



T.C.

KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOPLUM KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF
BAKTERİLERDE PLAZMİD ARACILI KİNOLON
DİRENÇ GENLERİNİN MOLEKÜLER
KARAKTERİZASYONU**

Derya YAVUZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR-HAZİRAN / 2026



T.C.

KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOPLUM KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF
BAKTERİLERDE PLAZMİD ARACILI KİNOLON
DİRENÇ GENLERİNİN MOLEKÜLER
KARAKTERİZASYONU**

Derya YAVUZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Cihat ÖZTÜRK

II. DANIŞMAN

Prof. Dr Tülin DEMİR

KIRŞEHİR - HAZİRAN/2026

KABUL VE ONAY

“Toplum Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakterilerde Plazmid Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Moleküler Karakterizasyonu” başlıklı bu çalışma 25.06.2026 tarihinde aşağıda isimleri belirtilen jüri üyeleri tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Cihat ÖZTÜRK (Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversssitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Tülin DEMİR (II. Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Hanifi KÖRKOCA

Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Elif SEVİM

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Mustafa Gökhan GÖZEL

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Bu çalışma Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminin TIP.A4.24.007 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; bu lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Derya YAVUZ

ÖNSÖZ

Toplum kaynaklı Gram negatif bakterilerde plazmit aracılı kinolon direnç genlerinin moleküler yöntemlerle karakterizasyonu amaçlayan tez çalışmam Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi BAP birimince TIP.A4.24.007 proje numarasıyla desteklemesi dolayısıyla teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, bilimsel bakış açısıyla çalışmamın her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cihat ÖZTÜRK'e, kıymetli bilgi birikimi, akademik desteği ve yapıcı katkılarıyla çalışmama değer katan ikinci tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tülin DEMİR'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince verdikleri değerli katkıları için Sayın Prof. Dr. M. Gökhan GÖZEL'e, çalışmamın Üroloji Kliniği'nde yürütülmesini destekleyen Sayın Prof. Dr. M. Şahin BAĞBANCİ'ya, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Tıbbi Mikrobiyoloji ve Parazitoloji ana bilim dalındaki hocalarıma, laboratuvar çalışmalarım sırasında deneyim ve destekleriyle her zaman yardımcı olan sayın Uzm. Dr. Rukiye AKYOL'a, sayın Prof. Dr. Elif SEVİM'e, sayın Prof. Dr. F. Filiz ARI'ya, sayın Ömer KARAKAMIŞ'a, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve Arş. Gör. Dr. Bekir Batuhan CİNGÖZ'e, istatistiksel analizlere desteklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Memiş BOLACALI'ya ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi, emek ve fedakârlıkla her zaman yanımda olan canım aileme, moral ve motivasyon kaynağım olan, akademik bilgi ve deneyimiyle bana her konuda destek veren sevgili eşim Prof. Dr. Tamer YAVUZ'a, yaşamıma anlam ve mutluluk katan, varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren sevgili çocuklarım Yiğit ve Yağmur'a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Haziran, 2026

Derya YAVUZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ÜSE Epidemiyolojisi	4
2.2. Patogenez	5
2.3. Etiyoloji	7
2.3.1. İdrarda En Çok Saptanan Tıbbi Önemi Olan Patojen Etkenler	9
2.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması	11
2.5. Tanı	14
2.5.1. Klinik Semptomlar	14
2.5.2. Radyolojik Görüntüleme.....	15
2.5.3. Laboratuvar Tanı.....	15
2.5.3.1. Kültür Yöntemi.....	15
2.5.3.2. Moleküler Yöntem.....	19
2.6. Bakteriyel ÜSE Tedavisinde Antibiyotik Kullanım İlkeleri	20
2.7. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	22
2.7.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler	23
2.7.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler	24
2.7.3. Nükleik Asit Sentezinin İnhibe Eden Antibiyotikler	24
2.7.4. Hücre Membran Bütünlüğünü Bozan Antibiyotikler.....	24
2.8. Antibiyotik Direnci	25
2.8.1. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	26
2.8.1.1. Antibiyotik Direncinin Biyokimyasal Mekanizmaları	26
2.8.1.2. Antibiyotik Direncinin Genetik Mekanizmaları.....	28
2.9. Kinolonlar	29
2.9.1. Kinolonların Kimyasal Yapısı	31
2.9.2. Kinolonların Etki Mekanizması	32
2.9.3. Kinolon Direnci	33
2.9.3.1. Hedef Enzimde Meydana Gelen Değişiklik	33
2.9.3.2. İlaç Geçirgenliğindeki Değişimler.....	34
2.9.3.3. Plazmid Aracılı Kinolon Direnci	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Materyal	37
3.1.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi	37
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar	38
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Primerler.....	39

3.2. Yöntem	40
3.2.1. Klinik İzolatlardan Total DNA İzolasyonu.....	40
3.2.2. Plazmit Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Tespiti	41
3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi	43
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri	44
4.2. Toplum Kaynaklı Gram-Negatif İzolatların Tür Dağılımı	45
4.3. Kinolon Dirençli İzolatlarda Antibiyotik Direnç Paternleri	45
4.4. Kinolon Direncinin Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi.....	46
4.5. Kinolon Dirençli <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> İzolatlarında Çoklu İlaç Direnci.....	47
4.6. Gram-Negatif Bakteri İzolatlarında Plazmid Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Analizi.....	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	66
EKLER	80
EK-1: Etik kurul izni	80
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	82
EK-3: Olgu Rapor Formu	84
ÖZGEÇMİŞ	85

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: ÜSE patogenezi.....	6
Şekil 2.2: İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenler.	8
Şekil 2.3: Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı.	18
Şekil 2.4: Antibiyotiklerin etki mekanizmaları.	23
Şekil 2.5: Temel direnç mekanizmaları.	27
Şekil 2.6: Kinolon grubu antibiyotiklerin temel yapısı ve bazı kinolon ilaçlar.	31
Şekil 2.7: Kinolon direncinin mekanizmaları.	33
Şekil 4.1: Etken organizma dağılımı.....	45
Şekil 4.2: <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i> ve <i>aac(6')-Ib-cr</i> kinolon direnç genlerinin agaroz jel görüntüsü.....	54
Şekil 4.3: <i>oqxA</i> kinolon direnç geninin agaroz jel görüntüsü.	54
Şekil 4.4: <i>oqxB</i> kinolon direnç geninin agaroz jel görüntüsü.	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: İdrar kültürlerinin piyüri ve semptomlarıyla birlikte değerlendirilmesi.	18
Tablo 2.2: Kinolonlar, mikrobiyolojik etkinlikleri ve klinikte kullanımları.	30
Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan cihazlar.	39
Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan primerler.	40
Tablo 3.3: <i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i> ve <i>aac (6')Ib-cr</i> genlerinin optimize mPCR reaksiyon karışımı.	41
Tablo 3.4: Termal döngü cihazında. <i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i> ve <i>aac (6')Ib-cr</i> genlerinin için uygulanan optimize mPCR amplifikasyon programı.	41
Tablo 3.5: <i>qnrC</i> , <i>qnrD</i> , <i>qepA</i> , <i>oqxA</i> , <i>oqxB</i> genlerinin ayrı ayrı (tekli) PCR reaksiyon karışımı.	42
Tablo 3.6: Termal döngü cihazında <i>qnrD</i> geni için uygulanan tekli PCR amplifikasyon programı.	42
Tablo 3.7: Termal döngü cihazında <i>qnrC</i> geni için uygulanan tekli PCR amplifikasyon programı.	42
Tablo 3.8: Termal döngü cihazında <i>qepA</i> , <i>oqxA</i> , <i>oqxB</i> genleri için uygulanan tekli PCR amplifikasyon programı.....	42
Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri.....	44
Tablo 4.2: Hastaların klinik özellikleri.....	44
Tablo 4.3: Kinolon dirençli Gram-negatif izolatların antibiyotik direnç dağılımı.	46
Tablo 4.4: Kinolon direncinin cinsiyet, yaş grubu ve predispozan faktörlerle ilişkisi.....	47
Tablo 4.5: Kinolon dirençli gram-negatif izolatların fenotipik direnç ve ÇİD (MAR) profili.	48

Tablo 4.6: Kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili genlerin dağılımı.	50
Tablo 4.7: Kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda saptanan başlıca gen birliktelikleri.	51
Tablo 4.8: Bakteri türlerine göre kinolon direnciyle ilişkili genlerin dağılımı.....	51
Tablo 4.9: Kinolon dirençli Gram negatif izolatların fenotipik ve genotipik özellikleri....	52

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simgeler	:	Açıklama
-----------------	----------	-----------------

mL	:	Mililitre
µL	:	Mikrolitre
g	:	Gram
mg	:	Miligram
µg	:	Mikrogram
mg/L	:	Miligram/Litre
°C	:	Santigrat Derece

Kısaltmalar	:	Açıklama
--------------------	----------	-----------------

AMR	:	Antimicrobial Resistance
BPH	:	Benign Prostat Hiperplazisi
ÇİD	:	Çoklu İlaça Dirençli
DALY	:	Disability-Adjusted Life Year
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EAU	:	European Association of Urology
EUCAST	:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GBD	:	Global Burden of Disease
GSBL	:	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
İYE	:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
MDR	:	Multidrug-Resistant
MENA	:	Middle East and North Africa
MİK	:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMQR	:	Plasmid-Mediated Quinolone Resistance
RNA	:	Ribo Nükleik Asit
QRDR	:	Quinolone Resistance-Determining Region
TAE	:	Tris-Asetat-EDTA
USG	:	Ultrasonografi
ÜSE	:	Üriner Sistem Enfeksiyonu
YGT	:	Yatay Gen Transferi

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TOPLUM KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE PLAZMİD ARACILI KİNOLON DİRENÇ GENLERİNİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Derya YAVUZ

**Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Cihat ÖZTÜRK
II. Danışman: Prof. Dr. Tülin DRMİR**

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), toplum kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar arasında önemli bir yere sahip olup, Gram-negatif üropatojenlerde giderek artan kinolon direnci tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır. Plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili genlerin toplum kaynaklı izolatlarda bulunması, direnç determinantlarının hastane dışındaki dolaşımı ve farklı bakteri türleri arasında yayılma potansiyeli açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada, toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinin dağılımının ve kinolon direnç paternlerinin belirlenmesi; kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda çoklu ilaç direnci ile plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili genlerin araştırılması amaçlanmıştır. Prospektif tanımlayıcı-analitik olarak yürütülen çalışmaya, Ekim 2024–Ağustos 2025 tarihleri arasında Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğine başvuran, toplum kaynaklı ÜSE tanısı konulan 165 erişkin hasta dahil edilmiştir. Bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Phoenix otomatize sistemiyle gerçekleştirilmiş, sonuçlar EUCAST 2024 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Siprofloksasin ve/veya levofloksasine dirençli bulunan

Gram-negatif izolatlarda *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qepA*, *oqxA*, *oqxB* ve *aac (6')-Ib-cr* genlerinin varlığı multipleks ve tekli polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle araştırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $56,5 \pm 20,6$ yıl olup, 79'u (%47,9) erkek ve 86'sı (%52,1) kadındı. En sık izole edilen etken *Escherichia coli* (%64,8), ikinci sıklıkta ise *Klebsiella pneumoniae* (%14,5) olarak belirlendi. Toplam 165 izolatın 75'inde (%45,5) kinolon direnci saptandı ve bunların 71'ini Gram-negatif bakteriler oluşturdu. Kinolon dirençli Gram-negatif izolatların tamamı siprofloksasine, %97,2'si levofloksasine dirençliydi. Bu izolatlarda en yüksek eş direnç oranları ampisilin (%88,7), sefiksim (%66,2), sefazolin (%63,4), seftriakson (%57,7), trimetoprim-sülfametoksazol (%57,7) ve seftazidime (%57,7) karşı belirlendi. İzolatların %81,7'si çoklu ilaç dirençli olarak değerlendirildi. Kinolon direnci erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulundu ve yaşla birlikte anlamlı artış gösterdi. Moleküler incelemede en sık *oqxB* (%95,8) ve *aac (6')-Ib-cr* (%90,1) genleri saptanırken, bunları *qnrS* (%21,1), *oqxA* (%18,3) ve *qnrB* (%15,5) izledi. *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* ve *qepA* genleri hiçbir izolatta belirlenmedi. Sonuç olarak toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinde kinolon direncinin ve kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu gösterilmiştir. Özellikle *oqxB* ve *aac (6')-Ib-cr* genlerinin yüksek oranlarda saptanması, toplum kaynaklı izolatlarda kinolon direnciyle ilişkili genetik determinantların önemini ortaya koymaktadır. Florokinolonların ampirik kullanımının yerel direnç verileri doğrultusunda sınırlandırılması, tedavinin kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmesi ve bu genlerin aktarım mekanizmalarının ileri moleküler yöntemlerle araştırılması gerekmektedir.

