E. coli*'de azalmış ilaç birikimi ile ilişkilidir (48).

Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi dışında kullanılan florokinolonlar için MİK değerleri, 1,2-6,4 mikrogram/mL arasında değişen ilacın serum tepe konsantrasyonu ve ilacın idrarda oluşturduğu katlarca büyük konsantrasyon ile beraber yorumlanmalıdır. Çok duyarlı mikroorganizmalarda, MİK değeri serum konsantrasyonunun 10 ila 30 katı altında olabilmektedir. Florokinolonların, minimal bakterisidal konsantrasyonları genellikle MİK'in 2-4 katı arasındadır (48,62). İlaç konsantrasyonu arttıkça bakteriyel öldürme şiddeti, MİK'in 30 katına ulaşacak şekilde artış gösterir. Bu maksimal öldürme konsantrasyonunun üzerinde, öldürmede paradoksal azalmalar gözlenmiştir ve yüksek konsantrasyonda kinolonun ek olarak protein sentez inhibisyonu yapması sebep olarak gösterilmiştir. İlaç konsantrasyonu ne kadar yüksekse öldürme hızı o kadar fazladır ancak MİK'in 30 mislinden fazla düzeylerinde kinolonlar protein sentezini inhibe ederek etkilemekte ve dolayısıyla bakteriyostatik olmaktadır (48,62).

MİK üstünde bakterinin üremesini inhibe eden bir antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldığında (ya da MİK 'in çok altına düşürüldüğünde) bazı antibiyotik-bakteri kombinasyonlarında inhibisyon etkisi bir süre daha devam eder ve bakterinin normal üreme fazına erişmesi için belirli bir süre geçmesi gerekir. Antibiyotik etki süresi bitmesine rağmen bakteriyel üremenin baskılanmaya devam etmesine post

antibiyotik etki (PAE) denmektedir. Kinolonların gram negatif basillere karşı PAE'si vardır (67). PAE, bakterilerin antimikrobiyal ajana maruz kaldıktan sonra üremeyi sürdürebilmek için gereken zamanı yansıtmaktadır. PAE, ilaç dozlama aralığını belirlemede ve immun sistemi baskılanmış kişilerde klinik öneme sahiptir. Kinolonlar için PAE,1-2 saattir. İlaça mağruziyet uzunluğu ve ilaç konsantrasyonu arttıkça artış gösterir (48).

Diğer antimikrobiyal ajanlarla kinolon kombinasyonları çalışılmıştır. Beta laktam ve aminoglikozidlerle kullanıldığında additif ya da farksız bulunmuştur. Sinerjistik etkileşim suşların çok az bir kısmında bulunmuştur. Kinolonların diğer antimikrobiyallerle antagonizma oluşturması çok nadirdir. Bazı çalışmalarda *S.aureus*'a karşı rifampinin siprofloksasin veya pefloksasin ile kombine kullanımında bakterisidal aktivitelerini azalttığı saptanmıştır (12).

2.5.9. Kinolonların Klinik Kullanımı

2.5.9.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

İdrardaki düşük pH ve magnezyum konsantrasyonu kinolon aktivitesini düşürse de pek çok kinolonun idrardaki konsantrasyonu, üriner ilaç konsantrasyonunun üriner patojenler için gereken MİK'ine bölümü olan terapötik oranı sağlamak için yeterlidir (48).

Akut alt üriner sistem enfeksiyonlarında üç günlük tedavilerde başarı şansı %90-100 arasındadır. Üç günlük tedavi ile daha uzun süreli tedaviler arasında belirgin bir fark görülmemiştir (60). Kadınlardaki tekrarlayan enfeksiyonların profilaksisinde gece yatarken alınan 200 mg norfloksasin, nitrofurantoinden üstün bulunmuştur. Ayrıca koitus sonrası alınan düşük doz ofloksasin, norfloksasin ve siprofloksasin de profilakside etkin bulunmuştur fakat gebelik ihtimali ve ucuz olması nedeniyle nu durumlarda nitrofurantoin ve trimetoprim-sulfametoksazol tercih edilmektedir. Yaşlı bayanlarda meydana gelen sistitler genelde komormid durumların komplikasyonu olup, antimikrobiyallere daha az duyarlı patojenler etkendir. 7-10 gün ofloksasin ve siprofloksasin kullanımı ile yüksek eradikasyon oranları yakalanmaktadır (48). Komplike olmayan akut piyelonefritli kadınlara 7-10 gün

boyunca verilen norfloksasin, siprofloksasin veya ofloksasin ile bakteriyoljik olarak eradikasyon trimetoprim-sulfametoksazolden daha yüksek bulunmuştur. Siprofloksasin ve levofloksasinle %95 eradikasyon oranları yakalanmıştır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu'nun (Infectious Diseases Society of America- IDSA) kılavuzunda; üropatojenik *E.coli* suşları arasında trimetoprim-sulfametoksazole karşı artmış olan direnç nedeniyle yaşanan klinik başarısızlıklar florokinolonları komplike olmayan akut piyelonefritlerin tedavisinde 1. Sırada tercih edilecek ilaç yapmıştır.

Üriner sistemle ilgili yapısal veya fonksiyonel bozukluğu olan hastalarda, katerterli hastalarda ve erkeklerde meydana gelen komplike üriner sistem enfeksiyonlarında etken patojen daha çok dirençli olabilmektedir. Bu enfeksiyonlarda relaps ve reinfeksiyon oranları da yüksektir. Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında kısa süreli (7-10 gün) uygulanan tedavilerde kinolonlar, aminoglikozid ve trimetoprim-sulfametoksazole üstün bulunurken, 4-6 haftalık uzun tedavilerde benzer sonuçlar alınmıştır. Ofloksasin ve levofloksasinle yüksek şifa oranları yakalanmıştır. *P.aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda siprofloksasin verilen hastalarda %70, norfloksasin verilenlerde ise %83'lük eradikasyon oranlarına ulaşılmış, bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle hastaların %2 'sinde tedavi başarısızlığı yaşanmıştır. Florokinolon tedavisi verilen *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında direnç oranı sıklıkla yüksek(%10-20) olmaktadır. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavide tercih edilen florokinolon; siprofloksasindir (48).Kronik tekrarlayan komplike üriner sistem enfeksiyonlarında tedavinin daha uzun tutulması gereklidir. Bakterisidal olmalarına rağmen bu enfeksiyonlarda tedavinin kesilmesinden 20-30 gün sonra relaps oranı %25 civarındadır. (60). Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında diğer antibiyotik gruplarına eşit veya üstün oldukları gösterilmiştir (65). Mesane disfonksiyonu bulunan hastalarda da düşük doz siprofloksasinin enfeksiyon tekrarlarını 10 katı oranda azalttığı görülmüştür (48).

Florokinolonlar ürolojik cerrahilerde profilaksi amacıyla çok yaygın biçimde kullanılmaktadır. Transrektal prostat biyopsileri ve transüretral prostat rezeksiyonundan sonra görülen üriner sistem enfeksiyonlarını azaltmada tek dozluk siprofloksasinin etkin olduğu gösterilmiştir.

Renal transplant yapılmış hastalarda profilaksi rutin olarak yapılmaktadır. Bu hasta grubunda siprofloksasin etkin olmasına rağmen sıklıkla trimetoprim-sulfametoksazol kullanılmaktadır (48).

2.5.9.2. Prostatitler

Florokinolonlar, prostatik sıvıda daha düşük düzeyde olmak üzere prostatik dokuda konsantre olur. Bir aylık izlemde norfloksasin %92'lik eradikasyonla trimetoprim-sulfametoksazole üstün bulunmuştur. Benzer çalışmalarda eradikasyon oranları 1-13 aylık takiplerde %60-86 arasında değişmektedir. İki haftalık kısa süreli tedavilerde daha sık tedavi başarısızlığı yaşanmaktadır (48).

2.5.9.3. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Tüm kinolonlar, *N.gonorrhoeae* ve *H.ducreyi* gibi cinsel yolla bulaşan patojenlere mükemmel etkinlik gösterirler (48,60,65). *C.trachomatis*'e karşı etkinlikleri mevcut olup, *T.pallidum*'a karşı etkinlikleri yoktur (48).

Komplike olmayan gonokokal üretrit ve servisitte tek doz kinolon ile efektif eradikasyon sağlanmaktadır. Bu mikroorganizmaya bağlı rektal ve faringeal enfeksiyonlarda da kinolonlarla tam şifa elde edilmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kılavuzlarında genital ve genital olmayan bölgelerdeki gonore tedavisinde tek doz siprofloksasin, ofloksasin veya levofloksasin alternatif tedavi rejimi olarak önerilmektedir. Uzak Doğu, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde kinolonlara dirençli gonokoklar ortaya çıktığından artık gonorenin ampirik tedavisinde en azından bazı bölgelerde kinolonlar kullanılamaz hale gelmişlerdir (48).

Nongonokokal üretritlerde ve klamidyal enfeksiyonlarda 7 günlük kinolon rejimleri önerilmektedir. CDC'nin kılavuzlarında, *H.ducreyi*'nin sebep olduğu şankroidin tedavisinde 3 günlük siprofloksasin bir seçenek olarak yer almaktadır (48).

Pelvik inflamatuvar hastalık etyolojisinde gonokok, klamidya ve enterik bakterilerin yanısıra anaeroplarda rol oynamaktadır. Anaeroplara etkinliği olan antimikrobiklerle kombine edilerek 14 gün kullanılması önerilmektedir (62).

CDC kılavuzlarında ofloksasin veya levofloksasinin metranidazolle beraber ya da tek başlarına olmak üzere 14 gün verilmesi önerilmiştir (48).

2.5.9.4. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Kinolonlar; tifo, basilli dizanteri, kolera tedavisinde tercih edilen antibiyotik grubudur. Etkinlikleri %100 civarındadır ve kullanılmaya başladıktan sonra 2 gün içinde patojen bakterileri dışkıdan eradike ederler (60,65). Gastroenterit sebebi olan bakteriyel patojenler, genelde kinolonlara *in vitro* olarak duyarlıdır. Fekal materyal kinolonun etkisini azaltabilmekteyse de feçesteki ilaç konsantrasyonu yüksektir. Sistemik salmonella enfeksiyonlarında kinolonların makrofaj içine penetrasyonları da etkinlikleri açısından önemlidir (48).

Bakteriyel gastroenteritler sıklıkla kendini sınırlar fakat gaytadan patojenin eradikasyonunu sağladıkları ve diyarenin süresini kısalttıkları için kinolonlar kullanılmaktadır.

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) ve *Shigella* türlerinin neden olduğu turist diyaresinde 3-5 gün arasında değişen norfloksasin ve siprofloksasin tedavileri ile semptom süresi kısalmıştır. Trimetoprim-sulfametoksazole karşı gelişmiş direnç nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde turist diyaresinde tercih edilen ajanlar kinolonlardır.

Şigellozlu hastalarda 5 günlük norfloksasin kullanımı, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazole, azitromisin ve seftriakson kadar etkin bulunmuştur.

Nontifoidal salmonella gastroenteritlerinde invaziv olmamaları sebebiyle immüdüskün bireyler ve yaşlılar dışındakilere tedavi endikasyonu bulunmamaktadır.

Campylobacter jejuni gastroenteritinde siprofloksasin kullanımıyla bildirilen klinik ve mikrobiyolojik başarısızlıklar mevcuttur. Bunların sebebi direnç gelişimine bağlanmıştır. Avrupa, Latin Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kinolon dirençli *C.jejuni*'ye yüksek sıklıkta rastlanmaktadır.

Koleralı hastalarda 1 gramlık tek doz ya da 2 defa 500 mg siprofloksasin kullanımıyla gaytadan *Vibrio cholerae* eradikasyonunun sağlanmasının yanı sıra diyare süresi de kısalmaktadır.

Salmonella enterica serovar typhi veya serovar paratyphi'nin neden olduğu enterik ateşte siprofloksasin ile %92 şifa görülmüş ve ateş yanıtı 5 gün içinde alınmıştır. 3 günlük ofloksasin ve siprofloksasin kullanımı, aynı süreli seftriakson kullanımından daha etkin bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde kısa süreli rejimlerdeki etkinliği ve *S. enterica* izolatlarına karşı diğer antimikrobiyallerde bulunan yaygın direnç nedeniyle siprofloksasin ve ofloksasin enterik ateşli hastalarda tedavi seçeneğidir. *S. enterica* izolatlarında florokinolonlara karşı direnç nadir olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde nalidiksik asit'e karşı direnç yaygındır ve bu izolatların florokinolonlara karşı da azalmış duyarlılığı vardır.

Helicobacter pylori'ye karşı in vitro etkili olmasına rağmen bu mikroorganizmayı gastrik mukozadan eradikasyonda kinolonlarla klinikte başarısız olunmuştur (48).

2.5.9.5. Abdominal Enfeksiyonlar

Gastrointestinal bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak meydana gelen intra-abdominal enfeksiyonlarda anaerop ve fakültatif gram negatif aeroplara, bazen enterokoklarla birlikte karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlarda siprofloksasin metranidazole birlikte kullanılabilir. Gatifloksasin ve moksifloksasinin anaerop etkinliği mevcuttur. Fakat bu enfeksiyonlarda kullanımları ile ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

Kronik ambulatuar periton diyalizli hastalarda ve sirozlu hastalarda meydana gelen peritonitlerde kinolonlar kullanılmaktadır. Diyalizata kinolon verilmesi yoluyla

da standart intraperitoneal vankomisin + gentamisin tedavisine benzer sonuçlar alınmıştır.

Sirozlu hastaların tekrarlayan spontan bakteriyel peritonit olma risklerinin 3 katı fazla olması nedeniyle nofloksasinle uzun süre profilaksi uygulanan hastalarda kinolon dirençli bakteriler artan şekilde ortaya çıkmıştır. Profilaksi altındayken peritonit gelişen hastalarda kinolon dirençli ajanların etken olma olasılığı yüksek olduğundan, florokinolonlardan farklı ajanlarla tedavi verilmelidir. Uzun profilaksilere başlamadan önce dirençli enterik bakterilerin seleksiyonu riski mutlaka düşünülmelidir (48).

2.5.9.6. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu patojenlerinin çoğuna kinolonlar invitro olarak duyarlıdır. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve enterik gram negatif basiller duyarlıdır. Siprofloksasin ve ofloksasinin ayrıca atipik pnömoni etkenleri olan *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*'ya ayrıca *S.aureus* ve *M.tuberculosis* 'e karşı da etkinlikleri vardır. *Legionella pneumophila* ve *M.tuberculosis* gibi intrasellüler ajanlara karşı kinolonun başarılı olmasının sebebi yüksek intrasellüler konsantrasyona ulaşmasıdır. Solunum yolu patojenleri arasında en az duyarlı olan *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı ise levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, trovafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasinin arttırılmış etkinlikleri mevcuttur. Bu ajanlarla 5-7 günlük tedaviler yeterli görülmüştür.

The Food and Drug Administration (FDA) tarafından penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'da kinolonlar önerilmiştir. Fakat yaygın kullanımları direnç artışına neden olmaktadır (66).

İki çok merkezli çalışmada penisilin MİK'inde artış oldukça seftriakson, sefuroksim, eritromisin ve tetrasiklin direncinde de artma kaydedilmiş fakat levofloksasinde kaydedilmemiştir (66,68). 3. kuşak florokinolonlar başta *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere çok iyi gram pozitif etkinlikleri ile ön plana çıkmakta ve bu nedenle alt solunum yolu enfeksiyonlarında yaygın olarak tüm

dünyada artan beta laktam ve makrolid direncinin de etkisiyle kullanılmaktadır (60,65,66). Levofloksasin toplumdan kazanılmış pnömonilerde tipik ve atipik etkenlere etkinliğinden dolayı 'solunum yolu kinolonu' olarak tercih edilen bir ajandır (69).

Eritromisinle beraber veya eritromisin olmaksızın parenteral seftriakson, sefuroksim tedavilerini levofloksasinle karşılaştıran çalışmada alınan cevap yönünden levofloksasin lehine sonuçlara ulaşılmıştır (66).

Nozokomiyal pnömonilerde akciğer dokusu ve balgamda yüksek konsantrasyona ulaşabilmeleri ve etkenlerin daha ziyade gram negatif basiller olmaları nedeniyle kullanılmaları önerilir (65). Çoğu mekanik ventilatöre bağlı ve nozokomiyal pnömoni tanılı hastada yapılan yüksek doz siprofloksasin ile imipenem karşılaştırmalı çalışmada, Enterobacteriaceae üyelerinin eradikasyonu yüksekken, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'un tedavi altında direnç geliştirmesine bağlı olarak balgamda ęersiste ettiği görölmüştür. Bu nedenle *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında kinolonlar tercih edildiğinde kullanılabilir maksimum doz kullanımı veya kombinasyon tedavileri tercih edilebilir (48).

Kistik fibrozisli hastalarda meydana gelen solunum yolu enfeksiyonlarında üreyen *P. aeruginosa*'ya karşı tedavide verilen siprofloksasin veya ofloksasinle alınan sonuçlar, antipseudomonal beta-laktam ve tobramisinle alınanlara benzer bulunmuştur.

Viral üst solunum yolu komplikasyonu olarak görülebilen akut pürölan sinüzitte, kronik bronşit alevlenmelerinde yer alan etken patojenler rol alır. Sinüzit kronikse veya dental enfeksiyonlarla ilgili ise etkenler arasında anaerob bakterilere de rastlanmaktadır. Siprofloksasin-sefuroksim aksetil, levofloksasin-amoksisilin klavulonat veya klaritromisin, gatifloksasin-klaritromisin, moksifloksasin-sefuroksim aksetil'in karşılaştırıldığı çalışmalarda yüksek cevap oranları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Akut maksiler sinüzitte gatifloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin kullanılabilir. Bu ajanların kinolon olmayan gruplara bir üstünlükleri yoktur fakat alternatif tedavi olabilirler (48,69).

2.5.9.7. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Kinolonların kemik dokusunda çok yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri nedeniyle gram negatif bakterilerin neden olduğu osteomyelitlerin tedavisinde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Oral kullanılabilirliği ve uzun süre kullanımda önemli yan etkilerinin ortaya çıkmaması bu ilaçların osteomyelitte tercih edilmesini sağlamıştır (65). Tedavinin en az 6 hafta, takibin de en az 6 ay olduğu kronik osteomyelit tedavisinde karşılaştırma yapılmamış çalışmalar mevcuttur. Oral siprofloksasin (750 mg günde 2 defa) ile gram negatif, *P. aeruginosa* ve *S.aureus* (MSSA) enfeksiyonlarında %75 lere varan oranlarda klinik şifa elde edilmiştir. Yetersiz debritleme, yabancı madde bulunması, *P. aeruginosa*, *S.aureus* ve *Serratia marcescens* 'te direnç gelişimi başarısızlık sebepleri olarak saptanmıştır (48).

Protez eklemlerin septik artrit tedavisinde, protezin çıkartılması, debritleme, uzun antibiyotik kullanımı ve protez reimplantasyonu standart tedaviyi oluşturur. *S. aureus*'a ve koagülaz negatif stafilokoklara bağlı prostetik eklem enfeksiyonları olan, ofloksasin + rifampin ile 6-9 ay standart tedavi ile izlenmiş hastalarda tedaviye cevap yüksek (%81-93) bulunmuştur (48,62).

N.gonorrhoeae ve *E.coli*'nin neden olduğu septik artritlerde kinolon tedavisine yanıt alınırken etkenin *S.aureus* ve *P. aeruginosa* olduğu enfeksiyonlarda başarısız olunmuştur (48).

2.5.9.8. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Sellülit ve piyodermada en yaygın etkenler streptokoklar ve *S.aureus* 'tur. Diyabet ve periferik damar hastalığı olanlarda, dekübit ülserlerinde, cerrahi yara enfeksiyonlarında ise etken olarak streptokok ve stafilokoklara, aerob gram negatif ve anaerob bakteriler de eklenebilmektedir. Bu hastaların bazı alt gruplarında kinolonlar tedavi için değerlendirilmiştir. Ofloksasin-sefalekssin, levofloksasin-siprofloksasin, gatifloksasin-levofloksasin, moksifloksasin-sefalekssin karşılaştırmalarında komplike olmayan deri enfeksiyonlarında benzer cevaplar alınmıştır. Diyabetiklerde daha sık görülen *P.aeruginosa*'da direnç gelişimi nedeniyle tedavilerde başarısızlıklar izlenmiştir (48). Kinolonlar; dekübit yaraları,

diyabetik ayak gibi komplike infeksiyonlarda anaeroplara ve *S.aureus*'a etkili diğerk antibiyotiklerle kombine uygulanabilirler (62).

2.5.9.9. Diğerk kullanımları

Birinci seçenek antitüberküloz ilaçlarına karşı direnç saptandığı durumlarda siprofloksasin, birinci seçenek ilaçlardan daha az etkin olmasına rağmen gerekli ve değerli olabilmektedir.

Enterik gram negatif basillerin neden olduğu bakteriyemilerde intravenöz siprofloksasin ve ofloksasin etkin bulunmuş fakat *P.aeruginosa* bakteriyemilerinde düşük dozlarda (200 mg günde 2 kez) kötü sonuçlar alınmıştır.

Nötropenik hastalarda oral verilen antibiyotik rejimleri içinde kendine yer bulan kinolonlar, düşük riskli hastalarda amoksisilin klavulonat ile birlikte kullanılmaktadır.

Proflaksi amacıyla tek başına levofloksasin verilen otolog kemik iliği transplant alıcılarında, kinolon dirençli viridans streptokok bakteriyemileri bildirilmiştir. Dolayısıyla proflaksinin uygulandığı hematoloji birimlerinde kinolon direnci riski nedeniyle nötropenik hastalarda ortaya çıkan ateşte kinolonlar tedavide kullanılmamalıdır.

Kinolonların, kan-beyin bariyerinden BOS'a geçişi değışkenlik göstermektedir. Meningeal inflamasyon varlığında BOS konsantrasyonları serum konsantrasyonunun siprofloksasinde %39 'una, ofloksasinde %90'ına, pefloksasinde %60'ına ulaşır. Gram negatif basillerin izole edildiği menenjitlerde kullanılmış ve başarılı olunmuştur.

Salmonella enterica serovar enteritidis'in neden olduğu beyin apsesi tedavisinde siprofloksasin başarılı olmuştur (48).

2.5.10. Kinolonların Yan Etkileri

Artan doz ve sürelerle yan etki oranları artmaktadır (48). Kinolonlarla tedavi sırasında en sık gastrointestinal yan etkiler görülmektedir (69). İştahsızlık, bulantı, kusma ve abdominal rahatsızlık şeklinde kendini gösteren yan etkiler %3-17 arasında değişmektedir. Antibiyotiğe bağlı ishal nadir görülmektedir çünkü çoğu kinolonun anaerop flora üzerinde etkisi yoktur. Serum transaminazlarında yükselme %1-3 arasında görülür fakat nadiren tedavi kesilmesini gerektirir (48).

İkinci sırada %0.9-11 oranla santral sinir sistemi ile ilişkili yan etkiler gelir (69). Baş ağrısı ve sersemlik hissini, uyku bozuklukları ve ruh halinde değişiklikler izler. Halüsinasyonlar, deliryum ve nöbet geçirme nadir görülür. Nöbetler, bazı vakalarda teofilin ve nonsteroid antiinflamatuvar kullanımıyla ilişkili olarak, kinolonların GABA'yı reseptörlerinden ayırma yeteneğini arttırmasına bağlanmıştır (48). Alerjik ve dermatolojik yan etkiler %0.4-2.2 olasılıkla ortaya çıkmaktadır (69). Bunların içerisinde en sık olarak da döküntüler ile karşılaşılır. Fototoksisite reaksiyonları çok görülmez fakat ultraviole A ışığına maruziyet sonrası yapılarındaki halid grubu nedeniyle lomefloksasin, fleroksasin, sparfloksasin ve klinafloksasin alan hastalarda daha sık görülür (48,66). İlaç ateşi, ürtiker, anjioödem, vaskülit, serum hastalığı benzeri sendrom ve anafloktoid reaksiyonlar sık görülmemektedir. Allerjik orjinli olduğu düşünülen akut interstisyel nefrit de sık olmamakla beraber görülebilir. Hayvan deneylerinde artropati ve eklemlerde noninflamatuvar efüzyon yaptığı gösterilmiştir (69). Bu nedenle 16-18 yaşından küçüklerde kinolon kullanımı kontrendikedir. Ancak kistik fibrozisli çocuklarda zorunlu olarak siprofloksasin kullanılmış ve bu yan etki görülmemiştir. Erişkin hastalarda norfloksasin, ofloksasin ve pefloksasin tedavileri sırasında tendon rüptürü ile giden tendinit olguları bildirilmiştir (62). Yaşlı ve kortikosteroid alan hastalarda bu açıdan risk en yüksektir (48).

Kinolonlar, potasyum kanallarını bloke edebilmekte ve sonucunda kardiyak dokuda repolarizasyon gecikmektedir. Bu da elektrokardiyogramda Q-T uzaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Q-T uzaması, 'torsades de pointes' gibi ventriküler aritmilere yatkınlığa sebep olabilmektedir (48). Grepafloksasin, sparfloksasin,

moksifloksasin, Q-T uzamasına yol açabilmektedir (69). Grepafloksasin, beklenmeyen kardiyak olaylara neden olduğundan piyasadan çekilmiştir. Gatifloksasin ve moksifloksasin kullanımıyla oluşmuş bir aritmi henüz bildirilmemiştir. Kinolonların, potasyum kanalını bloke eden amiodaron, sotalol gibi class III, potasyum ve sodyum kanallarını bloke eden kinidin ve prokainamid gibi class IA antiaritmiklerle veya Q-T aralığını uzatan diğer ajanlarla beraber verilmesinden kaçınılmalıdır. Kardiyomiyopati, bradikardi, hipokalemi ve hipomagnezemi varlığında da risk artmaktadır.

200 kadın üzerinde yapılmış prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında terapötik abortus oranında yükselmeye neden olan kinolonların, teratojenik risk yaratabileceği düşünülmüştür (48).

2.6. ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ

Antibiyotik kullanımı sonucu mikroorganizmaların direnç geliştirmesi antibiyotiklerin bulunuşu kadar eskidir. Her yeni antibiyotik kullanıma girdikten sonra kullanım süresi ve miktarı ile doğru orantılı bir şekilde bakterilerin direnç geliştirmesi değişmez bir kural halini almıştır.

Antibiyotik kullanımı sonucu duyarlı suşların ortadan kaldırılarak dirençli olanların seçilmesi, direncin gelişmesinin altındaki temel mekanizmayı açıklar. Bunun gerçekleşmesi için antibiyotik etkisine maruz kalan bakteri popülasyonu içinde dirençli suşların bulunması gerekir. Direnç genlerinin çoğunluğu antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması öncesinde doğada bulunurlar. Dolayısıyla antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonrasında dirençli suşlar kolayca seçilebilirler.

Çoğu enfeksiyon hastalığının antibiyotikle tedavi süresi konusunda yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle pek çok antibiyotiğin günümüzde gereksiz yere uzun kullanıldığı iddia edilmiştir. Bu görüşe göre semptomların sürmesi enfeksiyona değil inflamasyona bağlı olabilir ve antibiyotik kesilse de

kesilmese de kendiliğinden düzelebilir. Ancak arada geçen sürede gereksiz antibiyotik kullanılması direnç seleksiyonuna neden olabilir (70).

Bakteriyel direnç gelişimi sadece hastanede yatış süresini uzatmakla ve maliyeti arttırmakla kalmayıp, morbidite ve mortalite oranlarında da artışa nende olmaktadır (71). Florokinolon kullanımı ile gram negatif bakterilerin ve *S.aureus*'un kinolon duyarlılığının azalması arasında bir ilişki vardır (72). Bu nedenle doğru endikasyon, tedavi süresi ve doz seçimi florokinolon kullanımında önemlidir.

2.6.1. Kinolon Grubu Antibiyotiklerde Direnç Mekanizması

Kinolon duyarlı bakterilerde direnç gelişimi, özellikle uzun süreli tedaviler sırasında ortaya çıkabilen önemli bir sorundur (62). Kinolon dirençli *Enterobacteriaceae*'nin klinikte sorun olarak ortaya çıkması için kinolonların 10 yıllık bir süreyle kullanılmaları gerekmiştir (70).

Antibiyotik direnci, progresif ve çeşitli aşamaları içeren bir durumdur (70). Kinolonlara karşı duyarlı bakteride direnç gelişimi çoğu kez tek basamaklı spontan mutasyonla olmaktadır. Bu şekilde mutasyon sıklığı nalidiksik asitte yeni türevlere göre daha fazladır. Yeni türevlere karşı mutasyon sıklığının az olması, çok duyarlı bakterilerde MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) düzeyinde birkaç dilüsyon artışla sonlanmakta ve antibiyogramlarda hala duyarlı sonuçlar vermektedir (62).

Kinolon dirençli *E. coli*'de direncin klinik açıdan anlamlı hale gelebilmesi için bir dizi ardışık mutasyona ihtiyaç vardır. Bu nedenle antibiyotiğin MİK'ndaki artış gelecekteki direncin kötü habercisi olarak algılanmalıdır (70). Üçüncü ve dördüncü kuşak yeni florokinolonlarda direnç gelişimi için en az iki basamak mutasyonu gerektiğinden direnç gelişiminin daha az olduğu öne sürülmektedir (65).

Kinolonlara karşı direnç;

1) İlaç hedefinde değişiklik

2) Hücrede ilaç birikiminin azalması

- Membran permeabilitesinde azalma
- Aktif pompalama ile antibiyotiğin hücre dışına atılması

3) Plazmid aracılı direnç aktarımı şekillerinde gelişebilmektedir (61,73,74).

2.6.1.1. Bakteriyel topoizomeraz mutasyonları

Kinolonlar, DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün görev yapmasını enzim-DNA komplekslerine bağlanarak ve böylece de replikasyonu durdurarak engellerler. DNA giraz ve topoizomeraz IV'ü kodlayan genlerdeki mutasyonlar bu enzimlerin bir veya daha fazla alt ünitesinin yapısını değiştirir ve kinolonların bağlanmasını engeller. Bu da DNA replikasyonunu inhibe etmede kinolon etkinliğini düşürür ve bakteriyel MİK'te artışa neden olur (49,72).

Basamaklı olarak giderek artan direnç, duyarlı hedef enzimdeki birinci mutasyon ile gyr A (Ala 67-Gln 106) veya gyr B (Asp 426-Lys 447), par C veya par E genlerinde (*S.aureus*'ta grl A ve grl B) sırayla mutasyon olmasıyla meydana gelmektedir (48,75,76). Birinci basamak mutantın duyarlılık düzeyi genellikle ikincil hedef enzimin intrinsik duyarlılık düzeyi ile saptanmaktadır. İkincil hedefte meydana gelen ikinci bir gen mutasyonu, direnci birincil hedef enzim mutanı tarafından belirlenen düzeye kadar arttırmaktadır. Verilen bir kinolona karşı DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün duyarlılıklarının benzerliği aynı değere yaklaşmakta ise iki mutasyonla oluşan direnç için gereken ilaç konsantrasyonu düşecektir (48,72). Gram pozitif ve negatif bakterilerde en yüksek dirence sahip klinik suşlarda, hem gyr A hem par C'de bir veya daha fazla mutasyon bulunmuştur. *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori*, *Treponema pallidum*'u da içine alan bazı türlerde topoizomeraz IV yoktur ve bu nedenle işlevlerini giraz gerçekleştirir. İkincil hedefin olmaması nedeniyle giraz'da direnç mutasyonlarının etkisi sınırlanmaz ve hedef direnci çok daha çabuk oluşabilir (48).

Kinolonların hedefi olan enzimdeki değişim ile enzim-DNA kompleksinin ilaca affinitesi azalmaktadır (78). Bugüne kadar incelenen gram negatif bakterilerde yüksek düzeyde kinolon direncinin daha çok gyrA genindeki değişikliklere bağlı olduğu saptanmıştır. Sadece gyr B ‘deki mutasyonlara bağlı direnç düşük düzeydedir (35,65,77,78). Birçok gram pozitif bakteride ise esas hedef topoizomeraz IV’ün ParC alt birimidir, DNA giraz ikincil hedeftir (35,77,78). Kinolonlara karşı basamak tarzında gelişen direnç, önce birincil sonra ikincil hedefteki mutasyonlara bağlıdır. Birincil ve ikincil hedeflerdeki ikinci ve üçüncü mutasyonlar dirençte artışa yol açmaktadır (77,78). Antibiyotik içeren agara bakterilerin ekilmesi ile laboratuarda dirençli kromozomal mutantlar seçilebilmektedir. Spontan mutantların oluşma sıklığı, seçilen antibiyotik ve o antibiyotiğin konsantrasyonu ile değişmektedir. Yeni florokinolonlarla seçilen gram negatif bakteriler için sıklık, 10^{-6} dan $< 10^{-10}$ ’a kadar olabilmektedir. Bu da MİK değerinin, 2 katı ile 16-32 katına kadarki aralıkta uzanması demektir. Nalidiksik asit kullanıldığında mutantlar daha sık tespit edilmiştir. Çünkü tek mutasyonlar, siprofloksasin ve diğer florokinolonlara göre dirençte daha yüksek düzeyde artışa (8 kata->30 kat) neden olmaktadır. Bu fark 2. Hedef enzim ile olan etkileşimden kaynaklanmaktadır. Örneğin DNA giraz’ın alt ünitelerinden gyr A’daki mutasyon, topoizomeraz IV’e karşı etkinliği düşük olan nalidiksik asit MİK’inde 30 kat artışa neden olmaktadır. Bu nedenle ikinci hedef enzim ile olan kinolon etkileşimi, birinci hedef enzimdeki mutasyona bağlı olarak direnç artışına bir üst sınır çizilmesine neden olur. Her iki hedef enzime karşı benzer etkinliğe sahip kinolonlar için, birinci basamak mutantların seçim sıklığı daha düşük olabilmektedir, çünkü tek hedef mutasyonları dirençte artışa neden olmamaktadır. Bu nedenle bu tür kinolonlar için her iki hedef enzimi de içeren çok sayıda mutasyonun etkisinden kaynaklanan yüksek düzeyde dirence sahip mutant seçimi söz konusudur (48).

Bazı çalışmalar florokinolonların öncelikli hedeflerine karşı aktivitelerinin belirlenmesi için MİK çalışmasını öneriyorlar. Örneğin *E.coli*’de norfloksasine en duyarlı enzim DNA giraz enzimidir ki bu enzim topoizomeraz 4’e göre norfloksasine 18 kat duyarlı bulunmuştur. *S.aureus*’ta ise norfloksasine en duyarlı enzim topoizomeraz 4’tür ve bu enzim de DNA giraza göre 2.5 kat daha duyarlıdır. Buna göre gram negatif bakterilerde ana hedefin DNA giraz iken gram pozitif bakterilerde

topoizomeraz 4 olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak son veriler bu etkilerin florokinolon bağlı olduğunu göstermektedir (4).

2.6.1.2. Membran geçirgenliği ve effluks pompaları

Kinolonlar gram negatif bakterilere dış membrandaki porinlerden difüze olarak girmektedir (77,78). Bakteri hücre membranından geçiş tam olarak tanımlanmamıştır, fakat hidrofilik yapıdakiler porin kanalları yoluyla difüze olur (48). Kinolonlar, hücre membranından geçiş hedefleri olan topoizomerazlara ulaşmak zorundadır (72). Mutasyonlar bakterilerin iç ve dış membran proteinlerinde de meydana gelir. Kromozomal mutasyonlar sonucu dış membran porinlerinde oluşan değişimler veya sayılarının azalması sonucunda, kinolonlara karşı direnç oluşmaktadır (77,78). Hangi hücre membranından ne kadar geçtikleri, bakteri türüne göre değişir. *P. aeruginosa*'yı da içine almak üzere belli gram negatif bakterilerin dış membranları florokinolonların alımını sınırlar. Dış membran kanallarının (porin) ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler gram negatif bakterilerde ajanları geçiş yeteneğini sınırlandırabilir (49). Geçirgenliğin intrinsik olmaması, porin ekspresyonunda değişiklikler ve effluks mekanizmalarının kombinasyonu direnç içinde yer alır.

2.6.1.3. Direnç kazanılması

Nokta mutasyonların sebep olduğu kromozomal aracılıklı değişiklikler kinolon direncinin en büyük sebebidir. Plazmid aracılıklı mekanizmalar da bildirilmiştir. Son zamanlarda, *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli*'nin klinik izolatlarında plazmid aracılıklı kinolon direnci tanımlanmıştır. Uzun zamandır olmadığı düşünülen plazmid aracılıklı kinolon direnci ilk defa Alabama'da çoklu ilaç dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatında tanımlandı ve doğrulandı. Laboratuvarında bu bakterilerden beta laktamlara dirençli *E.coli*'ye plazmidler konjugasyonla transfer edilirken, beklenmedik bir şekilde alıcı bakterilerin kinolonlara karşı düşük düzeyde direnç kazandıkları görülmüştür. Kinolon direncinden sorumlu olup plazmidce kodlanan gen olan qnr, diğer direnç genlerinin de bulunduğu clas I integron üzerindedir, böylece plazmidle birlikte çoklu ilaç direnci de aktarılır. Qnr geni, DNA giraz ve topoizomeraz IV'Ü kinolonun etkisinden

koruma yeteneğine sahip bir pentapeptid kodlar (48). Direncin çeşitli seviyelerde gelişimine neden olan spontan mutasyonların 1.000.000-10.000.000.000 hücre bölünmesinde bir sıklıkta olduğu düşünülmektedir. gyr A, gyr B, parC ve parE genlerindeki mutasyonların farklı türdeki bakterilerin MİK'leri üzerinde farklı etkileri vardır. Direnç kazandıran mutasyonlar tipik olarak basamaklı oluşur.

Spontan mutasyonlar, kinolonlara duyarlılığı azalmış küçük mutant bir populasyon yaratmaktadır. Kinolona orta derecede konsantrasyonda maruziyet durumunda duyarlı suşlar inhibe olur ve bir basamak dirençli mutantın üremesine izin verir. İkinci mutasyonlar, birinci basamak mutantlarda MİK'i daha da arttırır. Bu süreç devam edebilir ve geçirgenlikte azalma ya da effluks gibi diğer mekanizmaları güçlendirebilir (49,72).

Çoklu mutasyona uğrayan bakterilerde florokinolon direnci giderek artmaktadır, bunlarda direnç gelişimi sadece moleküler yöntemlerle tahmin edilememektedir çünkü diğer epidemiyolojik faktörler de rol oynamaktadır (72).

Düşük düzey direnç, orta aralıktaki MİK'lerle tek mutasyonla kazanılabilir. Yüksek düzey direnç yayınlanmış sınır değerlerin yukarısındaki MİK'lerle tipik olarak çoklu direnç mekanizmalarının kazanılmasıyla görülür. Kombine direnç mekanizmalarının pek çok örneği vardır. Effluks pompası ve DNA giraz'ı içine alan farklı iki segmentini içine alan eş zamanlı mutasyonlar artmış MİK'e neden olabilmektedir (49).

2.6.2. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Karşı Bakterilere Spesifik Direnç

2.6.2.1. *Escherichia coli*

Kinolon direncine neden olan DNA giraz A alt ünitesindeki değişiklikler çok sayıda laboratuvar ve klinik *E.coli* izolatında tanımlanmıştır. DNA giraz B proteinindeki tek aminoasit değişiklikleri, nalidiksik asit ve florokinolonlara karşı daha düşük düzeyde dirence neden olmaktadır. Aynı şekilde parE genindeki direnç mutasyonlarına da daha az oranda rastlanılmaktadır (48,49).

E.coli'de kinolon direncine yol açan en önemli mutasyon gyr A geninde olur, başlıca amino asitler Ser 83-Leu ve Asp87-Asn (bu pozisyonda Val, Tyr, Gly gibi birkaç aminoasitte de daha az sıklıkta görülmek üzere değişiklik olabilir).par C geninde Ser 80-Arg (Ile'de bulunabilir) ve Glu 84-Val (Gly'de olabilir) (4).