Haziran 2026, 99 sayfa

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, plazmid aracılı kinolon direnci, Gram negatif bakteri, çoklu ilaç direnci.

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF PLASMID-MEDIATED QUINOLONE RESISTANCE GENES IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA CAUSING COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS

Derya YAVUZ

**Kırşehir Ahi Evran University
Graduate School of Health Sciences
Medical Microbiology Department**

**Supervisor: Asist. Prof. Cihat ÖZTÜRK
Second Supervisor: Prof. Dr. Tülin DEMİR**

Urinary tract infections (UTIs) are among the most prevalent community-acquired bacterial infections, and the increasing quinolone resistance in Gram-negative uropathogens is progressively limiting empirical treatment options. The presence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in community-acquired isolates is of considerable importance in terms of the circulation of resistance determinants outside hospital settings and their potential for dissemination among different bacterial species. This study aimed to determine the distribution of community-acquired UTI pathogens and their quinolone resistance patterns, and to investigate multidrug resistance and plasmid-mediated quinolone resistance-related genes in quinolone-resistant Gram-negative isolates.

This prospective, descriptive-analytical study included 165 adult patients diagnosed with community-acquired UTI who were admitted to the Urology Clinic of Kırşehir Training and Research Hospital between October 2024 and August 2025. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing were performed using the Phoenix automated system, and results were interpreted according to EUCAST 2024 criteria. The presence of *qnrA*,

qnrB, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qepA*, *oqxA*, *oqxB* and *aac(6')-Ib-cr* genes was investigated in Gram-negative isolates resistant to ciprofloxacin and/or levofloxacin using multiplex and singleplex polymerase chain reaction methods.

The mean age of the patients was 56.5 ± 20.6 years; 79 (47.9%) were male and 86 (52.1%) were female. *Escherichia coli* was the most frequently isolated pathogen (64.8%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (14.5%). Quinolone resistance was detected in 75 of 165 isolates (45.5%), of which 71 were Gram-negative bacteria. All quinolone-resistant Gram-negative isolates were resistant to ciprofloxacin, and 97.2% were resistant to levofloxacin. The highest co-resistance rates in these isolates were observed against ampicillin (88.7%), cefixime (66.2%), cefazolin (63.4%), ceftriaxone (57.7%), trimethoprim-sulfamethoxazole (57.7%) and ceftazidime (57.7%). A total of 81.7% of the isolates were classified as multidrug-resistant. Quinolone resistance was significantly higher in males than in females and increased significantly with advancing age. Molecular analysis revealed that the most frequently detected genes were *oqxB* (95.8%) and *aac(6')-Ib-cr* (90.1%), followed by *qnrS* (21.1%), *oqxA* (18.3%) and *qnrB* (15.5%). The *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* and *qepA* genes were not detected in any isolate.

In conclusion, this study demonstrates that quinolone resistance is widespread among community-acquired UTI pathogens and that multidrug resistance is highly prevalent among quinolone-resistant Gram-negative isolates. The high rates of *oqxB* and *aac(6')-Ib-cr* genes underscore the significance of quinolone resistance-related genetic determinants in community-acquired isolates. Restriction of empirical fluoroquinolone use in accordance with local resistance data, tailoring of treatment based on culture and antimicrobial susceptibility results, and further investigation of the transfer mechanisms of these genes using advanced molecular methods are warranted.

June 2026, 99 pages

Keywords: Urinary tract infection, plasmid-mediated quinolone resistance, Gram-negative bacteria, multidrug resistance.

1. GİRİŞ

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşan, erkeklerde prostatın da dahil olduğu kompleks bir yapıdır. Bu sistemin herhangi bir bölümünde patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olarak tanımlanmaktadır (1). ÜSE, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biri olup, tüm enfeksiyon hastalıkları arasında ikinci sıklıkta yer almaktadır (2). Klinik tablo basit alt üriner sistem enfeksiyonlarından akut piyelonefrit ve ürosepsise kadar ilerleyebilmektedir. Ürosepsis, üriner sistem enfeksiyonunun sistemik dolaşıma yayılması sonucu gelişen ciddi bir klinik tablodur.

ÜSE'ler, üriner sistemde yapısal veya fonksiyonel bozukluklar ile predispozan faktörlerin varlığına göre nonkomplike ve komplike enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır (1, 3). Başta benign prostat hiperplazisi, üriner sistem taş hastalığı, üriner maligniteler ve nörojenik mesane olmak üzere çeşitli predispozan faktörler üriner sistemde obstrüksiyon ve idrar stazına yol açarak enfeksiyon riskini artırmakta, tedavi edilmediğinde ürosepsise ilerleyebilmektedir (1, 3, 4). Bu tür yapısal ve fonksiyonel bozuklukların tanı ve tedavisi amacıyla sistoskopi, ürodinamik inceleme, prostat biyopsisi gibi endoskopik ürolojik girişimler sıklıkla uygulanmaktadır (5); ancak işlem öncesinde mevcut bakteriyel kolonizasyon, girişim sonrası enfeksiyon riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu nedenle, predispozan faktörlere sahip ve endoskopik girişim planlanan hastalarda işlem öncesi idrar kültürü alınarak etken mikroorganizmanın ve antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi, uygun ampirik tedavinin seçilmesi ve girişim sonrası komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (1).

Birçok bakteri ve mantar türü ÜSE'lere neden olabilmekle birlikte, en sık etkenler Gram negatif bakterilerdir. ÜSE'lerin yaklaşık %95'inde tek bir mikroorganizma etken olarak izlenmektedir. *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella* spp.'nin bu enfeksiyonların yaklaşık %90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (6, 7). Predispozan faktörlerin varlığında ise enfeksiyonların tekrarlama sıklığı artmakta; *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. gibi mikroorganizmaların

görölme oranı yükselmekte ve polimikrobiyal enfeksiyon olasılığı artmaktadır. Toplum kökenli ÜSE’lerde sıklıkla *E. coli* izole edilirken, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda daha geniş bir patojen spektrumu gözlenmektedir (8-10).

Uygun antibiyotik tedavisi uygulanmadığında ÜSE’ler ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (11). ÜSE tanısı; anamnez, fizik muayene, idrar analizi ve idrar kültürü sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (12). Tanıda altın standart olan idrar kültürü ve antibiyogram sonuçlarının gecikmesi nedeniyle, komplikasyon riskini azaltmak amacıyla çoğu hastada ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanmaktadır. Kinolonlar, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), beta-laktam (β -laktam) antibiyotikler, nitrofurantoin (NIT) ve fosfomisin (FOS) ampirik tedavide önerilen ajanlar arasında yer almaktadır (13, 14).

Kinolonlar, yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşabilmeleri nedeniyle ÜSE tedavisinde yaygın olarak kullanılan sentetik ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. Özellikle fluorokinolonlar, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sık tercih edilmekte olup son yılların en yaygın kullanılan antibiyotik gruplarından biri haline gelmiştir (15-17). Günümüzde siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin başta olmak üzere birçok kinolon türevi ajan klinik kullanımda yer almaktadır. Ancak antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı direnç oranlarının artmasına neden olmakta ve tedaviyi zorlaştırmaktadır (18).

Artan kinolon kullanımı sonucunda bakterilerde topoizomera genlerinde mutasyonlar, effluks pompalarının aktivasyonu, porin kaybı ve plazmit aracılı direnç mekanizmaları gelişmiştir. Özellikle *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *oqxAB*, *qepA* ve *aac(6’)-Ib-cr* gibi plazmit aracılı genler kinolon direncinin yayılımında önemli rol oynamaktadır. Bu durum, kinolon direncinin hızla artmasına ve hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır (19-22). Ayrıca plazmitler aracılığıyla çoklu direnç genlerinin taşınabilmesi, direnç yayılımını daha da hızlandırmaktadır (23).

Antibiyotik direnci başlangıçta hastane enfeksiyonlarıyla sınırlı bir sorunken günümüzde toplum kökenli enfeksiyonlarda da önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (24). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında, ÜSE’lerde ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğin lokal direnç oranının %20’nin altında olması önerilmektedir (25). Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve EAU verileri, özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde kinolon direncinin birçok ülkede %40’ın üzerine çıktığını göstermektedir (26, 27).

Türkiye’de yapılan sürveyans çalışmaları da benzer şekilde yüksek direnç oranları bildirmektedir (14, 28). Artan direnç oranları ampirik tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta, tedavi başarısızlıklarına ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artmasına neden olmaktadır (29).

Hasta profili, eşlik eden hastalıklar ve antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı gibi nedenlerle bölgelere, hastanelere ve kliniklere göre ÜSE etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları değişiklik göstermektedir. Bu nedenle ampirik tedavinin doğru planlanabilmesi için her merkezin etken dağılımı ve antibiyotik direnç durumunun düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (6). Ayrıca kinolon direncine neden olan plazmit aracılı direnç genlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması; direnç mekanizmalarının anlaşılması, direnç genlerinin yayılımının belirlenmesi ve etkili korunma-kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği’ne predispozan faktörlere bağlı ÜSE şikâyetiyle başvuran ve tanı/tedavi amacıyla endoskopik girişimsel işlem planlanan hastalardan alınan idrar örneklerinden izole edilen toplum kaynaklı kinolon dirençli Gram negatif bakterilerde plazmit aracılı kinolon direnç genlerinin moleküler yöntemlerle karakterizasyonu amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜSE Epidemiyolojisi

Her yıl dünya genelinde yaklaşık 150 milyon ÜSE vakası görülmekte olup, 6 milyar doları aşan tedavi maliyetleri nedeniyle sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Yüksek morbiditeye neden olarak bireylerde aktivite kısıtlılığına ve iş gücü kaybına yol açmakta, olan ÜSE'ler, hem ekonomik yükü artırmakta hem de yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Yaş ve cinsiyete göre ÜSE' epidemiyolojisi farklılık göstermektedir. Pediatrik hastalarda enfeksiyonlar yaşamın ilk üç ayında erkeklerde daha sık görülürken, bu dönemden sonra kız çocuklarında daha yaygın hale gelmektedir. Erişkinlerde ise kadınlarda yaşam boyu görülme oranı %40–60'a ulaşmakta ve enfeksiyonlar tekrarlama eğilimi göstermektedir. Genç kadınlarda asemptomatik bakteriüri insidansı %1–3 arasında değişmekte olup, bu oran gebelikte artış göstermektedir. Küresel ölçekte ÜSE'nin önemi giderek artmaktadır. Global Burden of Disease (GBD) çalışmaları, 1990–2021 yılları arasında ÜSE insidansında belirgin bir artış olduğunu ve 2021 yılında yaşa standardize insidans oranının 5.531/100.000 düzeyine ulaştığını bildirmektedir. Aynı çalışmalarda, 40–49 yaş grubundaki kadınlarda üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel özelliklerine bağlı olarak daha yüksek insidans saptanmıştır. Erkeklerde ise en yüksek insidansın 35–39 yaş aralığında olduğu bildirilmektedir. Orta yaşlı erkeklerde ÜSE gelişiminde benign prostat hiperplazisi (BPH), üriner sistem anomalileri ve üriner taş hastalığına bağlı gelişen idrar retansiyonu önemli risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca yaşlı bireylerde, çocuklarda, kateter kullanan hastalarda ve immünsüprese bireylerde enfeksiyon sıklığı belirgin şekilde artmaktadır. Bununla birlikte, özellikle *E. coli* başta olmak üzere etken mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç, enfeksiyonların yönetimini güçleştiren önemli bir faktördür (30-32).