Nakamura ve arkadaşları gyr B genindeki mutasyonların da kinolon direncine katkıda bulunduğunu bulmuşlar (79).

Yoshida ve arkadaşları gyr B genindeki mutasyonların 2 şekilde mümkün olabileceğini bulmuşlar Asp 426 – Asn (yüksek seviyede kinolon direnci ile ilişkili) ve Lys 447-Glu(florokinolonlara aşırı duyarlı ancak nalidiksik asit direnci ile ilişkili) (80).

E.coli ve diğer enterobacteriaceae ailesinde QRDR içindeki gyrA genindeki bir mutasyon çok düşük seviyede siprofloksasin direnci (0.25 µg/ml) ile ilişkilidir. Par C genindeki 2. Kazanılmış mutasyon orta seviyede iprofloksasin direnci (1-4 µg/ml) ile ilişkilidir.3. mutasyon gyr A'da 2. Mutasyon şeklindeyse yüksek seviyede siprofloksasin direnci (8-64 µg/ml) ile ilişkilidir. 4. Aminoasit yer değişikliği ki bu par C de 2. Mutasyon şeklindeyse en yüksek seviyede direnç (128 µg/ml) gelişir (4).

Çeşitli bileşikler üzerinde etkili olan multipl antibiyotik direnç (mar) genleri, kinolonların etkinliğini, porin ve effluks pompalarının ekspresyonunu değiştirerek azaltmaktadır. *E.coli*'de azalmış porin kanallarına sebep olan Mar mutantlarının direnci, Tol C dış memran proteinine bağlı olan ve kinolonları bakteri dışına taşıyan AcrAB effluks pompasına bağlıdır. AcrAB'nin fazla ekspresyonu klinik izolatlardaki kinolon direnci ile ilişkilidir (48,49).

Her ne kadar *E.coli*'de en iyi biline effluks pompaları AcrAB/ Tol C ise de florokinolonların MİK değerinin artmasına katkıda bulunan diğer effluks pompaları da vardır. Yang ve arkadaşlarının çalışmasında AcrAB, MdfA veya NorE (diğer adı YdhE) effluks pompalarının herhangi birinin aşırı üretilmesiyle florokinolon direncinde 3-6 kat artış gösterilmiştir. Ayrıca siprofloksasin direncinde AcrAB-MdfA'nın eş zamanlı aşırı üretimi ile 8 kat, AcrAB- NorE ile de 7 kat direnç artışı ile sinerjik etki olduğu gözlenmiştir (4).

Direnç, tek başına mar ekspresyonuyla görülebileceği gibi tip II topoizomeraz mutasyonlarıyla kombine de görülebilir. AcrAB'nin aşırı ekspresyonu ve topoizomeraz mutasyonları, çok yükselmiş MİK 'lere yol açabilir ve bu da klinik önemi olan direnç anlamına gelmektedir (49). Bu tip direncin özelliği direncin sadece kinolonlara karşı değil, aynı zamanda diğer grup antibiyotiklere karşı da oluşmasıdır (48,49,77,65). Tetrasiklin, kloramfenikol ve bazı beta laktamlara karşı da düşük düzeyde dirence neden olmalarından dolayı bu effluks pompalarına çoklu ilaca dirençli (ÇİD) denmektedir (48,49).

Bu tip dirençte porinlerdeki azalma ile birlikte enerji gerektiren pompa sistemlerinin gerekli olduğu anlaşılmıştır. *E.coli*'deki nfxB, cfxB, norB ve norC mutasyonları, kinolonlara, tetrasiklin, kloramfenikol ve bazı beta laktamlara direnç oluşturmaktadır (27). nfxB geni, ompF olarak adlandırılan dış membran proteinini kodlar ve kinolon girişini azaltır. Süperoksit strese karşı bakteriyel adaptasyon içinde yer alan düzenleyici sistemin genleri sox RS'dir.

E. coli'deki klinik kinolon direncinin %15'inin spesifik mar veya sox RS düzenleyici genleri tarafından oluşturulduğu tahmin edilmektedir (49).

2.6.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

DNA giraz mutasyonları sorumlu tutulan en önemli mekanizmadır. Birinci mutasyon basamağında meydana gelen gyr A değişiklikleriyle *Pseudomonas aeruginosa*'da DNA giraz, kinolonların primer hedefi olarak nitelendirilir. Par C'deki mutasyonlar, aynı anda ikili gyr A mutasyonlu izolatlardaki kinolon direncini arttırır. Bu bakteride ilaç difüzyonunu intrinsik sınırlayan bir membran bulunur. Bu bariyerin yanı sıra gen ilişkili mekanizmalar da devreye girer (49).

Pseudomonas aeruginosa'da dış membran proteinlerinin ekspresyonunu etkileyen genlerde dirence neden olan mutasyonlar tanımlanmıştır. Burada direnç tek başına difüzyonun azalması ile açıklanamaz. Azalmış ilaç birikimi bazı mutantlarda enerji bağımlıdır ve proton kaynaklı gücü ortadan kaldıran ajanlarla durdurulabilir. *Pseudomonas aeruginosa*'da iç membrandaki periplazmayı boylu boyunca geçen membran füzyon proteini, effluz pompası ve buna bağlı dış membran proteini

kodlayan 3 genle ilişkili mutasyonlar dirence neden olur. Örneğin MexAB-OprM; bir membran füzyon proteininin olan Mex A, iç membran effluks pompası olan Mex B ve dış membran proteini olan Opr M'den oluşur. Kinolon dirençli *Pseudomonas aeruginosa* klinik izolatlarında, gyr A mutasyonları sonucu bir veya daha fazla pompa kompleksinin ekspresyonu artmaktadır. Bu ekspresyon artışının sebebi ekspresyonu düzenleyen spesifik regülatörlerdeki mutasyonlar olmaktadır (48,49).

Pseudomonas aeruginosa'daki MexAB-OprM pompa kompleksi normal eksprese edilirken, farklı kinolonları kullanılmasıyla MexCD-OprJ veya MexEF-OprN pompa komplekslerini aşırı ekprese eden mutantlar ortaya çıkabilir. Hücreden seçici kinolonu atmak için pompa aşırı eksprese edilir (48,49,72).

Pseudomonas aeruginosa'da bulunan pompa sistemleri 3 operon ile ilişkilidir. MexAB-OprM'nin aşırı ifade edildiği nalB mutantları florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler ve az oranda da meropenem'e direnç oluşturur (27).

nfxB mutantları (MexCD-OprJ) florokinolonlara, eritromisin ve trimetoprime dirençli, ancak bazı beta laktamlar ve aminoglikozidlere aşırı duyarlıdır. nfxC mutantları ise MexEF-OprN'yi aşırı sentezlerler ve florokinolonlar, kloramfenikol, trimetoprim ve imipeneme direnç oluşturur (27,81). Farklı kinolonların kullanımı ile birlikte, kinolonlar dışında bazı antibiyotiklerin kullanımı da farklı mutantların seleksiyonuna yol açmaktadır (78).

Enfeksiyon boyunca da fizyolojik olarak pompaların aşırı ekspresyonu söz konusu olup, laboratuvar koşullarında in vitro olarak duyarlılık testlerine yansımaz. *Pseudomonas aeruginosa* için kinolonlarla ya da diğer antimikrobiklerle kombine etme fikriyle bilinen pompaları inhibe eden bileşikler tanımlanmıştır. Böylece hem pompaları aşırı ekspresyonuna bağlı direncin düşürülmesi hem de bakterideki etkinliğin artırılması amaçlanmıştır. Henüz klinik kullanımda olan pompa inhibitörü mevcut değildir (48).

2.6.2.3. *Haemophilus influenzae*

E.coli ve *Pseudomonas aeruginosa*'da olduğu gibi, DNA giraz kinolonların primer hedefidir. Gyr A'daki değişiklikler klinik direnç neden olabilmektedir. Gyr A mutasyonu oluştuktan sonra topoizomeraz IV par C genindeki ikinci bir mutasyon, daha yüksek MİK'lere yol açabilir (49).

2.6.2.4. Gram pozitif bakteriler

S.aureus'ta, DNA giraz'ın gyr A'sı ve topoizomeraz IV'ün grl A'sı mutasyon bölgeleridir. Gyr B mutantları sık izole edilmemektedir ve direnç üzerine anlamlı etkileri nadiren ilişkilendirilmiştir. Grl B'deki mutasyonlar da izole edilmiş fakat grl A geni kadar anlaşılammıştır. *S.pneumoniae*'da florokinolonların primer hedefleri olarak topoizomeraz IV, DNA giraz veya her ikisinin kombinasyonu sorumlu tutulmaktadır (49). Bir dış membranı bulunmayan gram pozitif bakterilerde de düşük düzeyde kinolon direncine neden olan endojen effluks pompalarının aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. *S. aureus*'ta nor A geninin kodladığı NorA pompasının, *S.pneumoniae*'da ise PmrA pompasının aşırı ekspresyonu kinolon duyarlılığının azalmasında rol oynarlar (48).

2.6.3. Bakterilerin Ajana Spesifik Mutasyon Seçimi

Farklı kinolonların belli mutasyonların seçimindeki yetenekleri, artan oranda bildirilmektedir. İn vitro deneyler, bazı kinolonların mutasyonları diğerlerinden daha sık olarak seçilebileceklerini düşündürmektedir. Bu çalışmaların sonuçları, hedef bakterinin spesifik mutasyonlarıyla değişmektedir bu yüzden genelleme yapmak zordur. Bakteri türünden bağımsız olarak hem DNA giraz hem topoizomeraz IV, tüm kinolonlar için hedef olarak görülmektedir. Tek bir bakteriyel türün direnç mekanizmaları, farklı kinolonlara maruziyet ile farklı sıralamalarda meydana gelebilir. Bu uyumsuzluk primer olarak *S.pneumoniae* ile bildirilmiştir (49). *S.pneumoniae*'nın siprofloksasine maruz kalması, topoizomeraz IV mutantının gelişimiyle sonuçlanırken (tablo 3), sparfloksasine maruziyet, DNA giraz mutanı ile sonuçlanır. DNA giraz'a afinitesi olan kinolonlar, bu enzimde spontan bir mutasyon meydana geldiğinde daha az etkili olur. İlaçları etkili olması, topoizomeraz IV'e

karşı aktivitelerine bağlı hale gelir. Topoizomeraz IV aktivitesi de düşük ise mutant suş inhiye olmaz ve üremeye devam edip daha da fazla mutasyon kazanabilir. DNA giraz ve topoizomeraz IV'e karşı eşit aktiviteli bir kinolona, direnç ancak eş zamanlı meydana gelen 2 mutasyon ile mümkün olabilir. Spontan tek mutasyonların 100.000.000 hücre bölünmesinde bir olduğu varsayıldığında eş zamanlı olarak 2'li mutasyonların 100.000.000 x 100.000.000 hücre bölünmesinde bir sıklıkta oluşacağı gerçeği böylesi bir kinolona direncin gelişimini çok nadir bir olay haline getirir (49).

Tablo 3. Kinolonların *S.pneumoniae*'daki primer hedefleri (49)

KİNOLON	TOPOİZOMERAZ
Levofloksasin	Topoizomeraz IV
Moksifloksasin	DNA giraz
Gatifloksasin	DNA giraz
Gemifloksasin	Topoizomeraz IV DNA giraz
Sitafloksain	Topoizomeraz IV DNA giraz

Kinolonlar, effluks mekanizmalarına karşı duyarlılıkları konusunda da farklılık gösterebilir. *S aureus*'un Nor A effluks pompası klasik bir örnektir. Nor A spesifik moleküler konfigürasyonlu kinolonları taşıyarak ajana bağlı olarak MİK'i farklı düzeylere yükseltir (49).

2.6.4. Kinolonlarda Direnç Mekanizmalarının Klinik Anlamı

Kinolon konsantrasyonları, MİK'in 8-10 kat üstünde olduğunda dirençli mutantlar azaltılabilir. Bu konsantrasyonlarda mutant subpopulasyonlar bile genel olarak öldürülmektedir. Maksimum doz, özellikle başlangıçta yüksek MİK'li bakterilere karşı direnci azaltmada önemlidir. Bunun yanında kinolon konsantrasyonlarını sınırlayabilecek ilaç etkileşimlerinden kaçınmak zordur (49).

Florokinolonların bakteriyostatik olmasındansa hızlı bakterisidal etkilerinin olması hızlı ve tam eradikasyonla direnç gelişimini sınırlayabilir diye düşünölmekte ve bu durumun direnci en aza indirmede bir avantaj olması umulmaktadır (66).

DNA giraz ve topoizomerez IV 'ü eşit inhibe eden kinolonların geliştirilmesi önemlidir. Çünkü dirençli mutantları ortadan kaldırmasa da üremelerini sınırlandıracaktır.

Kinolonların spesifik gen mutasyonlarını seçme yeteneği, bazı dirençli suşların alternatif kinolonlara duyarlı kalmalarına izin verir.

Effluks pompaları kinolonlarca seçilebilir ve kinolon dışı antimikrobilyallere de direnç kazanılmasına sebep olabilir.

Kinolonların özellikle çiftlik hayvanlarında kullanımı selektif direnç baskısına neden olmaktadır. Veterinerlerce kinolon kullanımının azaltılması da uygun olmayan kinolon reçetele davranışının önüne geçilmesi gibi direnç sıklığını azaltacaktır. Florokinolonların uygun endikasyon, doz, süre ve kombinasyon şeklinde kullanımı selektif baskıyı sınırlayacaktır. Antibiyotik kullanımının sınırlanması rotasyonlu şekilde antibiyotik kullanımı, pnömokok aşısının kullanımı, gereksiz kateter kullanımından kaçınılması, tüm enfeksiyon bölgelerinden kültür alınması, antibiyogram sonuçlarının takibi, enfeksiyonların kaynağında izolasyonu ve el yıkama direnç gelişim ve yayılımını en aza indirmek için gereken uygulamalardır (66).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine ayaktan başvurup 7-10 gün süresince kinolon grubu antibiyotik başlama endikasyonu konan 94 hasta ve Üroloji polikliniğine alt üriner sistem semptomları ile başvurup prostat biyopsisi yapılan ve profilaksi amacı ile kinolon grubu antibiyotik başlanan 54 hasta alındı. Ayrıca kinolonların artropati ve eklemlerde noninflamatuvar efüzyon yan etkileri olması nedeniyle 16-18 yaşından küçük çocuklarda kullanımı uygun bulunmadığından ≤ 16 yaş aralığında 100 çocuğun dışkı örnekleri kontrol grubu olarak alındı. Kinolon direnç yayılımının gıda ilişkisini değerlendirebilmek amacıyla Sincan Et Balık Kurumu Tavuk Kombinasyonundan 100 tavuğun dışkı örnekleri alındı.

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğinde çalışmaya alınan 25, üroloji polikliniğinde çalışmaya alınan 7 hasta uygun örnek getiremediğinden çalışma dışı bırakıldı. Her iki poliklinikten çalışmaya dahil edilen toplam 116 hastadan kinolon tedavisi başlama endikasyonu konulduğu günden itibaren (0. Gün), kinolon kullandığı 7-10 gün süresince hergün rektal sürüntü örneği alındı. Tüm hastalardan çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü olup olmaması, kinolon kullanımının olup olmaması veya başka bir antibiyotik kullanımının mevcudiyeti ve süresine ilişkin bilgiler standart bir anket formu aracılığı ile hastalardan sözel olarak öğrenildi.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine ayaktan başvuran ve herhangi bir nedenle dışkı örnekleri istenmiş olan çocuklardan Merkez laboratuvara bu örnekler verilmeden önce aileleri ile görüşülerek demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü olup olmaması, kinolon kullanımının olup olmaması

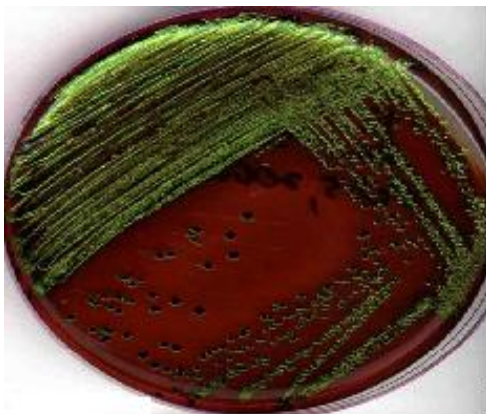
veya başka bir antibiyotik kullanımının mevcudiyeti ve süresine ilişkin bilgiler standart bir anket formu aracılığı ile sözel olarak öğrenildi.

Sincan Et Balık Kurumu Tavuk Kombinasyonu sorumlu Veteriner Hekim eşliğinde tavuk kesimhanesine gidilerek dekapitasyon sonrası fekal sürüntü örnekleri alındı.

Tez çalışmamızın bakteriyolojik incelemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

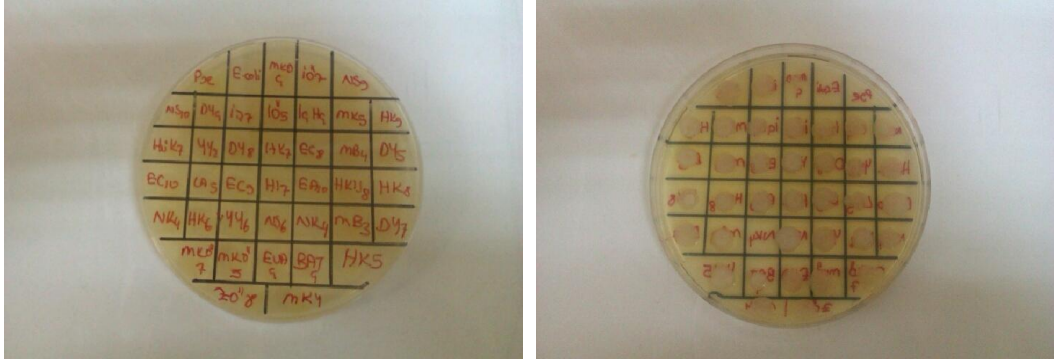
CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine göre *E.coli* MİK ≥ 4 mg/L olduğunda Siprofloksasin dirençli, MİK ≤ 1 mg/L olduğundaysa duyarlı kabul edilmektedir. Buna uygun olarak tarama besiyerleri 1 mg/L ve 4 mg/L siprofloksasin içeren 2 ayrı EMB agar olarak hazırlandı.

Toplanan tüm fekal örnekler taşıma besiyerinde +4 °C'de saklanarak en fazla 12 saat içerisinde işleme alındı. Öncelikle 1 mg/L ve 4 mg/L siprofloksasin içeren 2 ayrı EMB agara(tarama besiyeri) ekimleri yapıldı. Plaklar 24 saat 37 °C'de aerob koşullarda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda menekşe renkli ve yansıyan ışıkla yeşilimsi, metalik parlak röfle veren koloniler *E. coli* kabul edildi. *E. coli* izolatları agar dilüsyon testi ile Minimum İnhibitör konsantrasyonları (MİK) tayin edilmek üzere yatık agara çekilerek çalışma zamanına kadar -20° C'de saklandı.



Şekil 5. EMB agarda *E. coli*'nin yansıyan ışıkla yeşilimsi, metalik parlak röfle veren kolonileri

Agar dilüsyon yöntemiyle MİK tayini çalışmasından 1 gün önce bakteriler kanlı agara pasajlandı. Yüz on altı hastaya ait toplam 470 bakteri, çocuk ve tavuk fekal örneklerinden de toplam 200 bakterinin MİK tayinleri European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile çalışıldı. Müller Hinton agar plakları siprofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin için konsantrasyonları 0.125 mg/L'den başlamak üzere birer dilüsyon arttırılarak 32 mg/L'ye ulaşacak şekilde hazırlandı. Agar dilüsyon yönteminde mikroorganizmanın görünür üremesini inhibe eden en düşük konsantrasyon MİK olarak kabul edildi.



Şekil 6. Agar dilüsyon ile MİK tayini

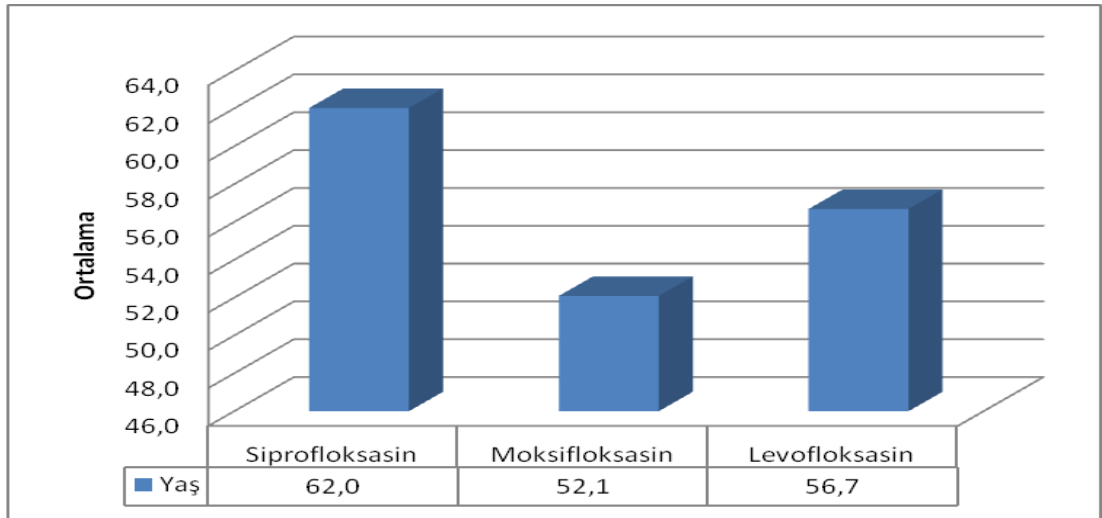
Çalışmada kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

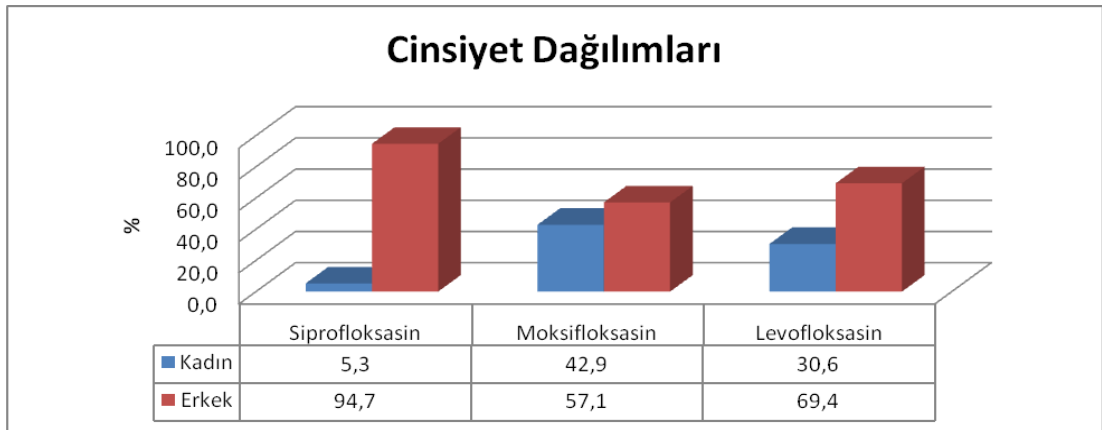
Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 15 paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin normallik testlerinden sonra iki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla gruplu karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplu karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret testi, değişkenler arasındaki ilişkilere ise ki-kare bağımlılık testleri ile bakılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği ve Üroloji polikliniklerine ayaktan başvurup 7-10 gün süresince kinolon grubu antibiyotik başlama endikasyonu konan toplam 116 hastanın fekal örneği değerlendirmeye alındı. Hastaların 85'i (%73.3) erkek, 31'i (%26.7) kadın ve ortalama yaş dağılımı siprofloksasin kullananlarda 62, moksifloksasin kullananlarda 52.1, levofloksasin kullananlarda 56.7 idi. Grafik1 ve Grafik 2'de kinolon gruplarına göre ortalama yaş ve cinsiyet dağılımları gösterilmektedir.



Grafik 1. Ortalama yaş dağılımı



Grafik 2. Ortalama cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların kinolon başlanma endikasyonlarına bakıldığında siprofloksasin tedavisi başlanan grupta en sık prostat biyopsi proflaksisi 32(%84.2), moksifloksasin tedavisi başlanan grupta en sık ASYE n=38 (%90.5), levofloksasin tedavisi başlanan grupta ise en sık ASYE n=16(%44.4) ve prostat biyopsi proflaksisi n=15(%41.7) nedenleri görülmektedir.

Prostat biyopsi proflaksisi ve alt üriner sistem şikayetlerine göre siprofloksasin tedavisi başlanan grupta hastaların 19'una (%50) sadece siprofloksasin verilirken, 19'una da (%50) siprofloksasin ve gentamisin kombinasyon tedavisi verilmiştir. Levofloksasin tedavisi başlanan grupta ise sadece bir hastada (%2.8) levofloksasin ve beta laktam kombinasyon tedavisi verilmiştir.

Son altı ayda hastaneye yatış öyküsüne bakıldığında siprofloksasin kullanan grupta 9 hastada (%23.7) hastanede yatış öyküsü mevcutken, 1 hasta (%2.6) sağlık çalışanıdır. Moksifloksasin kullanan grupta 14 hastada (%33.3) hastanede yatış öyküsü mevcutken, 2 hasta (%4.8) sağlık çalışanı ve 3 hasta (%7.1) refakatçidir. Levofloksasin kullanan grupta ise 12 hastada (%33.3) hastanede yatış öyküsü mevcuttur ve 1 hasta (%2.8) sağlık çalışanıdır. Son 6 ayda hastaneye yatış durumunun fekal florada kinolon dirençli *E.coli* gelişimi üzerine etkisine istatistiksel olarak bakıldığında; son 6 ayda hastaneye yatış durumu ile bazal dışkı taramaları (0. gün üreme durumu) arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı görülmemekle beraber, son 6 ayda hastaneye yatanlarda üreme olma oranı (%35,7) hastaneye yatmayanlara göre daha yüksektir.

Son 6 ayda kinolon kullanımı; siprofloksasin tedavisi başlanan grupta 23 hastada (%60.5) mevcuttur. Bu hastaların da 11'i (%28.9) siprofloksasin, 10'u (%26.3) levofloksasin, 2'si (%5.3) siprofloksasin ve levofloksasin tedavilerini kullanmıştır. Moksifloksasin tedavisi başlanan grupta toplam 11 hastada (%26.2) kinolon kullanım öyküsü mevcuttur. Bu hastaların da 5'i (%11.9) siprofloksasin, 4'ü (%9.5) levofloksasin, 1'i (%2.4) moksifloksasin ve 1'i de (%2.4) moksifloksasin ve levofloksasin tedavilerini kullanmıştır. Levofloksasin tedavisi başlanan grupta ise toplam 25 hastada (%69.4) kinolon kullanım öyküsü mevcuttur. Bu hastaların 11'inde (%30.6) siprofloksasin, 6'sında (%16.7) levofloksasin ve 2'sinde (%5.6)

moksifloksasin kullanımı mevcutken 3'ü (%8.3) siprofloksasin ve levofloksasin, 2'si (%5.6) siprofloksasin ve moksifloksasin tedavilerini kullanmıştır. Son 6 ayda kinolon kullanımının fekal florada kinolon dirençli *E.coli* gelişimi üzerine etkisine istatistiksel olarak bakıldığında; son 6 ayda kinolon kullanımı ile bazal dışkı taramaları (0. gün üreme durumu) arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir ($p<0,05$). Son 6 ayda kinolon kullananlarda tarama kültürlerinde sıfırıncı günde üreme olma oranı %42,4 olup, bu oran son 6 ayda kinolon kullanım öyküsü olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir.

Siprofloksasin tedavisi başlanan grupta 10 hastada (%26.3), moksifloksasin tedavisi başlanan grupta 21 hastada (%50) ve levofloksasin tedavisi başlanan grupta 16 hastada (%44.4) son 6 ayda kinolon dışı antibiyotik kullanım öyküsü bulunmaktadır. Kinolon dışı antibiyotik kullananların dağılımına bakıldığında siprofloksasin grubunda 10 hastada (%26.3) beta laktam, moksifloksasin grubunda 11 hastada (%26.2) beta laktam ve 8 hastada (%19) beta laktam-makrolid kombinasyonu, levofloksasin grubunda ise 6 hastada (%16.7) beta laktam, 8 hastada ise (%22.2) beta laktam-makrolid kombinasyonu kullanımları mevcuttur.

Son 6 ay içerisinde kinolon dışı antibiyotik kullanımının kinolon direnç gelişimi üzerinde etkisi olup olmadığına istatistiksel olarak bakıldığında; siprofloksasin grubunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, son 6 ayda kinolon dışı antibiyotik kullananlarda 0. günde tarama kültürlerinde üreme olma oranı (%50), antibiyotik kullanmayanlara göre daha yüksektir. Moksifloksasin ve levofloksasin tedavisi başlanan gruplarda da kinolon dışı antibiyotik kullanımı ile 0. gün üreme durumu arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4. Kinolon direnci ile Son 6 Ayda Hastaneye Yatış, Kinolon Kullanımı ve Kinolon dışı antibiyotik Kullanımı Arasındaki İlişki

		0.GÜN						Kikare Test	
		Kinolon Duyarlı		Kinolon Dirençli		Toplam		Kikare	p
		n	%	n	%	n	%		
son 6 ayda hastaneye yatış	Hastaneye yatmadı	52	70,3	22	29,7	74	100,0	0,209	0,647
	Hastaneye yattı	27	64,3	15	35,7	42	100,0		
son 6 ayda kinolon kullanımı	Kinolon yok	45	78,9	12	21,1	57	100,0	5,125	0,024*
	Kinolon var	34	57,6	25	42,4	59	100,0		
kinolon dışı antibiyotik kullanımı	Antibiyotik yok	45	65,2	24	34,8	69	100,0	0,366	0,545
	Antibiyotik var	34	72,3	13	27,7	47	100,0		

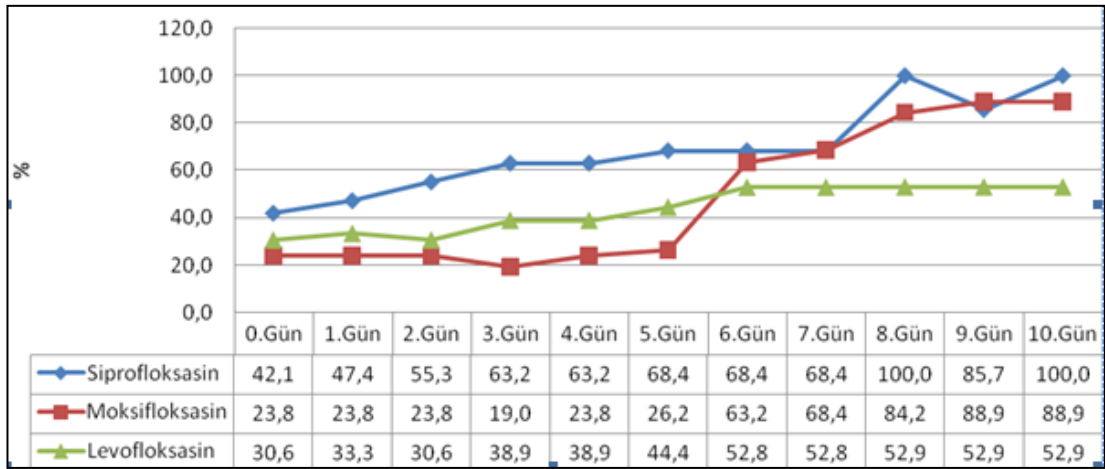
*p<0,05

Tablo 5. Demografik veriler

	Grup	Siprofloksasin		Moksifloksasin		Levofloksasin		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
son 6 ayda hastaneye yatış	Yatış Yok	28	73,7	23	54,8	23	63,9	74	63,8
	Yatış Var	9	23,7	14	33,3	12	33,3	35	30,2
	Sağlık Çalışanı	1	2,6	2	4,8	1	2,8	4	3,4
	Refakatçi	0	0,0	3	7,1	0	0,0	3	2,6
	Total	38	100,0	42	100,0	36	100,0	116	100,0
son 6 ayda kinolon kullanımı	Yok	15	39,5	31	73,8	11	30,6	57	49,1
	Var	23	60,5	11	26,2	25	69,4	59	50,9
	Total	38	100,0	42	100,0	36	100,0	116	100,0
hangi kinolon	Kinolon kullanımı yok	15	39,5	31	73,8	12	33,3	58	50,0
	Siprofloksasin	11	28,9	5	11,9	11	30,6	27	23,3
	Levofloksasin	10	26,3	4	9,5	6	16,7	20	17,2
	Moksifloksasin	0	0,0	1	2,4	2	5,6	3	2,6
	Siprofloksasin+Levofloksasin	2	5,3	0	0,0	3	8,3	5	4,3
	Siprofloksasin+Moksifloksasin	0	0,0	1	2,4	2	5,6	3	2,6
	Total	38	100,0	42	100,0	36	100,0	116	100,0
Son 6 ayda kinolon dışı antibiyotik kullanımı	Yok	28	73,7	21	50,0	20	55,6	69	59,5
	Betalaktam	10	26,3	11	26,2	6	16,7	27	23,3
	Betalaktam+Makrolid	0	0,0	8	19,0	8	22,2	16	13,8
	Linezolid	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	0,9
	Makrolid	0	0,0	1	2,4	1	2,8	2	1,7
	Makrolid+Genta	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	0,9
	Betalaktam+Kotrimoksazol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Kotrimoksazol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Betalaktam+Metranidazol	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Total	38	100,0	42	100,0	36	100,0	116	100,0
İLAÇ ENDİKASYONU	Prostat Biyopsisi	32	84,2	0	0,0	15	41,7	47	40,5
	Yumuşak Doku Enfeksiyonu	4	10,5	1	2,4	0	0,0	5	4,3
	İYE	2	5,3	0	0,0	1	2,8	3	2,6
	ASYE	0	0,0	38	90,5	16	44,4	54	46,6
	Sinüzit	0	0,0	2	4,8	2	5,6	4	3,4
	OTİT	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1	0,9
	İYE+ASYE	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	0,9
	ÜLSER	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	0,9
	Total	38	100,0	42	100,0	36	100,0	116	100,0
BAŞLANAN TEDAVİ	Siprofloksasin	19	50,0	0	0,0	0	0,0	19	16,4
	Siprofloksasin+Genta	19	50,0	0	0,0	0	0,0	19	16,4
	Moksifloksasin	0	0,0	42	100,0	0	0,0	42	36,2
	Levofloksasin	0	0,0	0	0,0	35	97,2	35	30,2
	Levofloksasin+Betalaktam	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	0,9
	Total	38	100,0	42	100,0	36	100,0	116	100,0

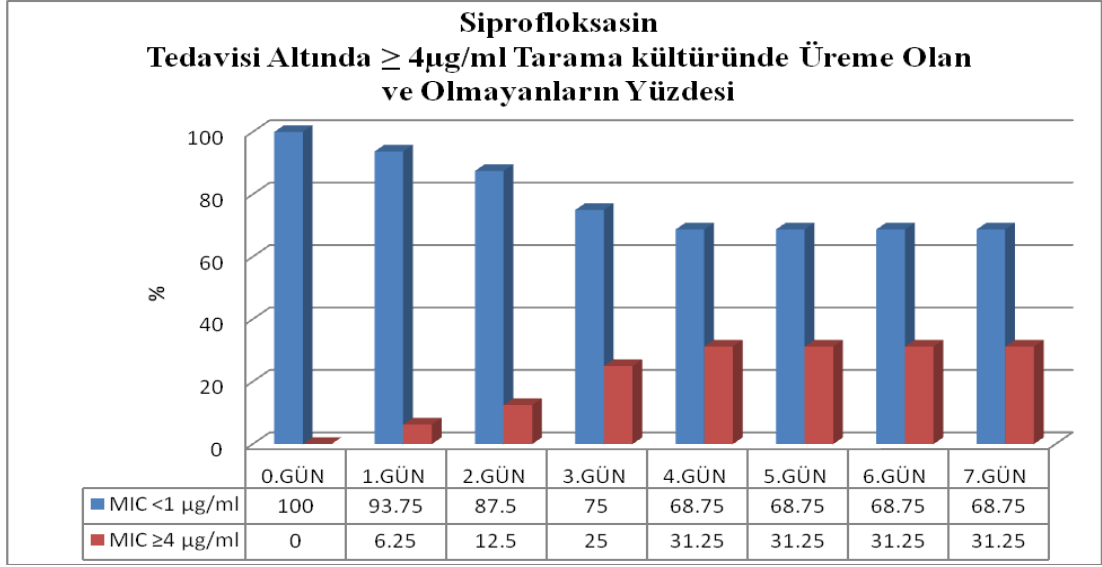
Tedavinin 0.gününde bakılan fekal sürüntü tarama kültüründe 1 µg/ml ve 4 µg/ml'lık EMB agarlarda, Siprofloksasin tedavisi başlanan grupta 22 hastada (%57.9), moksifloksasin tedavisi başlanan grupta 32 hastada (%76.2) ve levofloksasin tedavisi başlanan grupta 25 hastada (%69.4) üreme olmamıştır. Tedavinin 0. günü fekal sürüntü tarama kültüründe kommensal *E.coli*'lerde kinolon direnci siprofloksasin grubunda 16 hastada (%42), moksifloksasin grubunda 10 hastada (%23.8), levofloksasin grubunda 11 hastada (%30.6) bulunmuştur.