Küresel veriler, ÜSE'nin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu desteklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 7 milyon kişi ÜSE nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmakta, bunların büyük kısmını sistit olguları oluşturmakta ve milyonlarca hasta antibiyotik tedavisi almaktadır. Bu enfeksiyonların ekonomik yükünün

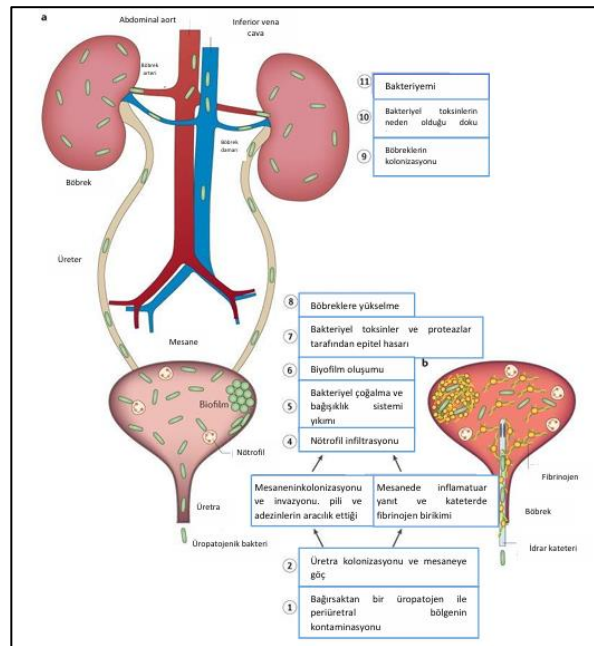
ABD’de yaklaşık 3,5 milyar dolar, Avrupa’da ise 1,5 milyar avro olduğu tahmin edilmektedir. Zaman içerisindeki epidemiyolojik değişim incelendiğinde, ÜSE vaka sayısının 1990 yılında 252,2 milyon iken 2019 yılında 404,6 milyonun üzerine çıktığı görülmektedir. Benzer şekilde, ÜSE’ye bağlı sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılı (DALY) kayıpları 1990’da 3,1 milyondan 2019’da yaklaşık 5,2 milyona yükselmiştir. Bu artışın özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde nüfus artışı, artan antibiyotik direnci ve risk faktörlerine maruziyet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Middle East and North Africa (MENA) bölgesinde de 1990–2021 yılları arasında ÜSE’ye bağlı vaka, ölüm ve DALY sayılarında belirgin artış bildirilmiştir (30).

Türkiye’de ise ÜSE hem toplum kökenli enfeksiyonlar arasında sık görülmekte hem de hastane enfeksiyonları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Çok merkezli çalışmalarda, hastane kaynaklı ÜSE prevalansının %1,7–1,82 arasında değiştiği, yoğun bakım ünitelerinde ise bu oranın %6,7’ye kadar yükseldiği bildirilmektedir. Altta yatan hastalığı olan 65 yaş ve üzeri bireylerde ürolojik girişim (%33,3), ürolojik malignite (%18,8), sonda kullanımı (%43,8), benign prostat hiperplazisi (%44,4) ve diabetes mellitus (%57,1) öyküsünün daha sık olduğu saptanmıştır. Kadınlarda ÜSE görülme sıklığı erkeklere göre daha yüksek olmakla birlikte, yaş ilerledikçe bu fark azalmakta; 80 yaşına kadar kadınlarda 1,3–2 kat daha sık görülürken, 80 yaş sonrasında her iki cinsiyette benzer oranlara ulaşmaktadır. Etken *E. coli* suşlarının %30,2’sinde ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) suşlarının %43,8’inde Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üretimi saptanmıştır. Mortalite oranı 65 yaş altında %1,26 iken, 65 yaş üzerinde %4,1 olarak bildirilmiştir (33). Hastaneye yatırılan yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada ise ÜSE sıklığı %20,2 olarak bulunmuştur (34). MENA bölgesini kapsayan Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease, GBD) analizlerinde, Türkiye’nin 2021 yılı yaş-standardize ÜSE insidansı 4.431/100.000 olarak bildirilmiş ve ülkenin orta-yüksek insidans grubunda yer aldığı gösterilmiştir (30, 35).

2.2. Patogenez

Üriner sistem enfeksiyonları, mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşmasını takiben yerleşim, çoğalma ve konak savunma yanıtları ile etkileşimleri sonucunda gelişen çok aşamalı bir patofizyolojik süreci ifade etmektedir. Patojenlerin üriner sisteme girişinde asendan, hematogen ve lenfatik yayılım olmak üzere üç temel mekanizma tanımlanmıştır. Olguların büyük çoğunluğunda enfeksiyon asendan yol ile gelişmekte; mikroorganizmalar

perineal bölgeden üretraya, buradan mesaneye ve uygun koşullar altında üst üriner sisteme ilerleyerek enfeksiyona neden olmaktadır (Şekil 2.1; Flores-Mireles ve ark. [36]).



Şekil 2.1: ÜSE patogenezi.

Özellikle *E. coli* gibi üropatojen bakteriler, fimbriyal yapılar ve adezin proteinleri aracılığıyla üroepitelyal hücrelere bağlanabilmekte ve bu sayede idrar akımıyla uzaklaştırılmaktan kaçarak enfeksiyonun başlatılması ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (36). Konak savunma mekanizmaları ise ÜSE gelişimine karşı etkili bir bariyer oluşturmaktadır. Düzenli idrar akışı, mesanenin tam boşalması, idrarın fizikokimyasal özellikleri ve lokal immün yanıt enfeksiyon riskini sınırlayan temel unsurlar arasında yer almaktadır. Buna karşın üriner obstrüksiyon, rezidüel idrar varlığı ve üriner kateterizasyon gibi durumlarda bu savunma mekanizmalarının bozulması, patojenlerin üriner sistemde kalıcılığını artırarak enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (37).

Cinsiyete bağılı olarak ÜSE'lerin görülme sıklığı değışkenlik göstermektedir. Erkeklerde daha uzun üretra yapısı, periüretral bölgenin daha kuru olması ve prostat salgısının antibakteriyel özellikleri enfeksiyona karşı koruyucu etki sağlarken; cinsel aktivite, partnerin vajinal kolonizasyonu ve sünnetsiz olma durumu enfeksiyon riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. Kadınlarda ise rektal florada bulunan üropatojenlerin periüretral alan ve distal üretrayı kolonize etmesi temel patogenetik mekanizma olarak kabul edilmektedir. Vajinal mikrobiyotadaki değışiklikler koliform bakterilerin yerleşimini kolaylaştırarak enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Önceden geçirilmiş ÜSE

öyküsü, cinsel aktivite, spermid kullanımı ve antibiyotik tedavisi kadınlarda enfeksiyon riskini artıran başlıca faktörlerdir. Menopoz sonrası dönemde azalan östrojen düzeylerine bağlı olarak gelişen vajinal atrofi, üriner inkontinans, sistosel ve artmış rezidüel idrar miktarı da enfeksiyon gelişimi açısından önemli risk unsurlarıdır (38).

Asendan yol dışındaki mekanizmalarla ÜSE gelişimi daha nadir görülmekle birlikte, bazı klinik durumlarda önem kazanmaktadır. Hematojen yayılım özellikle yenidoğanlarda ve immün sistemi baskılanmış bireylerde daha belirgin olup, mikroorganizmaların sistemik dolaşım aracılığıyla böbrek parankimine ulaşması sonucunda enfeksiyon gelişebilmektedir. *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri, *Salmonella* türleri ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenler, vücudun farklı bir odağında primer enfeksiyon oluşturduktan sonra sekonder olarak üriner sistemi tutabilmektedir (36).

Lenfatik yol ile enfeksiyon gelişimi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, deneysel çalışmalarda üreter ve böbrekler arasında lenfatik bağlantıların bulunduğu ve özellikle mesane içi basıncın arttığı durumlarda lenfatik akımın böbreklere doğru yönlenebileceği gösterilmiştir (39).

2.3. Etiyoloji

Etiyolojik ajanlar ağırlıklı olarak bakteriyel patojenlerden oluşmakta olup, ÜSE'lerde daha nadir olarak viral ve fungal mikroorganizmalarda enfeksiyon etkeni olarak saptanabilmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda enfeksiyon tek bir mikroorganizmaya bağlı gelişirken, özellikle hastane kaynaklı ÜSE'lerde altta yatan yapısal bozukluklar, invaziv girişimler ve kateter kullanımı gibi komplike durumlara bağlı olarak polimikrobiyal enfeksiyonlar daha sık izlenmektedir (40, 41).

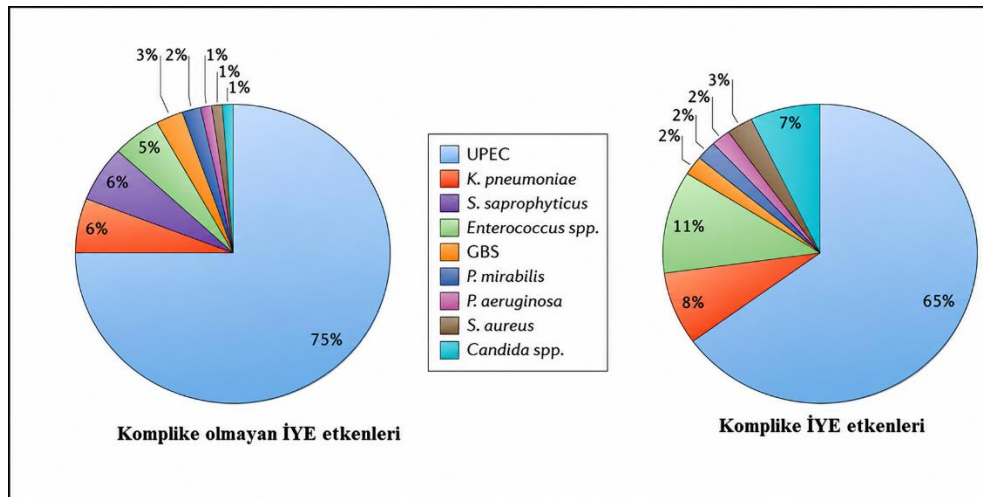
Üriner sistem enfeksiyonlarında en yaygın izole edilen patojenler Gram negatif basiller olup, *E. coli* başlıca etken olarak bildirilmektedir. Farklı klinik serilerde *E. coli*'nin izolasyon oranının %50–90 arasında değiştiği gösterilmiştir (42, 43). *E. coli*, toplum kökenli ÜSE'lerin yaklaşık %85'inden sorumlu tutulurken, hastane kökenli enfeksiyonlarda bu oran %50 düzeylerine gerilemektedir (44).

E. coli'yi sıklıkla *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Enterobacter spp.* izlemekte olup, bu etkenler özellikle komplike ve tekrarlayan enfeksiyonlarda ön plana çıkmaktadır. Koagülaz negatif stafilokoklar çoğu zaman kontaminant olarak değerlendirilmekle birlikte,

Staphylococcus saprophyticus (*S saprophyticus*). cinsel yönden aktif kadınlarda gelişen komplike olmayan akut sistit olgularında klinik açıdan anlamlı bir patojen olarak kabul edilmektedir (40, 45).

Üriner sistem enfeksiyonlarının etiyolojik dağılımı yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde en sık etken *E. coli* olmak üzere *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Proteus* türleri izlenirken, okul öncesi dönemde *E. coli* baskınlığını sürdürmektedir. Puberte öncesi dönemde ise koagülaz negatif stafilokokların etkenler arasındaki oranı artmaktadır (46). İleri yaş grubunda etken dağılımı değişmekte olup, 65 yaş üzeri bireylerde *E. coli*'nin yanı sıra *Staphylococcus spp.* ve *Enterococcus spp.* daha sık izole edilmektedir (47).

Bunun yanı sıra Gram pozitif bakteriler, anaerob mikroorganizmalar, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* daha nadir etkenler arasında yer almaktadır (40). ÜSE'ye neden olan etkenler Şekil 2.2'de gösterilmiştir (36).



Şekil 2.2: İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenler.

Üriner sistem enfeksiyonlarının etiyolojisinde bakteriyel patojenler baskın olmakla birlikte, immün sistemi baskılanmış bireylerde ve belirli klinik durumlarda fungal, viral ve paraziter etkenler de rol oynayabilmektedir. Fungal etkenler arasında *Candida* türleri, özellikle uzun süreli üriner kateterizasyon ve immünsupresyon varlığında ön plana çıkmakta; kolonizasyon sonrası gelişen enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmediğinde üst üriner sisteme ilerleyerek renal hasara yol açabilmektedir (48). Daha nadir görülen *Cryptococcus neoformans* enfeksiyonları ise ileri derecede immün yetmezliği bulunan hastalarda ciddi üriner sistem tutulumları ile ilişkilendirilmektedir (49, 50).