MİK ≥ 4 µg/ml Üreme Dağılımları Yüzdesi

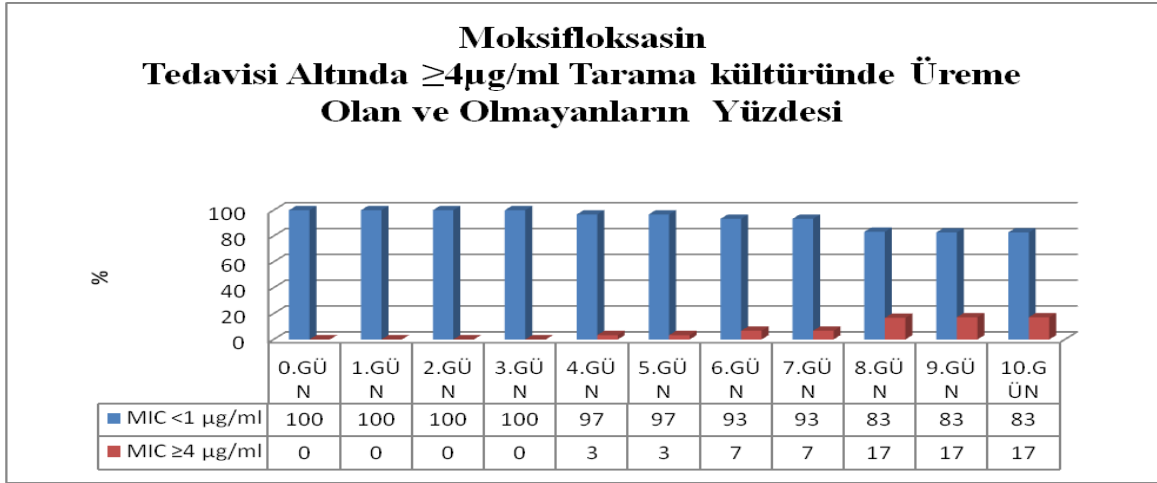


Grafik 3. Siprofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin tedavileri altında fekal sürüntü tarama kültürlerinde MİK ≥ 4 µg/ml olanların üreme dağılım yüzdeleri

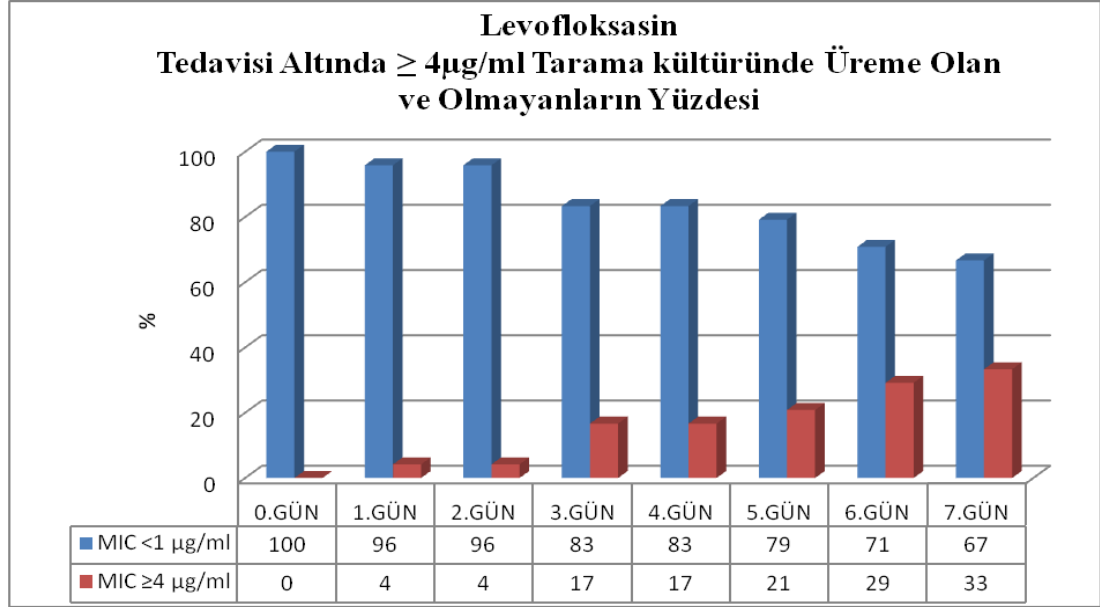
Aşağıdaki grafiklerde her 3 antibiyotik grubunda tedavinin 0. gününden itibaren tedavi süresince alınan fekal sürüntü tarama kültürlerindeki *E.coli*'lerin MİK ≥ 4µg/ml'de üreme dağılım yüzdeleri görülmektedir. Bu grafiklere göre siprofloksasin tedavisi alan ve başlangıç kültürlerinde dışkıda kinolon dirençli *E. coli* bulunmayanlarda 2. günden itibaren kinolon MİK'i ≥ 4mcg/ml olan *E. coli* üremesi saptanmıştır. Levofloksasin kullanan grupta dışkıda anlamlı kinolon dirençli *E. coli* saptanma süresi 3. gün, moksifloksasin için 6. gün olarak belirlenmiştir.



Grafik 4. Siprofloksasin tedavisi altında fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ 'de üreme olan ve olmayanların yüzdesi



Grafik 5. Moksifloksasin tedavisi altında fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ üreme olan ve olmayanların yüzdesi

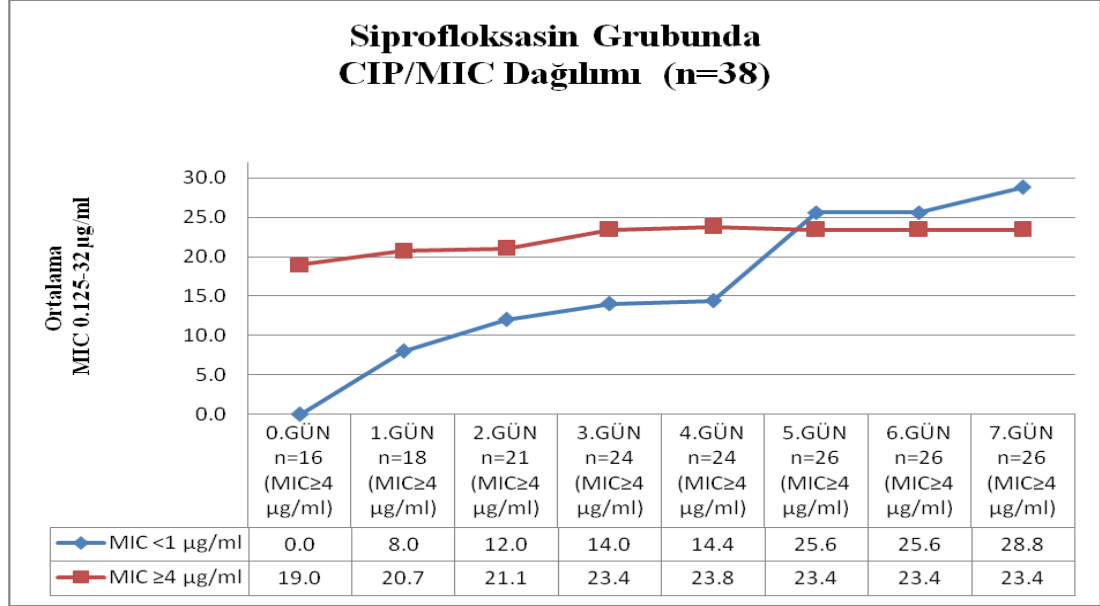


Grafik 6. Levofloksasin tedavisi altında fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ üreme olan ve olmayanların yüzdesi

Siprofloksasin tedavisi başlanan grupta 16 hastada tedavinin 0. gününde alınan fekal sürüntü tarama kültüründe MİK $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 'de *E.coli* üremesi mevcuttu. Bu hastaların MİK değerlerine bakıldığında; Siprofloksasin MİK değerleri 6 bakteride MİK $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, 5 bakteride MİK= $16 \mu\text{g/ml}$, 3 bakteride MİK= $8 \mu\text{g/ml}$, 2 bakteride MİK= $4 \mu\text{g/ml}$ idi. Yine aynı hastaların moksifloksasin (4 bakteride MİK= $16 \mu\text{g/ml}$, 10 bakteride MİK= $8 \mu\text{g/ml}$, 2 bakteride MİK= $4 \mu\text{g/ml}$) ve levofloksasin (1 bakteride MİK= $16 \mu\text{g/ml}$, 10 bakteride MİK= $8 \mu\text{g/ml}$, 4 bakteride MİK= $4 \mu\text{g/ml}$, 1 bakteride MİK= $2 \mu\text{g/ml}$) MİK değerleri $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ saptandı.

Siprofloksasin tedavisi başlanan 38 kişilik hasta grubunda 7 hastanın tedavisi 10 güne tamamlanırken geriye kalan 31 hastanın tedavisi 7 güne tamamlanmıştır. 11 hastanın, tedavinin 0. gününden tedavi sonuna kadar alınan tüm fekal sürüntü örneklerinde $4\mu\text{g/ml}$ ve $1\mu\text{g/ml}$ 'lik tarama kültürlerinde üreme olmamıştır. Bu gruptaki hastaların 26'sında tedavi sonunda fekal sürüntü örnekleri tarama kültürlerinde MİK $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 'de *E.coli* üremeleri mevcuttur. 1 hastanın da tedavinin 5. gününde alınan fekal sürüntü örneğinde *E.coli* MİK değeri $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ saptanırken 6. ve 7. günlerde alınan fekal sürüntü örneklerinde üreme olmamıştır. Grafik 7'de; Siprofloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK

$\geq 4\mu\text{g/ml}$ ve MİK $<1 \mu\text{g/ml}$ olan hastalarda tedavi esnasındaki fekal flora *E.coli*'lerinde siprofloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı gösterilmektedir.

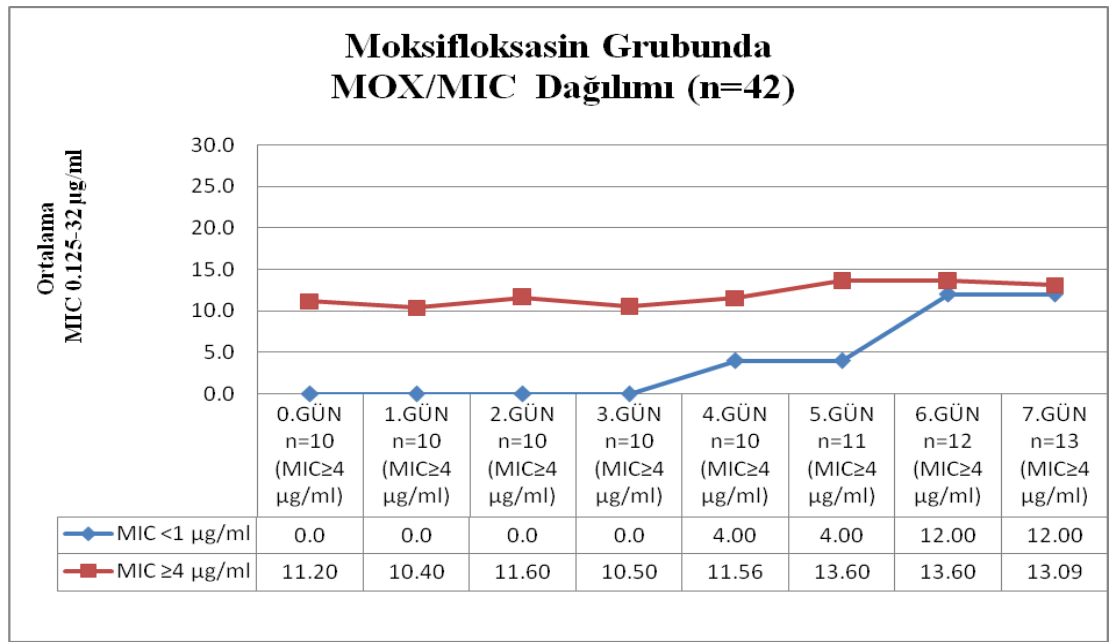


Grafik 7. Siprofloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK $\geq 4\mu\text{g/ml}$ ve MİK $<1 \mu\text{g/ml}$ olan kişilerde tedavi esnasında fekal floralarındaki *E.coli*'lerde siprofloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı

Moksifloksasin tedavisi başlanan grupta 10 hastada tedavinin 0. gününde alınan fekal sürüntü tarama kültüründe MİK $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 'de *E.coli* üremesi mevcuttu. Bu hastalardan izole edilen *E.coli* MİK değerlerine bakıldığında; Moksifloksasin MİK değerleri; 5 bakteride MİK= $16 \mu\text{g/ml}$, 3 bakteride MİK= $8 \mu\text{g/ml}$, 2 bakteride MİK= $4 \mu\text{g/ml}$ idi. Yine aynı hastalardan izole edilen *E.coli*'lerdeki siprofloksasin (3 bakteride MİK $\geq 32 \mu\text{g/ml}$, 3 bakteride MİK= $16 \mu\text{g/ml}$, 3 bakteride MİK= $8 \mu\text{g/ml}$, 1 bakteride MİK= $4 \mu\text{g/ml}$) ve levofloksasin (1 bakteride MİK= $16 \mu\text{g/ml}$, 5 bakteride MİK= $8 \mu\text{g/ml}$, 3 bakteride MİK= $4 \mu\text{g/ml}$, 1 bakteride MİK= $2 \mu\text{g/ml}$) MİK değerleri $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ saptandı.

Moksifloksasin tedavisi başlanan 42 kişilik hasta grubunda 41 hastanın tedavisi 10 güne tamamlanırken geriye kalan 1 hastanın tedavisi 7 güne tamamlanmıştır. 25 hastanın, tedavinin 0. gününden tedavi sonuna kadar alınan tüm fekal sürüntü örneklerinde $4\mu\text{g/ml}$ ve $1\mu\text{g/ml}$ 'lik tarama kültürlerinde üreme

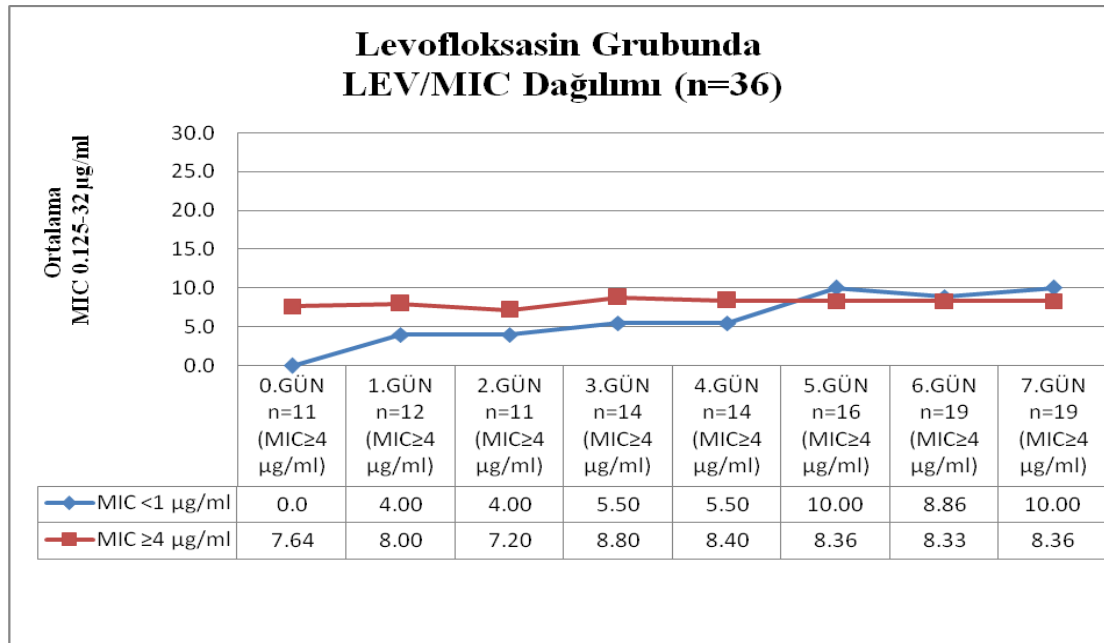
olmamıştır. Bu gruptaki hastaların 16'sında tedavi sonunda fekal sürüntü örnekleri tarama kültürlerinde $MİK \geq 4 \mu\text{g/ml}$ 'de *E.coli* üremesi mevcuttu. 1 hastanın da tedavinin 7 ve 9. günlerde alınan fekal sürüntü örneğinde *E.coli* moksifloksasin $MİK$ değerleri sırasıyla $8 \mu\text{g/ml}$ ve $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ saptanırken 8 ve 10. günlerde alınan fekal sürüntü örneklerinde üreme olmamıştır. Grafik 8 'de; Moksifloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* $MİK \geq 4 \mu\text{g/ml}$ ve $MİK < 1 \mu\text{g/ml}$ olan hastalarda tedavi esnasındaki fekal flora *E.coli*'lerinde moksifloksasin $MİK$ artışının günlere göre dağılımı gösterilmektedir.



Grafik 8. Moksifloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* $MİK \geq 4 \mu\text{g/ml}$ ve $MİK < 1 \mu\text{g/ml}$ olan kişilerde tedavi esnasında fekal floralarındaki *E.coli*'lerde moksifloksasin $MİK$ artışının günlere göre dağılımı

Levofloksasin tedavisi başlanan grupta 11 hastada tedavinin 0. gününde alınan fekal sürüntü tarama kültüründe $MİK \geq 4 \mu\text{g/ml}$ 'de *E.coli* üremesi mevcuttu. Bu hastaların $MİK$ değerlerine bakıldığında; Levofloksasin $MİK$ değerleri; 2 hastada $MİK = 16 \mu\text{g/ml}$, 4 hastada $MİK = 8 \mu\text{g/ml}$, 5 hastada $MİK = 4 \mu\text{g/ml}$ idi. Yine aynı hastaların siprofloksasin (4 kişide $MİK \geq 32 \mu\text{g/ml}$, 3 kişide $MİK = 16 \mu\text{g/ml}$, 3 kişide $MİK = 8 \mu\text{g/ml}$, 1 kişide $MİK = 4 \mu\text{g/ml}$) ve moksifloksasin (3 kişide $MİK = 16 \mu\text{g/ml}$, 7 kişide $MİK = 8 \mu\text{g/ml}$, 1 kişide $MİK = 4 \mu\text{g/ml}$) $MİK$ değerleri $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ saptandı.

Levofloksasin tedavisi başlanan 36 kişilik hasta grubunda 17 hastanın tedavisi 10 güne tamamlanırken geriye kalan 19 hastanın tedavisi 7 güne tamamlanmıştır. 16 hastanın, tedavinin 0. gününden tedavi sonuna kadar alınan tüm fekal sürüntü örneklerinde 4µg/ml ve 1µg/ml 'lik tarama kültürlerinde üreme olmamıştır. Bu gruptaki hastaların 20'sinde tedavi sonunda fekal sürüntü örnekleri tarama kültürlerinde MİK ≥ 4 µg/ml'de *E.coli* üremesi mevcuttu. Grafik 9'da; Levofloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK ≥ 4µg/ml ve MİK <1 µg/ml olan hastalarda tedavi esnasındaki fekal flora *E.coli*'lerinde levofloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı gösterilmektedir.



Grafik 9. Levofloksasin tedavisi alan grupta 0.gün fekal sürüntü tarama kültüründe *E.coli* MİK ≥ 4µg/ml ve MİK <1 µg/ml olan kişilerde tedavi esnasında fekal floralarındaki *E.coli*'lerde levofloksasin MİK artışının günlere göre dağılımı

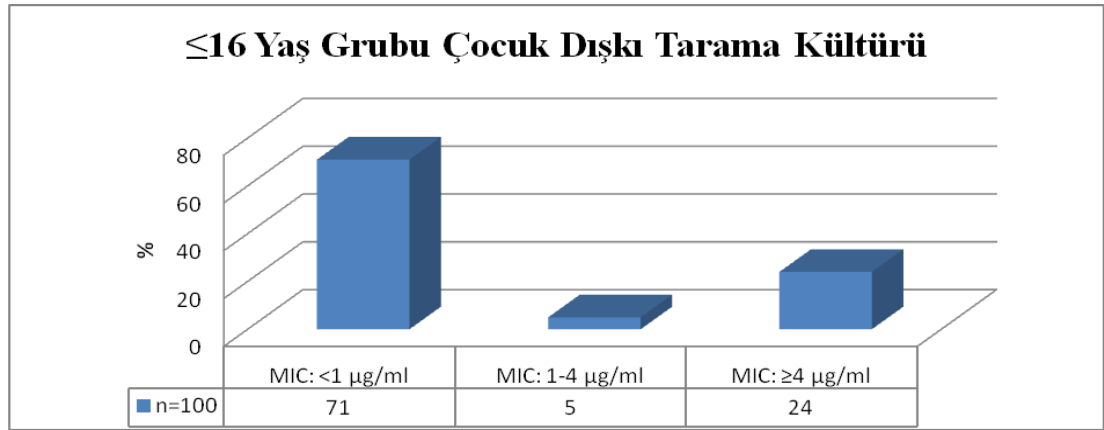
≤ 16 Yaş altı 100 çocuktan fekal örnek alınarak oluşturulan kontrol grubundaki cinsiyet dağılımına bakıldığında 54 (%54) kız, 46 (%46) erkek çocuk mevcuttur. Bu çocuklar arasında son 6 ayda hastaneye yatışı olan 10 (%10) çocuk ve son 6 ayda kinolon kullanım öyküsü olan 2 (%2) çocuk vardı. Son 6 ayda kinolon dışı antibiyotik kullanımı toplamda 40 (%40) çocukta mevcutken bunların da 33'ünü (%33) beta laktam grubu antibiyotikler oluşturmaktadır. Kinolon dışı antibiyotik

kullanımının çocuklarda fekal florada kinolon dirençli *E.coli* seçilimine etkisi olup olmadığına istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte kinolon dışı antibiyotik kullanımı olanlarda kinolon direnci daha fazla görülmektedir ($p>0.05$). Tablo 5’de ≤ 16 Yaş Çocuk Kontrol grubu demografik verileri gösterilmektedir.