Viral etkenlerden adenovirüs, özellikle çocukluk çağında ve transplantasyon sonrası dönemde hemorajik sistit başta olmak üzere üriner sistem enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (51). Polyomaviridae ailesinden *Polyomavirus (BK)* virüsü, organ nakli alıcılarında böbrek tutulumu ile seyrederek greft fonksiyon kaybı açısından önemli bir etken olarak kabul edilmektedir. *Sitomegalovirüs (CMV)* nadiren ÜSE ile ilişkili bulunmakla birlikte, özellikle immünsüprese bireylerde reaktivasyona bağlı hemorajik sistit, üretrit ve striktür gelişimine neden olabilmektedir (52).

Paraziter etkenlerden *Schistosoma haematobium*, başta mesane ve alt üreterler olmak üzere seminal veziküller, daha nadir olarak prostat, vas deferens ve kadın genital sistemini etkileyebilmektedir. En sık klinik bulgusu dizüri ve sık idrara çıkma ile birlikte görülen terminal hematüridir. Tanı, idrarda parazit yumurtalarının gösterilmesi ile konulmaktadır. Endemik bölgelerde kronik üriner inflamasyon ve hematüri ile seyretmekte olup, uzun dönemde mesane kanseri gelişme riskini artırabilmektedir (53).

2.3.1. İdrarda En Çok Saptanan Tıbbi Önemi Olan Patojen Etkenler

İdrar örneklerinde en sık izole edilen tıbbi öneme sahip patojenler ağırlıklı olarak Enterobacterales ailesine ait Gram negatif bakterilerden oluşmaktadır. Bu mikroorganizmalar arasında *E. coli* ve *Klebsiella spp.* başta olmak üzere *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* ve *Providencia* türleri klinik açıdan önemli yer tutmaktadır. Ayrıca *Pseudomonas aeruginosa (P aeruginosa)* gibi non-fermentatif Gram negatif bakteriler ile *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* türleri de ÜSE’de etken olabilmektedir (54, 55).

E. coli, Enterobacterales takımı içerisinde yer alan, Gram-negatif, fakültatif anaerob ve çomak şeklinde bir bakteri olup üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkenidir. Laktoz fermentasyonu yapabilmesi nedeniyle MacConkey agarda pembe, Eosin Methylene Blue (EMB) agarda ise karakteristik yeşil röfleli koloni oluşturur. Biyokimyasal olarak oksidaz negatif, katalaz pozitif ve genellikle indol pozitifdir; IMViC reaksiyon paterni (İndol (+), Metil Kırmızısı (+), Voges–Proskauer (–), Sitrat (–)) +++ şeklindedir (56). Patojenik suşları; fimbrial adezinler, lipopolisakkarit (LPS), kapsül antijenleri ve çeşitli toksinler aracılığıyla üroepitelyal hücrelere tutunarak enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır (57, 58). Özellikle toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının başlıca etkeni olan *E. coli*, aynı zamanda sepsis ve yenidoğan menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarda da rol almaktadır (36). Son yıllarda GSBL üretimi ve kinolon direncindeki artış, bu bakteriye bağlı enfeksiyonların

tedavisini güçleştirmektedir (57, 59). Türkiye’de yapılan çalışmalarda da hem GSBL oranlarının hem de kinolon direncinin arttığı ve plazmid aracılı direnç genlerinin yayılımının çoklu ilaç direncinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (60, 61).

Klebsiella spp., Gram-negatif, kapsüllü ve hareketsiz çomak şeklinde bakteriler olup, özellikle belirgin polisakkarit kapsül yapıları nedeniyle virülansları artmıştır. Bu kapsül, bakterinin fagositozdan kaçmasına katkı sağlamakta ve kültür ortamında mukoid koloni görünümüne neden olmaktadır. MacConkey agarda laktoz fermentasyonu sonucu pembe, EMB agarda ise mukoid koloniler oluştururlar. Biyokimyasal olarak Voges–Proskauer ve sitrat testleri pozitif olup hidrojen sülfür üretmezler. Klinik açıdan en önemli türler *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* olup, indol testi ile birbirlerinden ayırt edilebilmektedir (62). *Klebsiella* türleri özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli rol oynamakta ve üriner sistem enfeksiyonlarının yanı sıra pnömoni, sepsis ve menenjit gibi ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir (54, 55).

Enterobacter, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Citrobacter* türleri de Enterobacterales ailesine ait fırsatçı patojenler olup özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda rol oynamaktadır. *Enterobacter spp.* laktoz fermente edebilen, sitrat ve Voges–Proskauer pozitif bakteriler olup üriner sistem enfeksiyonlarının yanı sıra bakteriyemi ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (54, 55). *Proteus spp.* hareketli yapısı ve üreaz aktivitesi ile dikkat çekmekte, idrar pH’ını artırarak taş oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. *Serratia spp.* ise prodigiosin pigmenti üretimi ve çoklu antibiyotik direnci ile öne çıkmaktadır. *Morganella morganii*, *Providencia spp.* ve *Citrobacter spp.* gastrointestinal flora kökenli olup fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasında yer almakta ve özellikle kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında rol oynamaktadır (63, 64).

Non-fermentatif Gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa*, oksidaz pozitif, aerob ve yüksek çevresel direnç gösteren bir patojen olup özellikle immünsüprese hastalarda ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir etkidir. Virülans faktörleri ve antibiyotik direnci nedeniyle ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (64, 65).

Gram-pozitif bakteriler arasında *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Streptococcus spp.* üriner sistem enfeksiyonlarında rol oynayabilmektedir. *Staphylococcus saprophyticus* özellikle cinsel aktif genç kadınlarda toplum kökenli ÜSE etkeni olarak önem taşıırken, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ön plana

çıkmaktadır. *Enterococcus spp.* gastrointestinal flora kökenli olup en sık üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmakta ve özellikle *E. faecalis* ve *E. faecium* klinik açıdan önem taşımaktadır (66, 67). *Streptococcus spp.* ise daha nadir olmakla birlikte özellikle gebelerde Grup B streptokok enfeksiyonları obstetrik komplikasyonlar açısından önem arz etmektedir (37, 68).

2.4. Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE); mikroorganizmaların eksternal üretral meadan renal kortekse kadar üriner sistemin herhangi bir dokusunda kolonizasyonu ve buna bağlı inflamatuvar yanıt gelişmesiyle ortaya çıkan klinik tablolardır (66). ÜSE klinik özellikleri, enfeksiyonun yerleşim yeri ve hastaya ait risk faktörlerine, enfeksiyonun kazanıldığı ortama, semptomların varlığına, enfeksiyonların tekrar etme özelliklerine lokalize veya sistemik klinik bulgularına bağlı olarak geniş bir dağılım göstermekte olup, bu heterojen yapı, ÜSE'lerin belirli sınıflandırmalar çerçevesinde ele alınmasını gerekli kılmaktadır. Sınıflandırma uygun tedavi seçiminin yapılması, hastalığın seyrinin öngörülmesi ve klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliğin sağlanması açısından temel bir yaklaşımdır (36).

ÜSE'ler daha çok bakterilerle oluşur. Normalde steril olması beklenen idrarda enfeksiyon veya kontaminasyon sonucu bakteri olması bakteriüriyi tanımlar. idrar kültüründe 10 000 CFU/ml üzerinde bakteri bulunması anlamlıdır. Her mikroskop alanında idrarda 5-8 lökosit bulunması piyüri, idrar kültüründe ml'de 100.000 üzerinde bakteri olmasına rağmen hastalarda herhangi bir semptomun olmaması asemptomatik bakteriüri olarak tanımlanır. Çoğu bireyde tedavi gerektirmemekle birlikte gebelerde ve invaziv ürolojik girişim planlanan hastalarda tarama ve tedavi klinik açıdan önem taşımaktadır. Klinik pratikte sık görülmeleri, tekrarlama eğilimleri ve bazı olgularda ciddi komplikasyonlara yol açabilmeleri nedeniyle önemli bir morbitide nedenidir. Dünya genelinde her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen ÜSE'ler özellikle kadınlarda daha sık görülmekte olup, yaş, cinsiyet, anatomik ve fonksiyonel üriner sistem özellikleri ile eşlik eden kronik hastalıklar enfeksiyon gelişmesinde belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (37, 66, 67).

Anatomik yerleşime göre, ÜSE'ler alt ve üst üriner sistem enfeksiyonları olarak iki ana grupta incelenmektedir. Alt üriner sistem enfeksiyonları, mesane ve üretranın tutulduğu sistit ve üretrit tablolarını kapsamakta olup erkeklerde prostat bezinin iltihabı olan prostatit de bu grupta değerlendirilmektedir. Klinikte en sık sistit tablosu ile karşılaşılmaktadır. Sistit hem

erkeklerde hem de kadınlarda mesanenin semptomatik enfeksiyonu olup kadın popülasyonunda oldukça sık görülmektedir. İdrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, ani işeme hissi, suprapubik bölgede ağrı ve bazı olgularda makroskopik hematüri gibi semptomlarla seyretmektedir. Ateş, titreme vb. bulgular yoktur, enfeksiyon lokalizedir ve bu yönüyle, sistemik tutulum gösteren enfeksiyonlardan ayrılır. Vakaların büyük çoğunluğunda etken mikroorganizma olarak *E. coli* saptanmaktadır (68, 69).

Ürogenital yakınmaların %25'ini oluşturan ve erkeklerin %50'sinin bir dönemde geçirdiği prostatitte en sık etken *E. coli* olup daha az sıklıkta *Pseudomonans spp.* ve *Streptococcus faecalis* (*S faecalis*) etkindir. Ateş, titreme, bel/perineal ağrı, pollaküri, ani idrar yapma isteği gelmesi, dizüri, halsizlik, artralji, miyalji, infravezikal obstrüksiyon bulguları ile kendisini belli eder (66). Üretrit, enfeksiyon kaynaklı veya enfeksiyon dışı kaynaklı olabilir. Çoğu durumda üretrit, cinsel yolla bulaşan bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanır; bunların en yaygın olanları *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* 'dır (69).

Böbrek parankimi ve toplayıcı sistemin tutulduğu enfeksiyonlarda üst üriner sistem enfeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. Piyelonefrit bu grubun en önemli klinik formu olup akut veya kronik seyretmektedir (70). Akut piyelonefritli hastalar genellikle ateş, bulantı ve kusma, terleme ve titreme gibi sistemik bulguların yanı sıra sık idrara çıkma, gece idrara kalkma, idrar yaparken yanma, çarpıntı ve karında şişkinlik yakınmalarıyla sağlık kuruluşlarına başvurabilmektedir. Fizik muayenede ise kostovertebral açıda hassasiyet, üreter hattı boyunca palpasyonla ağrı ve taşikardi gibi klinik bulgular saptanabilmektedir. Etiyolojisinden %80 sorumlu üropatojen asendan yolla bulaşan *E. coli*'dir (66). Akut piyelonefrit klinik olarak komplike ve komplike olmayan olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Komplike piyelonefritin kısa sürede ürosepsis gelişimine yol açabilmesi nedeniyle, bu ayrımın erken dönemde yapılması hayati önem taşımaktadır (69).

Kronik piyelonefrit ise çoğunlukla çocukluk döneminde başlayan vezikoüreteral reflüye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda gelişen, böbrek parankimini tutan ve ilerleyici seyir gösteren bir hastalıktır. Hastalık akut atakların tekrarlamasıyla veya yıllar içinde sinsi bir şekilde ortaya çıkarak son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Klinik bulgular değişken olup, tekrarlayan ateş, belirsiz bel ağrısı, piyüri ve genellikle 1 g/gün altında proteinüri ile kendini gösterebilir. Bazı olgularda renal iskemiye bağlı ciddi hipertansiyon ve buna eşlik eden böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (71).

Klinik seyir ve hastaya ait risk faktörleri açısından ÜSE'ler komplike olmayan ve komplike enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Komplike olmayan ÜSE'ler genellikle sağlıklı gebe olmayan en çok genç, cinsel açıdan aktif kadınlarda görülmekte ve çoğunlukla alt üriner sistemle sınırlı kalmaktadır (72). Hasta; dizüri, idrar sıklığı, idrar aciliyeti ve/veya suprapubik ağrı semptomları ile başvurur. Etken bakterilerin öngörülebilir doğası nedeniyle rutin idrar kültürleri gerekli değildir. Ancak ilk tedavinin başarısız olduğu hastalarda idrar tahlili yapılması uygun olabilir (73).