Tablo 6. ≤ 16 Yaş Çocuk Kontrol grubu demografik verileri

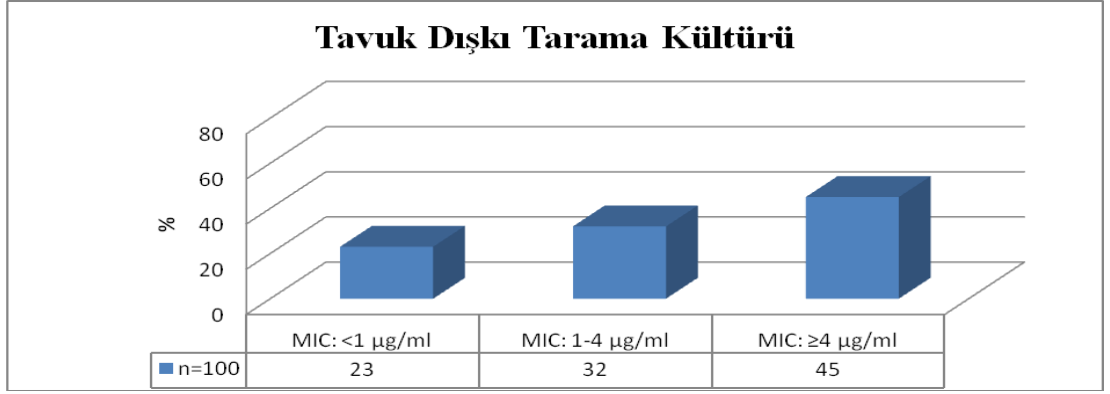
		n	%
cinsiyet	Kadın	54	54
	Erkek	46	46
	Total	100	100
son 6 ayda hastaneye yatış	Yatış Yok	90	90
	Yatış Var	10	10
	Sağlık Çalışanı	0	0
	Refakatçi	0	0
	Total	100	100
son 6 ayda kinolon kullanımı	Yok	98	98
	Var	2	2
	Total	100	100
Son 6 ayda kinolon dışı antibiyotik kullanımı	Yok	60	60
	Betalaktam	33	33
	Betalaktam+Makrolid	2	2
	Linezolid	0	0
	Makrolid	1	1
	Makrolid+Genta	0	0
	Betalaktam+Kotrimoksazol	1	1
	Kotrimoksazol	2	2
	Betalaktam+Metranidazol	1	1
	Total	100	100
diğerilac	Yok	60	60
	Var	40	40
	Total	100	100
Tarama Kültürü	Duyarlı	71	71
	Orta Duyarlı	5	5
	Dirençli	24	24
	Total	100	100

Çocuklardan alınan fekal örneklerden yapılan kinolon dirençli *E.coli* tarama kültürlerinde 71 çocukta (%71) 1µg/ml- 4µg/ml kinolon içeren EMB agarlarda üreme olmazken, 5 çocukta (%5) 1µg/ml ve 24 çocukta da (%24) 4 µg/ml EMB agarlarda üreme gözlenmiştir. Tarama kültürlerinde üreme gözlenen çocukların fekal *E.coli* MIC değerlerine bakıldığında; Siprofloksasin MİK değerleri; 10 çocukta MİK \geq 32 µg/ml, 5 çocukta MİK= 16 µg/ml, 7 çocukta MİK= 8 µg/ml, 2 çocukta MİK= 4 µg/ml, 5 çocukta MİK= 2 µg/ml idi. Levofloksasin MİK değerleri; 2 çocukta MİK= 16 µg/ml, 9 çocukta MİK= 8 µg/ml, 13 çocukta MİK= 4 µg/ml, 5 çocukta MİK= 2 µg/ml ve moksifloksasin MİK değerleri de 3 çocukta MİK= 16 µg/ml, 13 çocukta MİK= 8 µg/ml, 11 çocukta MİK= 4 µg/ml, 2 çocukta MİK= 2 µg/ml saptandı. Grafik 10'da \leq 16 Yaş grubu çocuklarda dışkı tarama kültürünün MİK'lere göre yüzdesel dağılımı gösterilmektedir.

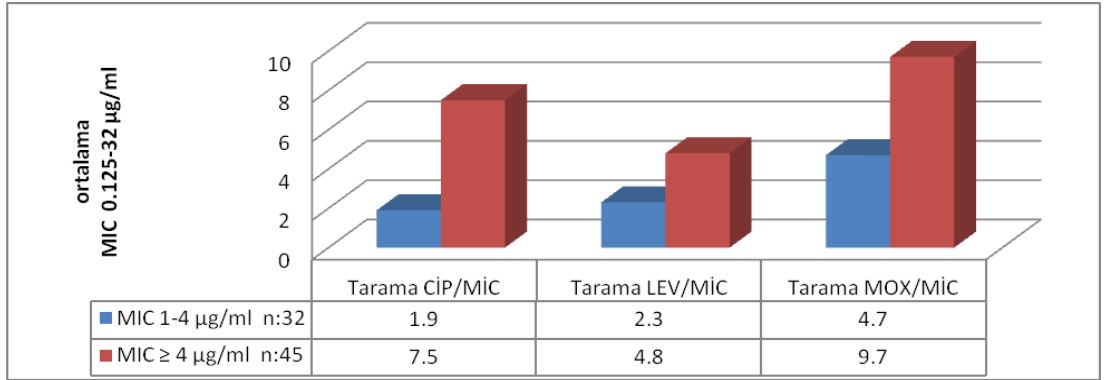


Grafik 10. \leq 16 Yaş grubu çocuklarda dışkı tarama kültürünün MİK'lere göre dağılımı

Toplam 100 adet tavukta dekapitasyon sonrası yapılan dışkı tarama kültürlerinde 23 tavuğun fekal *E.coli* MİK < 1µg/ml, 32 tavuğun MİK 1-4 µg/ml ve 45 tavuğun da MİK \geq 4 µg/ml olarak saptanmıştır. Grafik 11'de MİK değerlerinin yüzdesel dağılımı gösterilmektedir. Grafik 12'de de tavuklarda fekal tarama kültürlerinde 1 µg/ml ve 4 µg/ml EMB agarlarda üreyen *E.coli*'lerin her üç kinolon grubundaki ortalama MİK değerlerinin (MİK 0.125-32 µg/ml) dağılımı gösterilmektedir.



Grafik 11. Tavuklarda dışkı tarama kültürünün MİK'lere göre yüzdesel dağılımı



Grafik 12. Tavuklarda fekal tarama kültürlerinde 1 $\mu g/ml$ ve 4 $\mu g/ml$ EMB agarlarda üreyen *E.coli*'lerin her üç kinolon grubundaki ortalama MIC değerlerinin (MİK 0.125-32 $\mu g/ml$) dağılımı (n=100)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kommensal floranın bakteriyel direncin doğal kaynağı olarak önemli bir rol oynadığı artık bilinen bir gerçektir. Kommensal bakteri ile enfeksiyöz patojenler arasında horizontal gen transferi enfeksiyon alanındaki çok sayıda bakteri ve türleri arasında olabilmektedir (4,82,83). Ayrıca mikrobiyotanın herhangi bir antimikrobiyal ajanla tekrarlayan maruziyeti sonucu bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde antibiyotik kullanılsın ya da kullanılsın enfeksiyon bölgesinde dirençli patojenler ortaya çıkabilir (84,85,86). Dirençli bakteri ve dirençli genlerin ortaya çıkması ve yaygınlaşması antibiyotik kullanımının kaçınılmaz yan etkisidir (4).

Toplumdan kazanılmış enfeksiyonların tedavisinde bilinçsiz antibiyotik kullanımı, çiftlik hayvanlarında proflaktik, terapötik ve büyüme faktörü olarak antibiyotik kullanımı, hastane enfeksiyon oranlarının yüksekliği nedeniyle antibiyotik kullanımının yaygınlaşması gibi uygun antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilememiş olması sonucu kontrolsüz antibiyotik kullanımı bakterilerde yüksek oranda ve hızla direnç gelişip yayılmasına neden olmaktadır. Küresel bir halk sağlığı sorunu olan bu durum mikroorganizmalarla mücadelede en önemli silahımız olan antibiyotiklerin elimizden çıkmasına dolayısıyla ampirik tedavi başarısızlıkları, daha komplike enfeksiyonlar, hastaneye yatış oranında artış, yatış süresinin uzaması, çoklu antibiyotik kullanımı, tedavi süresi ve yan etki insidansında artış gibi sonuçlarla bir kısır döngü içerisinde morbidite, mortalite ve maliyette artışa neden olmaktadır.

Florokinolonlar düşük toksisite, geniş spektrum ve mükemmel doku geçişi ile yüksek aktiviteli antibiyotiklerdir. Bu avantajları onların toplum ve nozokomiyal kökenli enfeksiyonlarda yaygın kullanımına neden olurken dezavantajları, dünya çapında hızlı ve kaygı verici kinolon direncinin ortaya çıkışıdır (84,87,88,89).

Çalışmamız için seçilen hastalar, büyük oranda kinolon ve /veya diğer antimikrobiyal grubu kullanım öyküsü bulunan hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle beklendiği gibi bazal dışkı taramalarında (0. gün dışkı kültürleri) fekal

florada kinolon dirençli *E.coli* oranları yüksek bulundu (siprofloksasin grubunda %42, levofloksasin grubunda %30.6, moksifloksasin grubunda %23.8).

Yağcı ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları ve sadece siprofloksasinle yürütülen çalışmada; tedavinin 3. günü, dışkıda kinolon dirençli *E.coli* gelişimi açısından kritik gün olarak bulunmuştu. Bu çalışmada farklı kinolonlar arasında fekal florada kinolon dirençli *E. coli* indüklemek açısından farklılık olup olmadığı da değerlendirmeye alındı. Grafik 3 ve Grafik 4'te görüldüğü üzere; siprofloksasin tedavisi alan ve başlangıç kültürlerde dışkıda kinolon dirençli *E. coli* bulunmayanlarda, 2. günden itibaren anlamlı ve kinolon MİK'i $\geq 4\text{mcg/ml}$ olan *E. coli* üremesi saptanmıştır. Levofloksasin kullanan grupta dışkıda anlamlı kinolon dirençli *E. coli* saptanma süresi 3. gün, moksifloksasin için 6. gün olarak belirlenmiştir. 7-10 günlük tedavi süresi tamamlandığında, siprofloksasin kullananların %31.2'sinde, levofloksasin kullananların %33'ünde, moksifloksasin kullananların %17'sinde fekal florada kinolon dirençli *E.coli* üremesi saptanmıştır. Fekal florada kinolon dirençli *E. coli* indüklenme süresi ve oranı açısından siprofloksasin ve levofloksasin benzer bulunurken, moksifloksasin ile direncin daha geç ve görece düşük oranda olduğu dikkati çekmiştir.

Garau ve ark. çalışmalarında *E.coli* bakteriyemisi olan hastalardaki kinolon dirençli *E.coli* oranının 1992 yılında %8.3 iken 1996 yılında bu oranın %18'e çıktığını belirtmişlerdir (90). Yapılan çalışmalarda florokinolonların yaygın kullanımına bağlı olarak sadece hastane kaynaklı enfeksiyonlarda değil toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da kinolon direncinin arttığı gösterilmektedir. Baykan ve ark. çalışmalarında toplum kökenli ÜSİ'nden izole edilen *E.coli* suşlarında direnç oranlarını 11 yıl ara ile değerlendirmişler ve kinolon direncini 1990 ve 2001 yıllarında sırasıyla %2 ve %20 olarak bildirmişlerdir (91). Üriner patojenlerin siprofloksasin ve levofloksasin gibi kinolonlarla düşük dozda uzun süreli kullanımları direnç gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiş (92). Çalışmamızda siprofloksasin ve levofloksasin grubundaki hastalarımızın çoğu prostat biyopsi profilaksisi ve alt üriner sistem şikayetleri nedenleriyle kinolon kullanan hastalardan oluşmaktaydı ve bu hastaların büyük bir kısmında da son 6 ay içinde kinolon kullanım öyküsü mevcuttu. Bu nedenle beklendiği gibi bazal dışkı

taramalarında (0. gün dışkı kültürleri) fekal florada kinolon dirençli *E.coli* oranları sırasıyla siprofloksasin grubunda, levofloksasin grubunda ve moksifloksasin grubunda yüksek bulundu.

Demirdağ ve ark.'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise 2000 ve 2001 yıllarında çalışma kapsamına alınan 411 suşun 116'sında siprofloksasin direnci saptanmıştır. 2000 yılı içerisinde izole edilen dirençli suş oranı %19 iken 2001 yılında bu oranın %35'e yükseldiği saptanmıştır. Toplum kökenli suşlarda yıllara göre direnç oranlarının sırasıyla %15'den, %23'e; hastane kökenli suşlarda %22'den, %42'ye yükseldiği saptanmıştır (93).

Tekin ve ark. idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında 2000 yılında %6,4 olarak saptadıkları siprofloksasin direnç oranının, her geçen yıl artarak 2003 yılında %21'e ulaştığını bildirmişlerdir (94). Ülkemizde florokinolon direnci merkezlere göre farklılık göstermekte ve bu farklılıklar epidemiyolojik faktörlere, enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlanmaktadır (95).

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) verilerine göre 1992-2004 tarihleri arasında yoğun bakımlarda *E.coli* florokinolon direnci %7.3'den %19'a kadar çıkmıştır (96).

The European Antimicrobial Resistance Surveillance System 2007 (EARSS) verilerine göre Türkiye'nin kinolon direnç oranı %24.5 olarak verilmiş (97).

Kliniğimizde 2005 yılında Yağcı ve ark. tarafından kinolon tedavisi alan hastaların fekal florasında dirençli *E.coli* seleksiyonunu araştırmak üzere 95 hasta üzerinde yapılan çalışmada; kinolon tedavisi öncesi 0. gün dışkıda bakılan kommensal *E.coli*'lerdeki siprofloksasin direnci %29.4 olarak bulunmuş (98). Bizim çalışmamızda ise 0.gün fekal florada kommensal *E.coli*'lerdeki siprofloksasin direnci %42, moksifloksasin direnci %23.8 ve levofloksasin direnci %30.6 bulundu. Siprofloksasin direnç oranlarının diğer ülke verileri ile kıyaslandığında (%2.5 USA, %1.2 Kanada) ülkemizde daha yüksek oranlarda elde edilmesi artan trimethoprim-

sulfametoksazol direncine paralel florokinolonların son birkaç yılda ampirik tedavide ilk seçenek antibiyotik olarak kullanımına bağlanmaktadır (99).

Arslan ve arkadaşlarının toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole ettikleri *E.coli*'lerde kinolon direncine neden olan risk faktörlerini belirlemeye çalıştıkları araştırmalarında *E. coli*'lerde siprofloksasin direnç oranlarını, komplike olmayan üriner infeksiyonlarda %17, komplike üriner infeksiyonlarda ise %38 olarak saptamışlar ve siprofloksasin direnç gelişimi için belirlenen risk faktörlerinin başında önceden siprofloksasin kullanımının olduğunu, kinolon dışı antibiyotik kullanımının ise kinolon direnç gelişimi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. (15).

Yağcı ve ark. çalışmasında son 6 ayda hastanede yatış öyküsü bulunan 29 hastanın %51.7'sinden ve son 6 ayda kinolon kullanım öyküsü bulunan 26 hastanın %46.2'sinden dışkıda kinolon dirençli *E.coli* izole edilmiştir. Son 6 ayda hastanede yatış ve kinolon kullanım öyküsü varlığı dışkıdan kinolon dirençli *E.coli* izolasyonu açısından istatistiksel olarak bağımsız risk faktörleri olarak bulmuşlar (98).

Bizim çalışmamızda son 6 ayda hastaneye yatış öyküsünün kinolon direnç gelişimi üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmemekle ($p>0,05$) beraber son 6 ayda hastaneye yatanlarda fekal florada kinolon dirençli *E.coli* üreme oranı hastaneye yatmayanlara göre daha yüksektir. Son 6 ayda kinolon kullanım öyküsünün kinolon direnç gelişimi üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmektedir ($p<0,05$).

Taşbakan ve ark. yaptıkları çalışmada siprofloksasin direncini %39 olarak bulmuşlar ve yıllar içindeki artan kinolon direnç oranlarının önemli bir problem olduğunu vurgulamışlardır. Taşbakan ve ark. çalışmasında dikkat çekici bir nokta da hem siprofloksasin hem de levofloksasine karşı direnç oranlarının oldukça yüksek bulunmasıdır. Özellikle son yıllarda üriner sistem infeksiyonlarında kullanıma giren levofloksasine karşı direnç oranlarının yüksek olmasının, kinolonlar arasında çapraz dirençten kaynaklanabileceği düşünülmüştür (100).

Baştüğ S.'nin 2005 yılında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında çeşitli kinolon

grubu antibiyotiklerin duyarlılıklarını araştırdığı tez çalışmasında tüm *E. coli* suşlarında antibiyotik direnç oranları siprofloksasin için %44, pefloksasin için %47, moksifloksasin için %41, levofloksasin için %44, ofloksasin için %47, norfloksasin için %47, trovafloksasin için %47 ve nalidiksik asit için %53 olarak tesbit edilmiş. *E. coli* suşlarının kinolon türevlerine duyarlılıkları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmış ve idrardan üreyen *E. coli* suşlarında ise tüm kinolonların direnç oranı aynı olup %38 olarak belirtilmiştir (101).

Baştopçu A.'nin 2008 yılında toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlardan elde edilen gram negatif bakterilerde kinolon grubu antibiyotiklere direnci araştırdığı tez çalışmasında *E.coli*'nin kinolonlara direnç oranlarını siprofloksasine %40.5, levofloksasine %39.3, ofloksasine %40.5, norfloksasine %40.5, nalidiksik asite %48.1, pefloksasine %43.0 ve moksifloksasine %37.9 olarak tespit edilmiş ve *E.coli* suşlarının kinolon türevlerine duyarlılıkları arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (102).

Kaşkatepe B.'nin 2008 yılında üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli*'lerde siprofloksasin ve levofloksasinin subinhibitör konsantrasyonlarına karşı in vitro direnç gelişimini araştırdığı tez çalışmasında başlangıç suşlarından itibaren son MİK'ler göz önüne alındığında siprofloksasine karşı gelişen direncin levofloksasine göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğunu belirtmiş (103).

Bizim çalışmamızda ise bazal dışkı taramalarında (0. gün dışkı kültürleri) fekal florada kinolon dirençli *E.coli* oranları siprofloksasin grubunda %42, levofloksasin grubunda %30.6, moksifloksasin grubunda %23.8 bulundu. Bazal dışkı taramalarında (0. gün dışkı kültürleri) fekal florada kinolon dirençli *E.coli* tespit edilmeyen hastaların 7-10 günlük tedavi süresi tamamlandığında, siprofloksasin kullananların %31.2'sinde, levofloksasin kullananların %33'ünde, moksifloksasin kullananların %17'sinde fekal florada kinolon dirençli *E.coli* üremesi saptanmıştır.

Çalışmamızda fekal florada bulunan duyarlı *E.coli*'lerin kinolon maruziyeti süresince kinolon direnç gelişimi günlük MİK düzeyleriyle izlendiğinden kinolon

dirençli *E. coli* indüklenme süresi ve oranı arasındaki farklılıklar daha net görülebilmektedir. Bu nedenle de literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık gösterir.

Florokinolonların anaerobik bakterilere karşı invitro aktiviteleri ve barsaktan salınma miktarları önemli oranda farklılık göstermektedir. Bu özellikleri onların kinolon dirençli gram negatif kolonizasyonunda farklı eğilimler oluşturmalarına neden olmaktadır. Örneğin siprofloksasinin intestinal kanaldaki konsantrasyonu diğer florokinolonlar ve 4. kuşak kinolonlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (104,105,106).

Tankovic ve ark.'nın kinolon dirençli aerobik gram negatif basil ve *E. faecalis* türlerinde in vitro moksifloksasin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında *E.coli*'de farklı kinolon gruplarına direnç gelişimi karşılaştırıldığında Gyr A ve/veya Gyr B'de mutasyon olduğunda moksifloksasinin etkinliğinde siprofloksasin, ofloksasin ve sparfloksasinle karşılaştırıldığında belirgin bir değişiklik olmadığını, Par E ve Par C'de mutasyon olması durumunda ise hafif bir azalma olduğunu göstermişlerdir (107).

Florokinolonlar etkilerini DNA giraz ve topoizomeraz 4 üzerinden gösterirler, 4. kuşak kinolonlar aynı anda iki enzime birden etki ettiklerinden dolayı hem etkili hem de en düşük düzeyde direnç gelişen gruptur. İkinci kuşak florokinolonlara direnç geliştirmek için (siprofloksasin, ofloksasin) bakterilerde tek mutasyon gerekir. Moksifloksasin ve gatifloksasin gibi 4.kuşak florokinolonlar özellikle spontan mutasyonlardan daha az etkilenecek şekilde dizayn edilmiştir ve bakteriyel direnç oluşturmak için genellikle iki bakteriyel mutasyon gerekmektedir (108). Ayrıca moksifloksasinin günde tek doz uygulanmasının daha az oranda direnç gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (109).

Thomson ve arkadaşlarının 1991 yılında beş farklı kinolon üzerinde direnç gelişimine karşı potens farklılıklarını araştırdıkları in vitro çalışmalarında artan kinolon direncinden potansi en az etkilenenin 4. kuşak kinolon olan klinafloksasin en fazla etkilenenlerin ise sırasıyla siprofloksasin, ofloksasin ve sparfloksasin olduğunu belirlemişler (110).

Ancak, eski nesil fluorokinolonlara direnç son on yılda önemli ölçüde artmıştır ve bu da mikroorganizmaların mutasyon yoluyla dördüncü nesil florokinolonlara karşı direnç geliştirmelerini kolaylaştırabilmektedir. Tedavi etkinliğinin klinik çalışmalarla gösterilmemesine rağmen son 5 yılda in vitro laboratuvar çalışmalarda 4. kuşak florokinolonlara karşı direnç gelişimi olduğu kanıtlanmıştır (111).

Bizim çalışmamızda farklı grup kinolonları bazal direnç, direnç indüklenme süresi ve oranı açısından karşılaştırdığımızda siprofloksasin ve levofloksasin benzer bulunurken, moksifloksasin ile direncin daha geç ve görece düşük oranda indüklendiği dikkati çekmiştir.

Kıkırdak ve kemik doku gelişimi üzerine istenmeyen etkileri nedeniyle kistik fibroz gibi özel durumlar dışında çocuklarda kinolon grubu antibiyotikler kullanılmamaktadır. Yapılan çalışmaların sonucunda çocukların fekal floralarındaki kommensal *E. coli*'lerde kinolon dirençli suşların izlenmesi kinolon direnç gelişiminde hayvansal gıdalarla alınan antibiyotik kalıntılarının, plazmid yoluyla direnç aktarımının ve kinolon dışı antibiyotik kullanımının risk artışı üzerine olan etkilerine yoğunlaşmaktadır.

Garau ve ark. 1998 yılında, fekal siprofloksasin dirençli *E. coli*'leri sağlıklı yetişkinlerde %24 ve çocuklarda %26 ve tavuklarda %90 oranında izole etmişler. Ayrıca ishali olan çocuklarda bu oranın çok daha yüksek (%40) olduğunu bulmuşlar (90).

Dominguez ve ark. 2000-2001 yıllarında İspanya'da yaptıkları bir çalışmada, 2 yaşın altındaki sağlıklı çocuklardan aldıkları dışkı örneklerinden izole ettikleri 41 *E. coli* kökeninden 9'unda (%22) nalidiksik asit, ve bunların da 2'sinde (%5) aynı zamanda siprofloksasin direnci saptamışlardır (112).

Mussaret ve ark. Meksika'da yaptıkları bir çalışmada sağlıklı çocuklarda siprofloksasin direncini %18.5, diyaresi olanlarda %30.6 bulmuşlar (113).

Güven Ö.'nün 2007 yılında sağlıklı çocuklarda dışkıda kinolon dirençli *E.coli* taşıyıcılığı ve direnç mekanizmalarının saptanmasına yönelik yaptığı tez çalışmasında, yaş ortalaması 9,2 olan 405 çocuğun, fekal florasında, kinolon dirençli *Escherichia coli* taşıyıcılığı araştırılmıştır. Çocuklardan 15'inde (%3,7) nalidiksik asit dirençli *E. coli* saptanmıştır. Bunların 10'unda (%2,5) aynı zamanda siprofloksasin direnci de belirlenmiştir. Kinolon direnci saptanan 15 *E. coli* kökeninde, plazmid kaynaklı kinolon direnç genleri (*qnrA*, *qnrB* ve *qnrS*) saptanmamış (114).

Bartoloni ve ark. Bolivya Chaco'da 2011 yılında son yirmi yılda sağlıklı çocukların fekal floradaki komensal *E. coli* ve antibiyotik direnç oranlarını değerlendirdikleri çalışmada;

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda tespit edilen eski antibiyotiklere (ampisilin, tetrasiklin, kotrimoksazol, kloramfenikol) karşı olan yüksek direnç oranlarını benzer bulurken, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve kinolonlara direnç artışı olduğunu göstermişlerdir. Çocuklardaki komensal *E. coli* suşlarının direnç kazanımı özellikle nalidiksik asit, siprofloksasin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerde sırasıyla %76, %44 ve %12.4 olarak bulunmuş.($p < 0.0001$, 2005'teki çalışmayla karşılaştırıldığında) (115).

Bizim çalışmamızda da ≤ 16 yaş grubu 100 çocuğun fekal floradaki komensal *E. coli* kinolon direncini 5 çocukta (%5) MİK 1-4 μ g/ml, 24 çocukta (%24) MİK $\geq 4\mu$ g/ml olarak bulduk. Sadece 2 çocukta kinolon kullanım öyküsü mevcuttu. Kinolon dışı antibiyotik kullanımının çocuklarda fekal florada kinolon dirençli *E.coli* seçilimine etkisi olup olmadığına istatistiksel olarak bakıldığında istatistiksel bir farklılık görülmemekle birlikte kinolon dışı antibiyotik kullanımı olanlarda, olmayanlara göre kinolon direncinin daha fazla görüldüğünü ($p > 0.05$) belirledik. Çalışmamızda çocukların fekal florasında tespit ettiğimiz kinolon dirençli *E.coli* oranı oldukça yüksektir. Bu çalışmada saptanan kinolon dirençli *E. coli* kökenlerinin çocuklar tarafından hangi kaynaktan edinilmiş olduğunun belirlenmesine yönelik araştırma yapılmamıştır. Besinler, olası kaynaklar arasında sayılabilir. Aile içinde ya da çocuğun yakın çevresinde kinolon tedavisi olmuş

bireyler kaynak olabilir. Aile üyeleri arasında trimetoprim dirençli *E. coli* transferleri bildiren yayınlar mevcuttur ve bu yayınlara dayanarak kinolon dirençli *E.coli* 'nin de ev ortamında kolayca aktarılabileceği düşünülebilir (116).

Johnson ve ark. Kinolon dirençli ve kinolon duyarlı insan ve tavuklardan izole edilen *E.coli*'leri karşılaştırdıkları çalışmada dirençli insan ve tavuk izolatlarının genetik olarak son derece benzer olduğu fakat duyarlı izolatların genetik olarak birbirinden farklı oldukları göstermişler. Buradan yola çıkarak dirençli suşların tavuklardan geçebileceğini düşünmüşlerdir (117).

Savaşan ve ark. Türkiye'deki termofilik *Campylobacter* türlerindeki florokinolon direnç gelişimini takip amacıyla 1987 - 2000 yılları arasındaki direnç oranlarını araştırdıkları çalışmalarında 10 katın üzerinde direnç artışı saptamışlar. Ortaya çıkan yüksek direnç oranını ise ülkemizde florokinolon grubu antibiyotiklerin ilk kez 1989 yılından sonra veteriner hekimlikte kullanılmaya başlanması ile ilişkili olarak değerlendirmişlerdir (118).

Garau ve ark.'nın Barcelona civarındaki 3 çiftlikte sığır, domuz ve tavuk fekal örneklerinde kommensal *E.coli*'lerde kinolon direnç oranını araştırdıkları çalışmalarında 51 sığır'ın dışkı örneği incelemesinde; birinde nalidiksik asit direnci olması dışında kinolon direnci saptanmamış.56 domuzun 25'inde (%46) siprofloksasin direnci varken, 105 tavuğun 95'inde (%90.4) siprofloksasin ve 102'sinde de (%97) nalidiksik asit direnci varmış. Bu çalışmadaki direnç oranlarının yüksekliği İspanya'da terapötik veya proflaktik amaçlı hayvan yemlerine veya sularına eklenen antimikrobiyal ajanların kontrolsüz ve yüksek miktarda kullanımı ile ilişkilendirilirken domuz ve tavuklardaki kinolon direnç prevalansının farklılığı ise kinolon maruziyet süresi ve yoğunluğunun farklılığı ile ilgili bulunmuştur (90).

Bizim çalışmamızda da 100 tavuğun fekal floradaki komensal *E. coli* kinolon direncini 23 tavukta (%23) MİK <1µg/ml, 22 tavukta (%22) MİK 1-4µg/ml, 45 tavukta (%45) MİK ≥ 4µg/ml olarak bulduk. Türkiye'de, kinolon grubu antibiyotikler özellikle kümes hayvancılığında kullanılmaktadır. Enrofloksasin veterinerlikte kullanılan bir kinolondur. Enrofloksasine dirençli bakterilerin siprofloksasine de dirençli olduğu görülür (119,120). Bizim çalışmamızda tavuklarda

kinolon direnç oranlarının yüksek bulunmasının nedeni, benzer şekilde terapötik ve profilaktik amaçlı enrofloksasinin hayvancılıkta kullanımı ile ilişkili olabilir.

Fantin ve ark. 48 sağlıklı gönüllüde 14 gün süre ile farklı dozlarda siprofloksasin tedavisi verilerek plazma, tükürük ve dışkıda *E.coli* ve viridans streptokoklarda mutant önleyici konsantrasyon ve siprofloksasin MİK değerlerini inceledikleri çalışmalarında kommensal florada siprofloksasin direnç gelişimini tükürükte %33, feçeste %25 oranında bulmuşlar. Kommensal florada direncin 7 güne kadar geliştiğini, 7-10 gün arasında da anlamlı fark izlenmediğini belirtmişler. Sonuç olarak yazarlar siprofloksasin tedavisi sırasında kommensal florada direnç gelişme sıklığının doz ayarlanması ile önlenemez değil, ekolojik bir yan etki olduğunu düşünmüşlerdir (121). Çalışmamızda direnç oranı ve direnç indüklenme hızlarını karşılaştırdığımızda daha uzun süredir klinik kullanımda olan siprofloksasin ve son yıllarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıkça reçetelendirilen levofloksasine benzer yükseklik oranları görülürken moksifloksasin ile direncin daha geç ve görece olarak düşük oranda indüklendiği dikkati çekmiştir.

Walson ve ark. 1997'de Nepal'de yaptıkları çalışmada, hastane ve eczaneleri olan yerleşim yerlerinde, nalidiksik asit ve norfloksasin direncini, bu imkanların bulunmadığı kırsal alana göre daha yüksek oranda bulmuşlardır. Araştırmacılar, bu insanlarda, dışkıda dirençli bakteri taşıyıcılığının, antibiyotikleri elde etmedeki kolaylıkla ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir (122).

Antimikrobialerin, düşük dozlarda uzun süreli kullanımı, seçici baskı altında kaçınılmaz olarak dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve besinler, su, doğrudan hayvanla temas gibi yollarla insanlara bulaşmasına neden olmaktadır. *Campylobacter*, *Salmonella*, *Listeria*, *Vibrio* ve *Yersinia* türleri ile *E. coli* en sık görülen gıda kaynaklı patojenlerdir. Bu tip bakterileri alan kişilerde çoğunlukla geçici, bazen de kalıcı kolonizasyonlar oluşur (34,44,45).

Sonuç olarak çalışmamızda; değişik endikasyonlarla başlanan farklı kinolon grubu antibiyotikleri kullanan hastalarda, kinolon grubu antibiyotik kullanmayan çocuklarda ve protein ihtiyacımızı karşılamak üzere soframıza gelen tavuklarda fekal florada kinolon dirençli *E. coli* varlığını araştırdık. Her üç çalışma grubunda da

yüksek düzeyde kommensal florada kinolon dirençli *E.coli* saptadık. Tedavide iki, üç ve dördüncü kuşak kinolon kullanımı ile kommensal florada direnç seçilimi ve seçim süresine bakıldığında; direnç gelişimini en hızlı indükleyen kinolonun siprofloksasin sonrasında levofloksasin ve moksifloksasin olduğunu belirledik. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da son 6 ayda kinolon kullanmış olmak, fekal florada kinolon dirençli *E. coli* gelişimi açısından istatistiksel anlamlı bulundu. Son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü bulunanlarda da, dışkıda kinolon dirençli *E. coli* saptanma oranı çalışmamızda yüksek bulunmakla birlikte, bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çocuklarda kinolon dirençli *E.coli* prevalansının yüksek olmasının nedenlerini, çalışmamızda kaynak araştırması yapmadığımız için belirleyemedik. Ancak olası kaynak olarak kümes hayvanları başta olmak üzere hayvansal gıdalar ve/veya aile/yakın çevre içinde kinolon dirençli *E.coli* taşıyıcısı olan bireyler tarafından kazanılmış olabilir. Bu yaş grubu çocuklarda kullanılan kinolon dışı antimikrobiyal kullanımının da katkısı olabilir

Toplumda antibiyotik dirençli bakteri taşıyıcılığı konusunda; insan, gıda ve hayvanlardan izole edilen antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların moleküler yöntemler kullanılarak karşılaştırılmasıyla bu tip mikroorganizmaların kaynak ve yayılımlarını değerlendirmek mümkün olabilir. Bizim çalışmamızda böyle bir değerlendirme yapılmamıştır. Ancak hem kümes hayvanı dışkısında hem de 16 yaş altındaki çocukları dışkısında kinolon dirençli *E. coli* oranları yüksektir.

Çalışmamızın sonuçları insanlar açısından değerlendirildiğinde; kinolon grubu antimikrobialların özellikle toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında öncelikli seçenek olması giderek güçleşmektedir. Kinolonların gastrointestinal sistemde dirençli bakteri indüklemeye süresi dikkate alındığında, kısa süreli kullanımlarda tercih edilmelerinin daha doğru olacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları hayvancılıkta kinolon ve diğer antimikrobialların kullanımında doğru politikalar oluşturulmasının gerekliliğine işaret etmektedir. Verimlilik artışı kaygıları ile kullanılan antibiyotikler sadece yediğimiz hayvansal

gıdalarla değil toprak ve suyumuza da karışarak tüm mikrobiyolojik floramızı etkilemektedir.

Avusturalya'da hayvanlarda kinolon kullanımında yapılan kısıtlamalarla başarılı bir kinolon direnç kontrolü sağlanmıştır. Bu amaçla gıda kaynaklı hayvancılıkta florokinolon kullanımı yasaklanmıştır ve sadece kedi ve köpeklerde görülen bazı hastalıklarda kullanımına izin verilmiştir. Alt üriner sistem enfeksiyonları, akut piyelonefrit, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ampirik tedavilerinde kullanımının kısıtlanması ve kinolon fiyatlarının arttırılması gibi önlemlerle florokinolon dirençli E. coli enfeksiyonları, yoğun bakım üniteleri dahil olmak üzere çok düşük oranlara çekilmiştir (123,124).

Ülkemizde de hem hayvancılık alanında hem de toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde kinolon kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

FARKLI KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN FEKAL FLORADA KİNOLON DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI* SELEKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Antibiyotik direnç izleminin en önemli unsuru antibiyotiklerin etkinliğini korumaya yönelik stratejilerinin uygulanmasıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik izolatların yanı sıra kommensal bakterilerdeki direnci izlemenin öneminin arttığı anlaşılmıştır. Bunlar direnç genlerini potansiyel olarak transfer edebildikleri gibi enfeksiyonlara da neden olabilirler. Bu çalışmada değişik endikasyonlarla farklı kinolon grubu antibiyotik kullanımının fekal florada kinolon dirençli *Escherichia coli* (*E. coli*) seleksiyonu üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kinolon grubu antibiyotik kullanılmayan ≤ 16 yaş grubu çocuklardan ve tavuklardan fekal sürüntü örnekleri alınarak fekal floradaki kommensal *E. coli*'lerde kinolon direnci prevalansı belirlenmeye çalışılmıştır.

Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Üroloji polikliniklerine ayaktan başvurup 7-10 gün süresince kinolon grubu antibiyotik kullanan toplam 116 hasta, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine ayaktan başvuran ve herhangi bir nedenle dışkı örnekleri istenmiş olan 100 çocuk ve Sincan Et Balık Kurumu Tavuk Kombinasyonundan 100 tavuk çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 116 hastanın fekal sürüntü örnekleri tedavinin başlanmasından önce ve tedavi süresince hergün alındı. 116 hastaya ait toplam 470, çocuk ve tavuk fekal örneklerinden de toplam 200 bakterinin MİK tayinleri European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile çalışıldı.

Fekal floradaki kommensal *E. coli* izolatlarında, bazal direnç prevalansına bakıldığında; siprofloksasin %42.1, moksifloksasin %23.8 ve levofloksasin %30.6 oranında dirençli olarak bulundu. Bu hastalarda son 6 ay içinde kinolon grubu antibiyotik kullanım öyküsü; moksifloksasin grubunda %26.2, siprofloksasin grubunda %60.5, levofloksasin grubunda %69.4'tür. Tedavi altında direnç gelişimi

en hızlı siprofloksasin grubunda izlenirken bunu levofloksasin ve moksifloksasin takip etti. Moksifloksasin grubunda tedavinin ilk üç günü boyunca direnç gelişiminin indüklenmediği, üçüncü günden sonra MİK ≥ 4 μ /ml artışının olduğu dikkati çekmektedir. ≤ 16 yaş grubu 100 çocuğun fekal floradaki kommensal *E. coli* izolatlarında kinolon direncine bakıldığında; 71 izolatta (%71) MİK < 1 μ g/ml, 5 izolatta (%5) MİK 1-4 μ g/ml, 24 izolatta (%24) MİK ≥ 4 μ g/ml olarak bulundu. Tavukların fekal florasındaki kommensal *E. coli* izolatlarında kinolon direncine bakıldığında; 23'ünde (%23) MİK < 1 μ g/ml, 22'sinde (%22) MİK 1-4 μ g/ml, 45'inde (%45) MİK ≥ 4 μ g/ml olarak bulundu.

Bu durum kinolonlara karşı kaygı verici direnç artışının ülkemizde de büyük bir hızla ilerlediğini göstermektedir. En eski ve en yaygın klinik kullanımda olan siprofloksasinin tedavi öncesi direnç oranları göz önüne alındığında, öyküsünde son 6 ayda kinolon kullanım oranı yüksek olan bu hasta grubunda bazalde yüksek bir direnç olduğu ve tedavinin başlaması ile diğer gruplara oranla direnç gelişiminin daha hızlı olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kinolon dirençli *E. coli*, Kommensal flora, Kinolon direnç

SUMMARY

THE EFFECT OF DIFFERENT GROUPS OF QUINOLONES ON SELECTION OF QUINOLONE RESISTANT *ESCHERICHIA COLI* IN THE FECAL FLORA

Most important component of following antibiotic resistance is to carry out the strategies to maintain the activity of antibiotics. Various studies show us that the importance of following the resistance not only in the clinical isolates but also in the commensal bacteria is increasing. These resistant commensal bacteria may have a potential to transfer the resistance genes and may cause infections. The aim of this study is to identify the differences of using different groups of quinolones on selection of resistant *Escherichia coli* in the fecal flora. In addition, fecal samples from children that are ≤ 16 years of age and that did not use quinolones and from chicken are taken by rectal swaps and the resistance rates of commensal *E. coli* are studied.

Between January 2011 and February 2012, 116 outpatients of Ankara University Ibnî Sina Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology and Urology polyclinics that use different groups of quinolone antibiotics about seven or ten days and 100 outpatients of Ankara University Cebeci Hospital Pediatri polyclinics that rectal swab cultures are studied for any reason and 100 chicken from Sincan Meat and Fish Institution Poultry Slaughterhouses are included to the study. Rectal swabs of 116 patients that are included to the study are cultured before beginning the treatment and every day during the treatment period. Minimum inhibitory concentrations (MIC) of 470 isolates from 116 patients and 200 isolates from child patients and chicken are studied according to the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria by agar dilution method.