Bu gruptaki hastalarda klinik tablo hafif seyirli olup kısa süreli antibiyotik tedavisine genellikle iyi yanıt alınmaktadır. Komplike ÜSE'ler üriner sistemde yapısal veya fonksiyonel bozuklukların, obstrüksiyonun, yabancı cisimlerin (üriner kateter vb.), sistemik hastalıkların veya immünsüprasyonun eşlik ettiği durumlarda ortaya çıkmaktadır (72).

Komplike ÜSE, her yaş grubunda ve her iki cinste görülmekle birlikte, erkeklerde ortaya çıkan enfeksiyonların büyük bölümü altta yatan anatomik veya fonksiyonel bozukluklar nedeniyle komplike nitelik taşımaktadır. Erkeklerde benign prostat hiperplazisi, prostatit, üriner sistem taşları, idrar akımını engelleyen obstrüksiyonlar ve vezikoüretal reflü gibi durumlar bu tabloya zemin hazırlarken, kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde sistosel, artmış rezidü idrar ve geçirilmiş genitoüriner cerrahiler komplike ÜSE riskini artırmaktadır. Bu hasta grubunda bakteriyemi ve sepsis gelişme olasılığı daha yüksek olup, perinefritik veya intrarenal apse, amfizematöz piyelonefrit ve yineleyen enfeksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Klinik tablo, hafif alt üriner sistem semptomlarından sistemik tutulumla bağlı ağır enfeksiyon bulgularına kadar geniş bir spektrumda değişkenlik göstermektedir (72, 74).

Enfeksiyonun kazanıldığı ortama göre yapılan sınıflandırmada ise ÜSE'ler toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar olarak ele alınmaktadır. Toplum kökenli enfeksiyonlar genellikle daha duyarlı patojenlerle ilişkilidir. Buna karşılık sağlık hizmeti ilişkili ÜSE'ler, özellikle üriner kateter kullanımı ile bağlantılı olup antimikrobiyal direnç açısından daha sorunlu bir klinik tablo oluşturabilmektedir (36).

Toplum kaynaklı ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının etken mikroorganizmaları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık izole edilen etken *E. coli* iken, hastane kökenli enfeksiyonlarda *E. coli*'ye ek olarak *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Staphylococcus spp.* gibi mikroorganizmalar da enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir (75).

Enfeksiyonların tekrar etme özellikleri de dikkate alınması gereken klinik bir durumdur. Tekrarlayan ÜSE'ler, belirli zaman aralıklarında enfeksiyon ataklarının yeniden ortaya çıkmasıyla karakterizedir ve relaps veya reinfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Bu durum, altta yatan predispozan faktörlerin varlığına işaret etmekte ve ileri değerlendirme gerektirebilmektedir (37).

2.5. Tanı

2.5.1. Klinik Semptomlar

Doğru dozda ve zamanında ÜSE' tanısı konularak, uygun tedavinin başlanması olası komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tanıda kullanılan yöntemler genel olarak klinik değerlendirme, idrar analizleri, mikrobiyolojik kültür yöntemleri, hızlı tanı testleri, moleküler tanı teknikleri ve görüntüleme yöntemleri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yöntemlerin her biri tanı sürecinin farklı aşamalarında önemli bilgiler sağlamaktadır. Klinik değerlendirme hastanın semptomlarını ve risk faktörlerini ortaya koyarken, idrar analizleri enfeksiyon varlığı hakkında hızlı ve pratik bilgiler sunmaktadır. Mikrobiyolojik kültür yöntemleri ise enfeksiyon etkeninin tanımlanmasına ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır (72). Tanı yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi özellikle komplike enfeksiyonların tanınması açısından önemlidir. Günümüzde antibiyotik direncinin giderek artması, enfeksiyon etkenlerinin doğru şekilde tanımlanmasını daha da önemli hale getirmiştir (67).

Klinik değerlendirme üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında ilk basamağı oluşturmaktadır. Semptomlar, hastanın cinsiyetine, enfeksiyonun lokalizasyonuna ve komplike olup olmasına göre değişiklik göstermektedir. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında (örneğin; sistit) genellikle idrar yaparken yanma (dizüri), sık idrara çıkma (pollaküri), idrara sıkışma hissi (urgency), suprapubik ağrı ve hematüri gibi semptomlar görülür, Ayrıca, idrarın bulanık ve kötü kokulu olması da sistitin önemli bir belirtisidir. Üst üriner sistem enfeksiyonlarında (örneğin; piyelonefrit) ateş, üşüme titreme, yan ağrısı, kostovertebral açısı hassasiyeti, mide bulantısı ve kusma yakınmaları vardır. Bu bulgulara alt üriner sistem semptomları da (pollaküri, dizüri, sıkışma hissi) eklenebilir. Komplike İYE, enfeksiyonun ilerlemesine, persistansına veya rekürrensine neden olabilen faktörler varlığında karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde İYE'ye çoğunlukla ürolojik sorunlar ve/veya immunosupresyon eşlik eder. Bu yüzden erkeklerde tersi kanıtlanmadıkça İYE komplike bir

enfeksiyon olarak kabul edilir. Bununla birlikte Yaşlılarda, özellikle demans, sonda ve atipik semptomlar varlığı sık görüldüğü için, İYE semptomlarını tanımlamak güç olmaktadır, bu yüzden yaşlılarda sıklıkla görülen bakteriüri varlığında üriner semptomlar olmasa da yanlışlıkla ürosepsis tanısı konabilmektedir (76).

2.5.2. Radyolojik Görüntüleme

Akut komplike ÜSE hastalarının büyük çoğunluğunda, tanı ve tedavi sürecinde görüntülemeye ihtiyaç yoktur. Görüntüleme ciddi seyirli, uygun antimikrobiyal tedavi almasına rağmen 48-72 saat sonunda hala semptomları devam eden ya da uygun tedaviden birkaç hafta sonra yeniden ÜSE semptomu olan veya ani başlayan idrar çıkışında azalma, postrenal akut böbrek yetmezliği şüphesi gibi üriner sistemde tıkanıklık ihtimalinin olduğu durumlarda yapılmalıdır Bu hastalarda, piyelonefrit, intrarenal veya perinefritik abse veya taş varlığını değerlendirmek için ultrasonografi (USG) ve direkt üriner sistem grafisi çekilmelidir. Ultrasonografi normal saptanırsa bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. Kadınlarda; altı ayda ikiden fazla tekrarlayan ataklar olması durumunda, üriner sistem USG ve direkt üriner sistem grafisi ile değerlendirilmelidir Erkeklerde ÜSE daha az yaygın olup mesane boşaltımında bozulma gibi yatkınlık oluşturan faktörleri dışlamak adına ilk belgelenen bakteriüri sonrası görüntüleme önerilir. İlk tercih edilecek görüntüleme yöntemi USG ve direkt üriner sistem grafisidir (77).

2.5.3. Laboratuvar Tanı

2.5.3.1. Kültür Yöntemi

Mikrobiyolojik sonuçların güvenilirliği ÜSE’lerde laboratuvar tanısında büyük ölçüde örnek alım yöntemine bağlıdır. Numunenin alınma şekli, taşınma ve saklama koşulları örnek kalitesini belirleyen temel faktörlerdir. Enfeksiyon etkeninin doğru şekilde saptanabilmesi için idrar örneğinin antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınması; tercihen sabah ilk idrar örneğinin ya da mesanede yeterli süre beklemiş orta akım idrar örneğinin kullanılması önerilmektedir. Örnek öncesinde aşırı sıvı alımı idrarı dilüe ederek bakteri yoğunluğunu azaltabileceğinden önerilmemektedir. Kültür ve piyüri değerlendirmesi için laboratuvar uygulamalarında genellikle 5–10 mL idrar örneği yeterli kabul edilmektedir (78, 79).

İdrar örnekleri hastanın klinik durumuna göre orta akım, kateter, suprapubik aspirasyon veya idrar torbası ile elde edilebilmekle birlikte, erişkinlerde noninvaziv ve pratik olması

nedeniyle en sık tercih edilen yöntem temiz orta akım idrar örneğidir. Bu yöntemde, uygun genital temizlik sonrası idrarın ilk kısmı dışarı bırakılarak orta kısmı steril kaba alınmakta ve böylece distal üretra ile genital bölge florasına ait kontaminasyon en aza indirilmektedir (80).

Alınan örneklerin steril, uygun şekilde kapatılmış ve doğru etiketlenmiş kaplarda laboratuvara ulaştırılması gerekmektedir. Etiket üzerinde hasta bilgileri, örnek alma zamanı ve yöntemi belirtilmelidir. Bakteriyel çoğalma veya azalmaya bağlı koloni sayısı değişikliklerini önlemek amacıyla örnekler mümkün olan en kısa sürede işleme alınmalıdır (81). İdrar örnekleri ideal olarak iki saat içinde analiz edilmeli; gecikme durumunda 4 °C’de saklanmalı ve bu koşullarda en fazla 24 saat muhafaza edilmelidir. Soğutma imkânının olmadığı durumlarda ise borik asit içeren koruyucu tüpler kullanılarak örnek stabilitesi sınırlı süreyle korunabilmektedir (82).

İdrarın mikrobiyolojik analizi; fiziksel, kimyasal ve mikroskobik incelemeleri içermekte olup, ÜSE laboratuvar tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Makroskopik olarak idrarın bulanıklık veya berraklığı değerlendirilmekle birlikte, bu bulgu tek başına tanı koydurucu değildir; zira bulanıklık protein veya kristal varlığına bağlı olarak da gelişebilmektedir (83). Bu nedenle mikroskobik inceleme tanıda temel basamaklardan birini oluşturmaktadır.

Mikroskobik değerlendirmede piyüri varlığı önemli bir bulgudur. Orta akım idrar örneğinde mm³’te ≥ 10 lökosit saptanması veya direkt incelemede her sahada en az bir lökosit görülmesi piyüri olarak kabul edilmektedir. Santrifüj sonrası sediment incelemesi de kullanılabilmekle birlikte, yöntem standardizasyonunun güç olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Bununla birlikte piyüri nonspesifik bir bulgu olup her zaman enfeksiyon varlığını göstermemektedir. Lökosit esteraz testi hızlı bir tarama yöntemi olarak kullanılmakta, ancak negatif sonuç varlığında klinik şüphe devam ediyorsa mikroskobik inceleme ve kültür ile değerlendirme yapılması gerekmektedir. Ayrıca mikroskobik ya da makroskobik hematüri görülebilmekte olup, eritrosit varlığında taş, tümör, glomerulonefrit ve renal tüberküloz gibi diğer patolojiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (76).

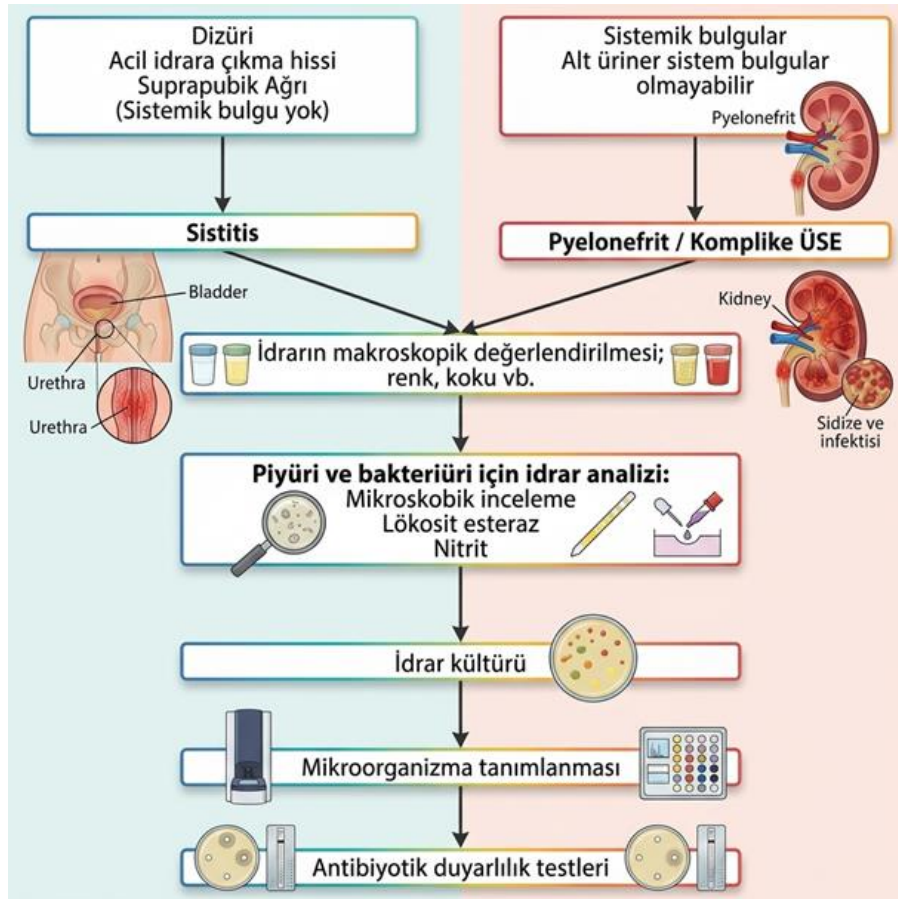
İdrar örneklerinde bakteri varlığının hızlı değerlendirilmesinde Gram boyama önemli bir yöntemdir. Bu yöntem, etken mikroorganizmanın morfolojisi ve yoğunluğu hakkında bilgi sağlamaktadır. Santrifüj edilmemiş ve Gram boyası ile boyanmış idrar örneğinde 1000 büyütmede tek bir bakterinin görülmesi, mililitrede yaklaşık 10⁵ bakteri varlığına karşılık gelmektedir. Özellikle hastanede yatan ve sepsis şüphesi bulunan hastalarda Gram boyama

ile erken etken saptanması tedavi yönetimi açısından önem taşımaktadır. Nitrit testi gibi indirekt yöntemler de kullanılmakla birlikte, yalancı negatif sonuçlar nedeniyle tanısal güvenilirlikleri sınırlıdır. Bu amaçla günümüzde hızlı ve otomatik tarama sistemleri de kullanılabilmektedir (10).

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında altın standart yöntem idrar kültürüdür. İdrar kültürü, etken mikroorganizmanın tanımlanmasını ve uygun antibiyotik tedavisinin belirlenmesini sağlar (84). Kültür işlemi için uygun şekilde alınan idrar örneği, kalibre öze ile kantitatif olarak ekilmekte; Gram negatif bakteriler için EMB veya MacConkey agar, Gram pozitif bakteriler için ise koyun kanlı agar (Sheep Blood Agar, SBA) kullanılmaktadır. Ekim sonrası besiyerleri 35–37 °C’de 18–24 saat inkübe edilmekte ve koloni sayısı ile morfolojik özellikler değerlendirilerek sonuçlandırılmaktadır (82).

Kültür sonucunda $\geq 10^5$ kob/mL bakteri üremesi genellikle anlamlı bakteriüri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte akut sistitli kadınlarda daha düşük bakteri sayıları (10^2 – 10^5 kob/mL) da klinik olarak anlamlı olabilir. *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Candida spp.* gibi etkenlerde ise 10^4 – 10^5 kob/mL düzeyleri anlamlı kabul edilmektedir (75). Kültürde birden fazla mikroorganizma üremesi çoğunlukla kontaminasyon olarak değerlendirilmekle birlikte, özellikle kateter ilişkili ve yaşlı hastalarda polimikrobiyal enfeksiyonların görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (85).

İdrar kültürü sonuçlarının yorumlanmasında yalnızca koloni sayısı değil, hastanın klinik bulguları ve piyüri varlığı da birlikte değerlendirilmelidir. Bu kapsamda, düşük koloni sayısına rağmen piyüri ve semptom varlığı enfeksiyonu desteklerken; semptom ve piyüri yokluğunda saptanan üremeler genellikle kontaminasyon olarak değerlendirilmektedir. Piyüri ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesine ilişkin yaklaşım Tablo 2.1’de gösterilmiştir (18, 21). ÜSE tanısında izlenen basamaklar ise Şekil 2.3’de sunulmuştur (86).



Şekil 2.3: Üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı.

Tablo 2.1: İdrar kültürlerinin piyüri ve semptomlarıyla birlikte değerlendirilmesi.

Bakteri Üreme Miktarı	Piyüri Varlığı	Semptom Varlığı	Olası Tanı ve Öneri
<10 ² KOB/mL	-	-	Bakteriyel hastalık yok
		+	Chlamidya spp., CMV, HSV kaynaklı enfeksiyon üretral, servikal, idrar kültürü önerilir
	+	-	Aseptik piyüri; dehidratasyon olabilir
		+	Chlamidya spp, N. gonorrhea, Ureoplasma spp. enfeksiyonu araştırılmalıdır Antibiyotik kullanım öyküsü sorgulanmalıdır
10 ² - 10 ⁵ KOB/mL	-	-	Perineal kontaminasyon/Kateter kolonizasyonu
		+	Chlamidya spp, N. gonorrhea, yakın zamanda antibiyotik tedavisi almış hasta, Enfeksiyon dışı nedenler àSemptomlar bir hafta
	+	-	Asemptomatik bakteriüri/yakın zamanda antibiyotik tedavisi almış hasta
		+	Semptomatik bakteriüri
≥10 ⁵ KOB/mL	-	-	Asemptomatik bakteriüri/kontaminasyon/yeni cinsel aktivite kaynaklı geçici enfeksiyon
		+	Sistit, pyelonefrit
	+	-	Asemptomatik bakteriüri
		+	Sistit, pyelonefrit

2.5.3.2. Moleküler Yöntem

Günümüzde nükleik asit temelli moleküler yöntemler, yüksek duyarlılık ve kısa sürede sonuç verebilme özellikleri sayesinde tıbbın birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrobiyoloji alanında bu tekniklerden; tanı koyma, viral yük ölçümü ve izlenmesi, direnç genlerinin saptanması, genotiplendirme, filogenetik incelemeler, epidemiyolojik araştırmalar ve özellikle salgınların hızlı biçimde belirlenmesi amacıyla yararlanılmaktadır (87, 88). Ayrıca kültürde üretilmeyen, yavaş çoğalan veya virüslerde olduğu gibi laboratuvar koşullarında üretimi güç olan mikroorganizmaların tanısında önemli bir yere sahiptir (87). Hastalığın erken dönemlerinde antikor yanıtının henüz gelişmemiş olabilmesi, antijen testlerinde görülebilen duyarlılık ve özgüllük sorunları ile farklı alt tiplerin ayırt edilmesindeki güçlükler nedeniyle moleküler teknikler, günümüzde enfeksiyonların tanı ve takibinde serolojik yöntemlere kıyasla daha fazla tercih edilmektedir (88). Bunun yanında mikroorganizmaların sınıflandırılmasına ilişkin belirsizliklerin giderilmesi ve filogenetik ilişkilerin daha doğru ortaya konulması da moleküler yöntemlerin sağladığı önemli katkılar arasında yer almaktadır (89).

Moleküler yöntemler temel olarak hibridizasyon, amplifikasyon ve sekanslama yöntemleri olarak sınıflandırılır. Günümüzde sıklıkla kullanılan PCR (Polimerase Chain Reaction, “Polimeraz Zincir Reaksiyonu”) yöntemleri amplifikasyon temelli moleküler yöntemlerdendir. Gerçek zamanlı PCR için ilk basamak, nükleik asitin hücre yapılarından ayrıldığı izolasyon aşamasıdır. Sonrasında hedef nükleik asit dizisinin 25-40 döngü ile sağlanan zincir amplifikasyonu ve elde edilen amplikonların tespit aşaması gelmektedir.

Hedef nükleik asit dizisine komplementer primerler ile amplifikasyon yapılması, etkenlerin hızlı ve spesifik tanımlanmasını sağlamaktadır. Hastanın yakın zamanda antibiyotik kullanımı varsa ya da etkenin saptanması için özellikli besiyeri ihtiyacı varsa PCR testleri etkenin tespitini kolaylaştırır. PCR yöntemleri her ne kadar avantajları ile ön plana çıksa da sınırlılıkları göz ardı edilmemelidir. Aynı örnekten birden fazla mikroorganizma tanımlayabilen multipleks PCR yöntemlerinde mikroorganizma kalıp nükleik asitleri, kullanılan kaynaklar için yarışa girebilir. Test panelinde bulunan primerler uyumsuz olduğunda tespit edilebilir amplikon oluşturulamayabilir. Bahsedilen her iki durumda da örnekte bulunan mikroorganizma tanımlanamamaktadır (90).

2.6. Bakteriye ÜSE Tedavisinde Antibiyotik Kullanım İlkeleri

Bakteriyel ÜSE tedavisinde temel yaklaşım, enfeksiyon etkeninin eradikasyonunu sağlamak amacıyla uygun antimikrobiyal ajanların kullanılmasıdır. Antibiyotik seçimi; enfeksiyonun lokalizasyonu ve şiddeti, hastanın klinik durumu, komplike edici faktörlerin varlığı, önceki antibiyotik kullanımı ve bölgesel direnç oranları dikkate alınarak yapılmalıdır. Ayrıca tercih edilen ajanların idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi ve üriner sistem yoluyla atılması tedavi etkinliği açısından önem taşımaktadır (70).

Klinik pratikte tedavi çoğu zaman ampirik olarak başlatılmakta, ancak etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edildikten sonra tedavi buna göre yeniden düzenlenmektedir. Güncel kılavuzlar ampirik tedavi seçiminde; hastalığın şiddeti, bireysel direnç risk faktörleri, hasta özellikleri ve toplumdaki direnç paternlerinin göz önünde bulundurulmasını önermektedir (70). Özellikle komplike ÜSE olgularında tedavi yalnızca antibiyotik kullanımı ile sınırlı kalmamalı; üriner obstrüksiyonun giderilmesi, kateter gibi yabancı cisimlerin uzaklaştırılması ve altta yatan hastalıkların kontrol altına alınması gerekmektedir (91).

Günümüzde ÜSE tedavisinde kullanılan pek çok antimikrobiyal bulunmakta olup, bu antibiyotik gruplarının etki mekanizmaları ve klinik kullanım özelliklerinin bilinmesi, tedavi sürecinin rasyonel ve etkin bir şekilde planlanması açısından önem taşımaktadır (92). Bu bağlamda; en sık kullanılan antibiyotikler ve kısaca etki mekanizmaları; Trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu; folik asit sentezinin farklı basamaklarını inhibe ederek bakteriyel DNA sentezini engelleyen ve sinerjik etki gösteren antimetabolit bir ajandır. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi üropatojenlere karşı etkinliği yüksektir. İdrar ve renal dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları sayesinde ÜSE tedavisinde sık kullanılmaktadır. Direnç gelişimi ise başlıca hedef enzim değişiklikleri ve alternatif enzim üretimi ile ilişkilidir (93, 94).

β -laktam antibiyotikler; geniş spektrumlu ve bakterisidal etkili ajanlar olup, temel yapılarını oluşturan β -laktam halkası aracılığıyla etki göstermektedir ve farklı alt gruplara ayrılmaktadır (95, 96). Bu antibiyotiklere karşı direnç en sık β -laktamaz enzimleri ile gelişmekte; ayrıca PBP değişiklikleri, effluks mekanizmaları ve geçirgenlik azalması da rol oynamaktadır (97-99). β -laktamazlar kromozomal veya plazmid aracılı olup özellikle *Enterobacterales* türlerinde yaygındır; *AmpC* enzimleri ve plazmid kaynaklı geniş spektrumlu β -laktamazlar (*TEM*, *SHV*, *CTX-M*, *OXA*) önemli direnç mekanizmaları arasında

yer almaktadır. Özellikle CTX-M tipi enzimler ÜSE etkenlerinde sık görülmekte olup, bu bakteriler çoğunlukla çoklu ilaç direnci göstermekle birlikte β -laktamaz inhibitörlerine duyarlılıklarını koruyabilmektedir (99, 100).

Nitrofurantoin; artan antibiyotik direnci nedeniyle yeniden önem kazanan ve özellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan bir ajandır. Çoklu etki mekanizmasıyla DNA, RNA ve bakteriyel metabolik süreçleri inhibe ederek direnç gelişimini sınırlandırır ve birçok üropatojene karşı etkilidir; ancak *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas* türlerine karşı etkinliği düşüktür. İdrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşması etkinliğini artırırken, böbrek dokusunda yetersiz düzeylere ulaşması nedeniyle üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı sınırlıdır (21, 101).

Fosfomisin; artan antimikrobiyal direnç karşısında öne çıkan, hücre duvarı sentezinin erken basamağını inhibe eden bakterisidal bir ajandır; özellikle *E. coli* başta olmak üzere birçok üropatojene karşı etkili olup GSBL üreten suşlarda da yüksek duyarlılık gösterirken, bazı non-fermentatif bakterilere karşı etkinliği sınırlıdır. Direnç gelişimi ise başlıca hücre içine alımın azalması ve inaktive edici enzimlerin üretimi ile ilişkilidir (102, 103).