The resistance rates of commensal *E. coli* from fecal flora are 42.1% for ciprofloxacin, 23.8% for moxifloksacin, and 30.6% for levofloxacin. Development of resistance during treatment occur more rapidly in ciprofloxacin group followed by levofloxacin and moxifloksacin groups. In the moxifloksacin group induction of resistance development is not seen in first three days of treatment, but after three days

of treatment MIC increased ≥ 4 μ /ml. Quinolone resistance of commensal *E. coli* in fecal flora of patients ≤ 16 years of age are < 1 μ g/ml in 71 isolates (71%), 1-4 μ g/ml in five isolates (5%), and ≥ 4 μ g/ml in 24 isolates (24%). The MIC values of quinolones in commensal *E. coli* of chicken fecal flora are < 1 μ g/ml in 23 isolates (23%), 1-4 μ g/ml in 22 isolates and ≥ 4 μ g/ml in 45 isolates (45%).

This situation shows us that the increase in quinolone resistance also progresses rapidly in our country. Ciprofloxacin, the oldest quinolone which is used more commonly than others, has high resistance rates basically and with the beginning of treatment resistance develops more rapidly.

Key Words: Quinolone resistant *E. coli*, commensal flora, quinolone resistance.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2001. Available from <http://www.who.int/drugresistance/en>. (last accessed 22 August 2011).
2. DiazGranados CA, Cardo DM, McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance: international control strategies, with a focus on limited resource settings. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 1–9.
3. Alekshun MN, Levy SB. Commensals upon us. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 893–900.
4. Anna Fàbrega, Javier Sánchez-Céspedes, Sara Soto, Jordi Vila. Quinolone resistance in the food chain. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(4): 307-315.
5. Angulo FJ, Baker NL, Olsen SJ, Anderson A, Barret TJ. Antimicrobial use in agriculture: controlling the transfer of antimicrobial resistance to humans. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:78-85.
6. Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:327-35.
7. Murray BE. Problems and dilemmas of antimicrobial resistance. *Pharmacotherapy* 1992;26:86S-93S.
8. Hummel R, Tschape H, Witte W. Spread of plasmid –mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *J Basic Microbiol* 1986;26:461-6.
9. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S. Escherichia coli suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 2006; 20(4):226-228.
10. Özgüneş İ. Toplum kökenli enfeksiyonların ilk seçenek tedavisini tehdit eden direnç sorunları, Ekmud Bilimsel Platformu. Ankara. 5-8 Ekim 2006.

11. Bozeman, L., Burman, W., Metchock, B. et al. (2005). Fluoroquinolone susceptibility among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 40, 386-391.
12. Gillespie, S.H., Billington, O. (1999). Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 44, 395-395.
13. Wang, J.Y., Hsueh, P.R., Jan, I.S. et al. (2006). Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 61, 903-908.
14. Hee-Jin Cheong, Chul-Woong Yoo, Jang-Wook Sohn, Woo-Joo Kim, Min-Ja Kim, and Seung-Chul Park. Bacteremia Due to Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in a Teaching Hospital in South Korea. *Clin Infect Diseases* 2001; 33:48–53.
15. Arslan H, Kurt Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;56:914-918.
16. Alos JI, Serrano MG, Gomez-Garces JL. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clinical Microbiology of Infection* 2005;11:199-203.
17. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF eds. Enterobacteriaceae. In: *Medizinische Microbiologie*. 9th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998: 274-280.
18. Unat EK “*Escherichia coli*” Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat, Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi, Dergah Tıp yayımları, 1986, ikinci baskı, cilt 1: sayfa 546.
19. Toreci K “*Escherichia* türleri” Ayşe Willke Topcu, Guner Soyletir, Mehmet Doğanay, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Nobel tıp kitapçevleri, 2002, cilt 2,; sayfa 1564-1574.

20. Forbes B A, SAHM D F, Weissfeld A S eds. Enterobacteriaceae. In: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology 11th ed. Mosby, St. Louis, Missouri 2002: 365-376.
21. Erdem B "*Enterobacteriaceae*" Prof. Dr. Şemsettin Ustacelebi, Temel ve Klinik mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 1999, 1. baskı: sayfa 471-515.
22. Bilgehan H "*Escherichia*" Prof. Dr. Hakkı Bilgehan, klinik mikrobiyoloji- Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayınları, 2000, 10. baskı: sayfa 3-17.
23. Donnenberg MS, "*Enterobacteriaceae*" In Mandel G.L, et al.Principles and Practise of Infectious Diseases, 6 th ed. NewYork:Churchill Livingstone;2005:2567-2586.
24. Kayser FH "*Genel Bakterioloji*" Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM, Tıbbi Mikrobiyoloji, Nobel Tıp kitabevleri, 2002, 9. baskı: sayfa 138-220.
25. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis a molecular approach.Washigton DC: ASM Press. 2002. pp.407-436.
26. Pizarro-Cerda J, Cossart P. Bacterial adhesion and entry into host cells. Cell 2006; 124: 75-727.
27. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4: 218-221.
28. Rozenberg-Arska M, Visser MR. Enterobacteriaceae. In: Infectious Diseases(Armstrong D, Cohen J eds.). Mosby, London 1999;17:1-12.
29. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE phase 2. Clin Infect Dis 1999; 29: 245-252.
30. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları 2000: 269-287.

31. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8(4): 557-584.
32. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Hospital Epidemiology and Infection Control (Mayhall CG, ed.) 2nd ed. 1999.
33. Nicholas-Chanoine MH. Inhibitor resistant beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 1997; 40:1-3. (<http://www.enderyarsan.net/florokinolon.php>)
34. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines Evaluation Unit: Antibiotic resistance in the European union associated with therapeutic use of veterinary medicines, report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products 14 July 1999. (İnternette) Erişim 28.05.2007, <http://www.eudra.org/emea.html>
35. Gür D. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç. İçinde Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1. İstanbul: Nobel matbaacılık; 2002. pp.182-192.
36. Akşit F. İnsan Vücudunun Florası. içinde Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. pp.113-116.
37. Keskinöz C. Tavuk Çiftliğinden *Enterobacteriaceae* Üyelerinin İzolasyonu ve Antibiyotik Dirençlilik Dağılımı. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Adana 2010.
38. GAO: Concentrated animal feeding operations: EPA needs more information and a clearly defined strategy to protect air and water quality from pollutants of concern. Report to Congressional Requesters 2008, Electronic Report from the United States Government Accountability Office, <http://www.gao.gov/products/GAO-08-944>.

39. Meghan F Davis, Lance B Price, Cindy Meng-Hsin Liu and Ellen K Silbergeld. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: the role of anthropogenic ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments. *Current Opinion in Microbiology* 2011, 14:244–250.
40. FDA: Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals; section 105 of the Animal Drug User Fee Amendments of 2008 (ADUFA). Electronic Report from the United States Food and Drug Administration, 2010.
41. Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 2001., 4; 493-499.
42. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR (1999): Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. *Livestock Product. Sci.* 59; 183-198.
43. Casewell M, Friis C, Marco E, Mc Mullin P, Phillips I (2003): The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J. Antimicrob. Chemother.* 52; 159-161.
44. Webber M, Piddock LJ. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Vet Res* 2001;32: 275-284.
45. US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services: Final decision of the commissioner: proposal to withdraw the approval of the new animal drug application for enofloxacin for poultry. Docket no. 2000N-1571. (İnternette) Erişim 02.04.2006, <http://www.fda.gov/oc/antimicrobial/baytril.pdf>.
46. Critically Important Antibacterial Agents For Human Medicine For Risk Management Strategies of Non-Human Use: Report of a WHO working group consultation. World Health Organization, Canberra, Australia. 15-18 February 2005.

47. Andriole VT: The quinolones: past, present and future, *Clin Infect Dis* 2005;41(2):119-9.
48. Hooper DC, Strahilevitz J. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice Infectious Diseases* 7th ed.. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010;35:487-510
49. Bearden DT, Danziger LH. Mechanism of Action of and Resistance to Quinolones. *Pharmacotherapy* 2001; 21(10s):224-232.
50. Moellering RC: The fluoroquinolones: the last Samurai? *Clin Infect Dis* 2005;41(2):111-2.
51. Oliphant CM, Green GM: Quinolones: a comprehensive review, *Am Fam Physician* 2002; 65(3):455-64.
52. von Bambeke FV, Michot JM, von Eldere JV, Tulkens PM: Quinolones in 2005: an update, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):256-80.
53. Boteva AA, Krasnykh OP: The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones, *Chem Heterocycl Compd* 2009;45(7):757-85.
54. Ambrose PG, Owens RC. New antibiotics in pulmonary and critical care medicine. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:19-32.
55. Shams WE, Evans ME. Guide to Selection of Fluoroquinolones in Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *Drugs* 2005; 65(7):949-991.
56. Hooper DC, Calderwood SB, Thorner AR. Fluoroquinolones. 2011 UpToDate: www.uptodate.com
57. Ulusoy S. 1986'dan 2010'a kinolonlar. *ANKEM Derg* 2010;24:96-100.
58. Domagala JM. Structure-activity and structure-side effect relationships for quinolone antibacterials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1992;30:409-414.

59. Alabaz D.J Pediatr Inf 2011;5(suppl 1):196-202.
60. Altay G. İnfeksiyon Hastalıklarında Antimikrobik Tedavi: Kinolonlar. Ankara: Antıp Yayınları, 2000: 56-65.
61. Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. J Antimicrob Chemother, 51 Suppl S1: S29–35, 2003.
62. Willke Topçu A. Kinolonlar. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:234-244.
63. Maxwell A.The molecular basis of quinolone action. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1992;30:409-414.
64. Smith HJ, Nichol KA, Hoban DJ. Dual activity of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae: the facts behind the claims. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2002;49:893-895.
65. Ulusoy S. Kinolonlar. Leblebicioğlu H,Usluer G, Ulusoy S eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 407-416.
66. Thomas MF, Thomas GS, Fluoroquinolones: Today and Into the Future. Zolot SM ed. Clinical Update-Medscape 2000.
67. Bakır M. Antibiyotik Kullanımının Temel İlkeleri. Klinik Dergisi 2001;14: 95-101.
68. Doern Gv, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae in North America: 1997 results from SENTRY antimicrobial surveillance program. Clinical Infectious Diseases 1998;27:764-770.
69. Türkyılmaz R. Yeni Kinolonlar. Türkyılmaz R, Tülek N, Dokuzoğuz B, eds. Antimikrobiyal Tedavide Yenilikler. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2000:51-58.

70. Akova M. Antibiyotik Kullanımı ile Direnç İlişkisi. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:67-73.
71. Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blackner LK, Coyle EA, Donnelly AJ, Eckel SF, Eng RHK, Hiltz A, Kuyumjian AG, Krebs W, Mcdaniel A, Hogan P, Lubowski TJ. Relationship between Fluoroquinolone Use and Changes in Susceptibility to Fluoroquinolones of Selected Pathogens in 10 United States Teaching Hospitals, 1991-2000. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37:1643-1648.
72. Hooper D. Emerging Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance. *Emerging Infectious Diseases* 2001;7:337-341.
73. Jacoby AG. Mechanisms of resistance to quinolones. *CID* 2005; 41:S120–6.
74. Li XZ. Quinolone resistance in bacteria: emphasis on plasmid-mediated mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 25: 453-463.
75. Bast DJ, Low DE, Duncan CL. Fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: contributions of type II topoisomerase mutations and efflux to levels of resistance.. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy* 2000; 44: 3049-3054.
76. Broskey J, Coleman K, Gwynn MN. Efflux and target mutations as quinolone resistance mechanisms in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 45 Suppl. S1:95S-9S.
77. Gür D. Antibiyotiklerde Direnç Mekanizmaları. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 31-41.
78. Gür D. Antimikrobik tedavide Yeni Direnç Sorunları. Türkyılmaz R, Tülek N, Dokuzoğuz B, eds. Antimikrobiyal Tedavide Yenilikler. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2000: 59-65.

79. Nakamura S, Nakamura M, Kojima T, Yoshida H. *gyrA* and *gyrB* mutations in quinolone-resistant strains of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:254–5.
80. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Yamanaka LM, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrB* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1647–50.
81. Gür D. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Çoklu Dirençli Gram Negatif Mikroorganizmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2003; 7: 111-117.
82. Andremont, A. 2003. Commensal flora may play key role in spreading antibiotic resistance. *ASM News* 69:601–607.
83. Salyers, A. A., A. Gupta, and Y. Wang. 2004. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol.* 12:412–416.
84. Piddock, L. J. 1998. Fluoroquinolone resistance: overuse of fluoroquinolones in human and veterinary medicine can breed resistance. *BMJ* 317: 1029–1030.
85. Shoemaker, N. B., H. Vlamakis, K. Hayes, and A. A. Salyers. 2001. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Appl. Environ. Microbiol.* 67:561–568.
86. Sullivan, A., C. Edlund, and C. E. Nord. 2001. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect. Dis.* 1:101–114.
87. Chen, D. K., A. McGeer, J. C. de Azavedo, and D. E. Low. 1999. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N. Engl. J. Med.* 341:233–239.
88. Linder, J. A., E. S. Huang, M. A. Steinman, R. Gonzales, and R. S. Stafford. 2005. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am. J. Med.* 118:259–268.

89. Livermore, D. M., D. James, M. Reacher, C. Graham, T. Nichols, P. Stephens, A. P. Johnson, and R. C. George. 2002. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in *enterobacteriaceae* from bacteremias, England and Wales, 1990–1999. *Emerg. Infect. Dis.* 8:473–478.
90. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, Llovet T, Ruiz-Bremon A. Emergence and Dissemination of Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in the Community. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 1999; 43:2736-2741.
91. Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, İnönü Üniv. Tıp Fak Derg 2001; 8: 15-17.
92. Chenia HY, Pillay B, Pillay D. Analysis of the mechanisms of fluoroquinolone resistance in urinary tract pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1274–8.
93. Demirdağ K, Özden M, Denk A ve ark. Klinik örneklerden izole edilen gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyal Cem Derg.* (2003) 33: 236-241.
94. Tekin O, Catal F, Acikgoz ZC. Increasing incidence of quinolone-resistant *E. coli* from urinary cultures in Ankara-Pursaklar region. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 416-417.
95. Koçoğlu E., Karabay O., Koç İnce N., Özkardeş F., Yıldırım R. Toplum Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz ve Bazı Antibiyotiklere Direnç sıklığının Araştırılması. 2007;21(1):5-9.
96. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.

97. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P: Spread of OXA-48-positive carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(8):2950-4.
98. Yağcı D. Kinolon Tedavisi Alan Hastaların Fekal Florasında Dirençli *E.coli* Seleksiyonu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, 2005.
99. Karaca Y, Coplu N, Gozalan A, Oncul O, Citil BE, Esen B., Co-trimoxazole and quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections over the last 10 years. *International Journal of Antimicrobial Agents* Volume 26, Issue 1, Pages 75-77, July 2005.
100. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin-in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *Ankem Derg* 2004;18(4): 216-219.
101. Baştürk S. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması T.C.Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
102. Baştopçu A. Toplum Kökenli ve Hastane Kökenli İnfeksiyonlardan Elde Edilen Gram Negatif Bakterilerin Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direncinin Araştırılması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum 2008.
103. Kaşkatepe B. Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli*'lerde Siprofloksasin ve Levofloksasin'in Subinhibitör Konsantrasyonlarına Karşı İn Vitro Direnç Gelişiminin Araştırılması, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2008.

104. Edlund, C., and C. E. Nord. 1999. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 58(Suppl. 2):65–70.
105. Edlund, C., G. Beyer, M. Hiemer-Bau, S. Ziege, H. Lode, and C. E. Nord. 2000. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora. *Scand. J. Infect. Dis.* 32:81–85.
106. Sullivan, A., C. Edlund, and C. E. Nord. 2001. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microbiota. *Lancet Infect. Dis.* 1:101-114.
107. Tankovic J, Bachoual R, Ouabdesselam S, Boudjadja A, Soussy C.J. In-vitro activity of moxifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of aerobic gram-negative bacilli and *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:19-23.
108. Epstein S, Bottone E, Asbell P. Susceptibility testing of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin as a guide to treating *Pseudomonas* ocular infections. *Eye Contact Lens.* 2006;32:240–4.
109. Christina Krasemann,¹ Jutta Meyer,¹ and Glenn Tillotson² Evaluation of the Clinical Microbiology Profile of Moxifloxacin. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(Suppl 1):S51–63.
110. Kenneth S. Thomson, Christine C. Sanders, and Mary E. Hayden. In Vitro Studies with Five Quinolones: Evidence-for Changes in Relative Potency as Quinolone Resistance Rises. *Antimicrob. Agents Chemother*, Nov. 1991;35(N.11): 2329-2334.
111. Mah F. Fourth-generation fluoroquinolones: new topical agents in the war on ocular bacterial infections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:316–20.
112. Dominguez E, Zarazaga M, Saenz Y, Brinas L, Torres C. Mechanisms of antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates obtained from healthy children in Spain. *Microbial Drug Res* 2002; 8: 321-327.

113. Mussaret B. Zaidi, Emma Zamora, Pilar Diaz, Linda Tollefson, Paula J. Fedorka-Cray, and Marcia L. Headrick. Risk Factors for Fecal Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in Mexican Children. *Antimicrob. Agents Chemother*,2003;47: 1999–2001.
114. Güven Ö.Sağlıklı Çocuklarda Dışkıda Kinolon Dirençli *E.coli* Taşıyıcılığının ve Direnç Mekanizmalarının Saptanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2007.
115. A. Bartoloni, L. Pallecchi, E. Riccobono, A. Mantella, D. Magnelli, T. Di Maggio, A. L. Villagran, Y. Lara, C. Saavedra, M. Strohmeyer, F. Bartalesi, C. Trigos and G. M. Rossolini. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clin Microbiol Infect* 2012.
116. Fornasini, M., R. R. Reves, B. E. Murray, A. L. Morrow, and L. K. Pickering. 1992. Trimethoprim-resistant *Escherichia coli* in households of children attending day care centers. *J. Infect. Dis.* 166:326–330.), (Rydberg, J., and A. Cederberg. 1986. Intrafamilial spreading of *Escherichia coli* resistant to trimethoprim. *Scand. J. Infect. Dis.* 18:457–460.
117. Johnson JR, Kuskowski MA, Menard M, Gajewski A, Xercavins M, Garau J. Similarity between human and chicken *Escherichia coli* isolates in relation to ciprofloxacin resistance status. *J Infect Dis* 2006;194:71–8.
118. Savaşan ve ark. (2004) Emergence of quinolone resistance among chicken isolates of *Campylobacter* in Turkey. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 28: 391-397.
119. Qin X, Razia Y, Johnson JR, Stapp JR, Boster DR, Tsosie T, ve ark. Ciprofloxacin-resistant Gram-negative bacilli in the fecal microflora of children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 3325-3329.

120. Ruhsatlı Veteriner ilaçları. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü (internette) Erişim 14.05.2007, <http://www.kkgm.gov.tr/genel/birimfaal.html>).
121. Bruno Fantin, Xavier Duval, Laurent Massias, Loubna Alavoine, France Mentr, Sylvie Retout, Antoine Andremont and France Mentr. Ciprofloxacin Dosage and Emergence of Resistance in Human Commensal Bacteria. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 200:390–8.
122. Walson JL, Marshall B, Pokhrel BM, Kafle KK, Levy SB. Carriage of antibiotic-resistant fecal bacteria in Nepal reflects proximity to Katmandu. *J Infect Dis* 2001; 184: 1163-1169.
123. Collignon P, Angulo FJ. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*: food for thought. *J Infect Dis* 2006; 194: 810.
124. Allen C. Cheng, John Turnidge, Peter Collignon, David Looke, Mary Barton, and Thomas Gottlieb. Control of Fluoroquinolone Resistance through Successful Regulation, Australia. *Emerging Infectious Diseases* September 2012; Vol. 18, No. 9:1453-1460.