Sefalosporinler; β -laktam antibiyotikler olup penisilin bağlayıcı proteinleri inhibe ederek hücre duvarı sentezini bozmak suretiyle bakterisidal etki gösterir ve farklı kuşaklara ayrılır. Geniş kullanım alanına sahip olan bu ajanlar, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup antibakteriyel özellikleri yapısal modifikasyonlara bağlıdır (104, 105).

Kinolonlar, bakteriyel DNA replikasyonunda görev alan DNA giraz ve topoizomera IV enzimlerini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. Yüksek oral biyoyararlanımları ve doku penetrasyonları nedeniyle özellikle üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli sistemik enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yaygın kullanıma bağlı olarak gelişen kromozomal mutasyonlar ve plazmid aracılı direnç mekanizmaları, bu antibiyotiklerin etkinliğini giderek sınırlamaktadır (106).

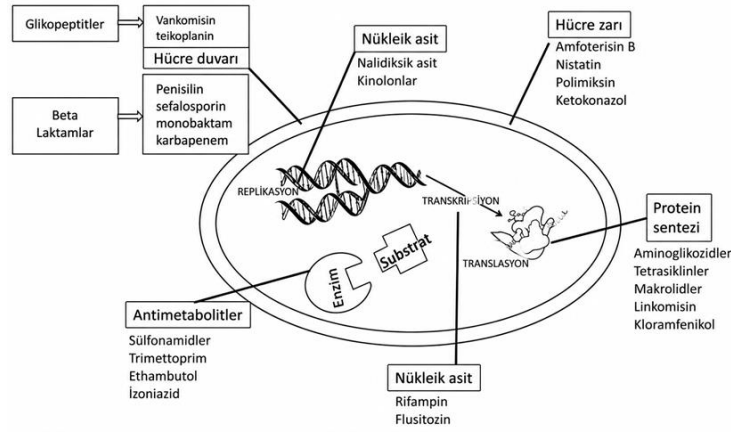
Antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı direnç gelişimini artırmakta ve tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle antibiyotik seçiminin mümkün olduğunca kültür ve duyarlılık sonuçlarına dayandırılması önerilmektedir. Direnç oranı %20'nin üzerinde olan antibiyotiklerin ampirik tedavide tercih edilmemesi gerektiği bildirilmektedir (92).

Antimikrobiyal ajanlar; bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlara karşı etkili olacak şekilde farklı gruplara ayrılmakta olup, her ajanın etki spektrumu ve hedefi farklıdır. Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ajanlar olup, etkilerini bakteriyostatik veya bakterisidal mekanizmalarla göstermektedir. Bu ajanların klinik kullanımında temel ilke, mikroorganizmaya etkili olurken konak hücrelerine zarar vermemesi, yani seçici toksisite göstermesidir (93, 107).

Antibiyotik tedavisi planlanmadan önce uygun kültür örneklerinin alınması büyük önem taşımaktadır. Böylece etken mikroorganizma belirlenerek hedefe yönelik tedavi uygulanabilmektedir. Etkenin belirlenemediği durumlarda ise klinik ve laboratuvar bulgulara dayanarak ampirik tedaviye başvurulmaktadır (108). Antibiyotiklerin etkinliği, mikroorganizmanın yapısal özelliklerine bağlı olarak değişmekte; özellikle Gram-negatif bakterilerin dış membran yapısı bazı antibiyotiklerin hücre içine girişini sınırlayabilmektedir. Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de tedavi başarısını belirleyen önemli unsurlardır. Zaman bağımlı etki gösteren beta-laktamlar ile konsantrasyon bağımlı etki gösteren aminoglikozid ve kinolonlar arasında bu açıdan farklılıklar bulunmaktadır (93). Klinik uygulamada antibiyotik seçimi yapılırken enfeksiyonun yeri, etken patojen, hastanın yaşı, bağışıklık durumu ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (109).

2.7. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre; hücre duvarı sentezini inhibe edenler (β -laktamlar, glikopeptitler), protein sentezini inhibe edenler (aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklinler), nükleik asit sentezini bozanlar (kinolonlar, rifampisin) ve hücre membran bütünlüğünü bozanlar (polimiksinler, daptomisin) olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılır (Şekil 2. 4) (93).



Şekil 2.4: Antibiyotiklerin etki mekanizmaları.

2.7.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

Hücre duvarı bakteri bütünlü ğünü sağlayan ve dış ortam ile ilişkisini sağlayan bir yapıdır. Hücre duvarı, bakterilerde sitoplazmik membran ile kapsül arasında yer alan yapıların tümüne verilen addır. Gram pozitif bakterilerde hücre duvarı esas olarak peptidoglikan ve teikoik asitten; Gram negatif bakterilerde ise peptidoglikan ve dış membran yapısından oluşmaktadır. Bakteri hücre duvarı, gücünü peptidoglikan (müreın, muropetid gibi adlar da verilir) yapısından almaktadır. Peptidoglikan yapısını zayıflatan ajanlar, bakterinin şeklini ve bölünme özelliğini kaybetmesine ve ozmotik lizisle ölmesine neden olurlar. Peptidoglikan yapı, sadece prokaryotlarda bulunduğu için hücre duvarı sentezini hedefleyen antibiyotikler, insan hücrelerine zarar vermeden bakteriler üzerinde etkili olmaktadır. Ancak, bazı antibiyotiklerden bir kısmı hedefleri olan yapıların ökaryot hücrede analogları bulunması nedeniyle, konakta toksik etkiler göstermektedir (93).

Beta laktamlar: Bakterisidal etki gösteren bu antimikrobiyaller, bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdururlar.

Glikopeptitler: Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamadıkları için, etki spektrumları aerob ve anaerob gram pozitif bakterilerle sınırlıdır.

Diğerleri: Fosfomisin; Hücre duvarı sentezinde gerekli MurA enzi mine bağlanarak bakterisidal etki gösterir (93).

2.7.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

Bu ajanların seçiciliği prokaryotik 70S ve ökaryot 80S ribozomların farklılıklarının bir sonucudur. Protein sentezini hedef alan antibiyotikler, bakterilerde hem yapısal hem de metabolik görevleri olan proteinlerin üretimini engelleyerek etki gösterir. Protein sentezi, mRNA'nın ribozoma bağlanmasıyla başlar; 30S alt birimi mRNA'yı bağlayarak başlangıcı sağlarken, 50S alt birimi tRNA'yı bağlayıp peptid bağı oluşumunu ve uzamayı (elongasyon) gerçekleştirir.

Bu süreci hedefleyen antibiyotikler farklı mekanizmalarla etki eder. Aminoglikozidler mRNA'nın yanlış okunmasına neden olarak hatalı protein sentezine yol açar. Makrolidler tRNA'nın ribozom üzerindeki hareketini (translokasyon) engeller. Tetrasiklinler 30S alt birimine bağlanarak tRNA'nın ribozoma yerleşmesini önler. Kloramfenikol peptid zincirine yeni aminoasit eklenmesini inhibe eder. Ayrıca ketolidler, linkozamidler ve streptograminler 50S alt birimini hedef alırken, fusidik asit elongasyon faktörlerini inhibe ederek protein sentezini durdurur. Sonuç olarak, bu antibiyotikler ribozomun farklı aşamalarını hedef alarak bakteriyel protein sentezini engeller ve antimikrobiyal etki oluşturur (110).

2.7.3. Nükleik Asit Sentezinin İnhibe Eden Antibiyotikler

Antibiyotikler arasında üçüncü büyük işlevsel grup, nükleik asit sentezini (replikasyonunu) ve tamirini etkileyen veya DNA yapısını bozan ilaçlardır. DNA ve RNA hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda ortak yapılar içerdiğinden bu grup ajanların seçici etkisi ilk iki grup kadar yüksek değildir. DNA replikasyonu ve tamirini bozan kinolonlar, RNA sentezini (transkripsiyonunu) bozan Rifampisinler, DNA yapısını bozan antibakteriyel ajanlar Metronidazol, folik asit metabolizmasını bozan ilaçlar (antimetabolitler) Trimetoprim, sulfametoksazol ve Para-aminosalisilik asittir (111-116).

2.7.4. Hücre Membran Bütünlüğünü Bozan Antibiyotikler

Siklik polipeptid yapısındaki antibiyotikler olan polimiksinler ve kolistin, deterjan benzeri etki göstererek hücre zarındaki fosfolipidlere bağlanmakta ve sitoplazmik membranın geçirgenliğini bozmaktadır. Membran bütünlüğünün zarar görmesi sonucunda hücre içindeki önemli elektrolitler dışarı sızmakta, böylece hücresel denge bozulmakta ve hızlı bakterisidal etki ortaya çıkmaktadır (117). Hücre membranı üzerine etkili antimikrobiyaller arasında polimiksinler, kolistin, nistatin, amfoterisin-B ve imidazol türevleri yer almaktadır.

Daptomisin ise siklik lipopeptid yapıda bir antibiyotik olup özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı etkili bir ajan olarak bilinmektedir (110, 118).

2.8. Antibiyotik Direnci

Antimikrobiyal direnç, ilaç, mikroorganizma ve bulundukları ortamın etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Direnç, mikroorganizmaların antibiyotiklerin öldürücü veya büyümeyi engelleyici etkilerinden korunabilmesini sağlar. Bakterilerde antibiyotik direnci, farklı kaynaklardan ileri gelebilmektedir (119).

AMD'nin gelişimi; insan, hayvan ve çevre kaynaklı faktörlerin etkileşimiyle gerçekleşen doğal bir süreçtir. Ancak antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı ile eksik tedavi, bu süreci hızlandırmaktadır. Ayrıca yetersiz su, sanitasyon ve hijyen (WASH) koşulları, enfeksiyonların yayılmasını artırarak antibiyotik kullanımını ve buna bağlı direnç gelişimini desteklemektedir (120).

Gelişmekte olan ülkelerde yaygın antibiyotik kullanımı, AMR'nin hızla gelişmesine olanak tanımış ve bu durum halk sağlığını tehdit eden bir sessiz pandemi olarak nitelendirilmiştir (121). AMR nedenli enfeksiyon tedavisindeki başarısızlıklar, uzun süreli hastane yatışlarına neden olmakta, ikinci ve üçüncü basamak tedavilerin kullanılmasını gerekli kılarak organ yetmezliği gibi ciddi yan etkilere neden olarak hastalara zarar verebilmekte ve bazen aylarca bakım gerektirerek iyileşmeyi uzatmaktadır. Bazı durumlarda ise antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların tedavi seçeneği dahi olmamaktadır (122). Birinci basamak sağlık kuruluşlarında özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereğinden fazla kullanılması, antibiyotik etkinliğinin zamanla azalmasına, dirençli bakteri prevalansının yükselmesine ve yeni enfeksiyonların gelişimine önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (123).

Yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilme hızında son yıllarda belirgin bir azalma görülmesi, mevcut antibiyotiklerin etkinliğinin korunmasını daha önemli hale getirmiştir (122, 124). Klinik kullanıma 1980'li yıllardan itibaren yalnızca sınırlı sayıda geniş spektrumlu antibiyotik kazandırılmış olup, florokinolonlar bu gruplardan biri olarak öne çıkmaktadır (125). Günümüzde antibiyotiklerin bilinçsiz ve aşırı kullanımı, bakterilerde çoklu ilaca dirençli (MDR) suşların gelişimini hızlandırmaktadır. Bunun yanı sıra çevresel etkenler ve hayvancılıkta uygulanan yöntemler de antimikrobiyal direncin (AMR) yayılımında önemli rol oynamaktadır. Özellikle azot içerikli tarımsal gübreler gibi çevresel faktörler, direnç

genlerinin çevrede yayılmasını kolaylaştırarak sorunun daha da büyümesine katkı sağlamaktadır (122).

2.8.1. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

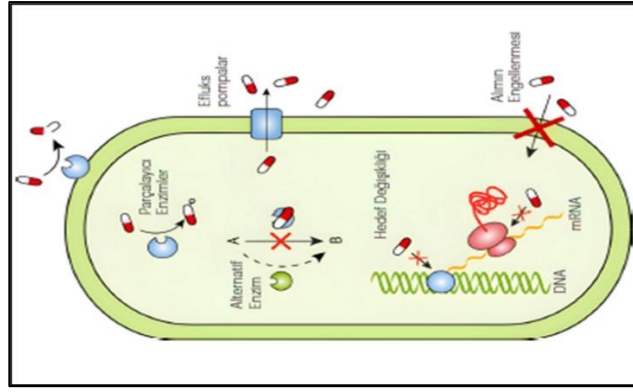
Bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençli oluşu yapısal (intrinsik-içsel) direnç olarak tanımlanmaktadır. Direnç tipi, bakterinin türüne özgüdür ve tüm bireylerde benzer şekilde gözlenmektedir (60). Bu durum genellikle bakterinin hücre duvarı yapısı, membran geçirgenliği veya antibiyotiğin hedef aldığı yapının bakteride bulunmaması ile ilişkilidir (126). İntrinsik direnç çoğunlukla alımın kısıtlanması, ilaç inaktivasyonu ve ilaç dışarı atımı gibi mekanizmalardan kaynaklanmaktadır (127).

Bakteriyel büyüme ve çevresel sinyallerin (besin kaynakları, stres koşulları, pH vb.) etkisi altında çevre koşullarına bağlı direnç gelişebilmektedir. Bu tür dirençte; pH, sıcaklık, oksijen düzeyi, besin varlığı ve biyofilm oluşumu gibi faktörler etkili olmaktadır. Özellikle biyofilm oluşumu varlığında, biyofilm içindeki bakteriler, antibiyotiklerin difüzyonunun sınırlanması ve metabolik aktivitelerinin azalması nedeniyle daha dirençli hale gelmektedir (128).

Antibiyotik direncinin klinik açıdan en önemli ve en tehlikeli formu Edinsel (Kazanılmış) Direnç'tir. Başlangıçta antibiyotiğe duyarlı olan bakterilerin zamanla genetik özelliklerindeki değişimlere bağlı olarak; ya bakteriyel kromozomda meydana gelen mutasyonla, veya direnç geni taşıyan plazmit veya transpozon DNA'larının başka bakterilerden yatay gen transferi (transformasyon, transdüksiyon veya konjugasyon) yoluyla yeni genetik materyal edinmesi sonucu genetik bir değişime bağlı olarak gelişir. Genel olarak, kazanılmış direnç için bakteriler ilaç hedefinin modifikasyonu, ilaç inaktivasyonu ve ilaç dışarı atımı gibi direnç mekanizmalarını kullanmaktadır (127). Bakterilere karşı direnç gelişiminin biyokimyasal ve genetik mekanizmaları bulunmaktadır.

2.8.1.1. Antibiyotik Direncinin Biyokimyasal Mekanizmaları

Bakterilerin antimikrobik ilaçlara karşı gösterdiği biyokimyasal direnç mekanizmaları dört ana başlık altında toplanabilir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Temel direnç mekanizmaları.

Hücredeki antimikrobik ilaç miktarının azaltılması; Bakteriler, antibiyotiklerin hücre içindeki etkili konsantrasyonunu azaltarak direnç geliştirebilmektedir. Bu durum temel olarak ilacın hücreye girişinin kısıtlanması ve hücre dışına aktif olarak uzaklaştırılması mekanizmaları ile gerçekleşmektedir. Özellikle Gram-negatif bakterilerde dış zar yapısında bulunan porin kanallarının sayısının azalması veya yapısal değişikliklere uğraması, antibiyotiklerin hücre içine girişini sınırlandırmakta ve böylece ilacın hedef bölgeye ulaşmasını zorlaştırmaktadır .

Buna ek olarak, bakterilerde bulunan eflüks pompa sistemleri, hücre içine giren antibiyotikleri aktif taşıma mekanizmaları ile hücre dışına atarak hücre içi ilaç konsantrasyonunu düşürmektedir. Bu sistemlerin aşırı ekspresyonu, özellikle tetrasiklinler, makrolidler ve kinolonlar gibi farklı antibiyotik gruplarına karşı çoklu ilaç direnci gelişiminde önemli rol oynamaktadır (99, 129).

Ayrıca bazı bakteriler, hücre zarının geçirgenliğini değiştirerek veya aktif taşıma sistemlerini modifiye ederek antibiyotiklerin hücre içinde birikmesini daha da zorlaştırabilmektedir. Bu mekanizmaların birlikte bulunması, antibiyotik tedavisinin etkinliğini önemli ölçüde azaltmaktadır (130).

İlaç hedefindeki değişiklik: Bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmek amacıyla ilacın bağlandığı hedef yapıları değiştirerek etkiyi azaltabilir veya tamamen engelleyebilir. Bu durum çoğunlukla hedef proteini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar; örneğin DNA giraz ve topoizomera IV'teki değişiklikler florokinolonların bağlanmasını engelleyerek direnç oluşturur (131).

Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi: Bakteriler, antibiyotiklerin etkisini azaltmak için bu ilaçları kimyasal olarak parçalayabilen veya değiştirebilen enzimler üretir; özellikle

β -laktamazlar, β -laktam antibiyotikleri hedef alan ve bu ilaçların yapısındaki β -laktam halkasını açarak ilacın penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanmasını engelleyen enzimlerdir ve bu sayede antibiyotik etkisizleşir (124, 132). Bu β -laktamazlar, *Enterobacterales* gibi birçok bakteri türünde bulunurken, β -laktamaz genleri *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* gibi Gram-pozitif bakteriler arasında yatay gen transferi (YGT) ile de yayılabilmektedir (127).

Antimikrobik ilaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması: Bakteriler, bazı antimikrobiyal ilaçların hedeflediği metabolik yolları değiştirerek veya alternatif yollar kullanarak direnç geliştirebilir. Bu mekanizmada antibiyotik, normalde bakterinin büyümesi ve hayatta kalması için kritik bir enzimi veya biyokimyasal yolu inhibe eder. Ancak bakteriler, aynı biyokimyasal ürünleri sentezlemek için farklı bir yolak aktive edebilir ve böylece ilacın etkisini bypass eder (133). Örneğin, trimetoprim ve sülfametoksazol kombinasyonuna karşı bazı bakteriler, folik asit sentezinde alternatif enzimler veya ekzojen pteroiik asit kullanarak direnç geliştirebilir. Bu durum, antibiyotik hedefi inhibe edilse bile hücre büyümesinin devam etmesini sağlar (134).

2.8.1.2. Antibiyotik Direncinin Genetik Mekanizmaları

Bakterilerin daha önce etkili olan bir antibiyotiğe karşı direnç geliştirmesi, genetik değişimlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum, kromozomal gen mutasyonu veya YGT yoluyla yeni genetik materyal edinmesiyle ortaya çıkmaktadır. YGT mekanizmaları arasında transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyon bulunmaktadır (99).

Kromozomal direnç: Bakteri kromozomunda kendiliğinden meydana gelen spontan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerin yanı sıra hücre içi metabolik süreçlerin etkisiyle gelişebilir ve bakteride yapısal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler sonucunda hücre zarının ilaca geçirgenliği azalabilir veya antibiyotiğin etki ettiği hedef yapılarda farklılıklar oluşabilir. Streptomisin, aminoglikozidler, eritromisin ve linkomisin gibi antibiyotiklere karşı bu tür direnç gelişebilmektedir. Spontan mutasyon oranı genellikle 10^{-7} ile 10^{-12} arasında değiştiğinden klinikte nadir görülür; ancak rifampisin için bu oran yaklaşık 10^{-5} düzeyinde olup, ilacın tek başına kullanımı dirençli mutantların seçilmesine ve tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir (60).

Ekstrakromozomal direnç: Bakterilerde kromozom dışı genetik elemanlar aracılığıyla gelişen ve genellikle yatay gen transferi ile yayılan bir direnç türüdür. Türkiye’de özellikle hastane enfeksiyonlarında belirgin bir şekilde gözlenmektedir. Bu direnç, başlıca plazmidler, transpozonlar ve integronlar tarafından taşınan genlerle ilişkilidir (99, 135).

- a. Plazmidler: kromozomdan bağımsız olarak çoğalabilen DNA yapıları olup, antibiyotik kullanımından önce de bakterilerde bulunabilir ve genellikle antibiyotikleri inaktive eden enzimlerin üretimini sağlayan direnç genlerini taşır. Bu plazmidler, bir veya birden fazla antibiyotiğe ve bazı ağır metallere karşı direnç kazandıran R (rezistans) faktörlerini içerebilir (135).
- b. Transpozonlar: ise kendi başına çoğalamayan, ancak kromozom, plazmid veya bakteriyofajlar arasında yer değiştirebilen DNA dizileridir ve direnç genlerinin farklı genetik ortamlar arasında taşınmasını sağlar.

Direnç genleri, bakteriler arasında transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon ve transpozisyon gibi mekanizmalarla aktarılabilir. Ayrıca kromozom veya plazmid üzerinde bulunan direnç genleri, bakterinin bölünmesi sırasında yavru hücrelere aktarılır ve bu durum klonal yayılım ile dirençli suşların çoğalmasına yol açar. Direnç genlerinin genellikle integron adı verilen ve rekombinasyonun yoğun olarak gerçekleştiği özel genetik bölgelerde bir arada bulunduğu bilinmektedir. İntegronlar, farklı direnç genlerinin bir araya gelmesini ve birlikte ifade edilmesini sağlayarak çoklu antibiyotik direncinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (135).

2.9. Kinolonlar

Kinolonlar, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan, DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren ve tamamen sentetik olarak geliştirilen antibiyotiklerdir hem tıpta hem de veterinerlikte yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kinolon antibiyotik grubunun ilk temsilcisi nalidiksik asittir. Nalidiksik asit, 1962 yılında George Lesher ve çalışma arkadaşları tarafından klorokin sentezi sırasında yan ürün olarak elde edilen bir naftiridin türevidir. 1960’lı yıllarda, özellikle bağırsak kökenli bakterilerin neden olduğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde klinik kullanıma girmiştir. 1970’li yıllarda ise başta oksolinik asit olmak üzere birkaç birinci nesil kinolon geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (136-138).

1980’li yıllardan sonra kinolon yapısında yapılan değişikliklerle flor ve piperazin türevleri geliştirilmiş ve bu durum klinik kullanımın yaygınlaşmasını sağlamıştır. C-6 pozisyonuna flor eklenmesi DNA giraz inhibisyonunu ve hücre içi penetrasyonu artırarak gram-pozitif etkinlik kazandırırken, C-7 pozisyonuna piperazin eklenmesi aerob Gram-negatif bakteriler ve stafilkoklara karşı etkinliği artırmıştır (139, 140). Bu dönemde öne çıkan norfloksasin, ilk geniş spektrumlu kinolon olarak kabul edilmiştir (141). Norfloksasin, nalidiksik aside göre daha geniş etki spektrumuna sahip olsa da, düşük serum düzeyi ve zayıf doku dağılımı nedeniyle çoğunlukla idrar yolu enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklarla sınırlı kalmıştır. Ardından geliştirilen siprofloksasin ve ofloksasin ise DNA giraz enzimine karşı daha güçlü etki ve Gram-pozitif bakterilere daha iyi penetrasyon göstermektedir. Her iki ilaçta gelişmiş farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri sayesinde üriner sistem dışındaki enfeksiyonlardaki etkileri sayesinde uzun yıllardır en sık reçete edilen antibiyotikler olarak kullanılmaktadır (142, 143). Kinolon grubu antibiyotiklerin mikrobiyolojik etkinlikleri ve kullanıldıkları enfeksiyonlar Tablo 2.2.’de özetlenmiştir (144, 145).

Tablo 2.2: Kinolonlar, mikrobiyolojik etkinlikleri ve klinikte kullanımları.

	1. Kuşak	2. Kuşak		3. Kuşak	4. Kuşak	
		Alt Grup 1	Alt Grup 2		Alt Grup 1	Alt Grup 2
Kinolonlar	Nalidiksik asid	Norfloksasin	Siprofloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin	Gemifloksasin
	Oksolinik asid	Lomefloksasin	Ofloksasin	Sparfloksasin*	Gatifloksasin*	
	Sinoksasin	Enoksasin	Pefloksasin	Grepafloksasin*	Sitafloksasin	
	Flumequin		Fleroksasin	Temafloksasin*	Klinofloksasin*	
					Travofloksasin*	
Mikrobiyolojik Etkinlik	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
		<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
			Atipikler	Atipikler	Atipikler	Atipikler
				MSSA	MSSA	MSSA
				Streptokoklar	Streptokoklar	Streptokoklar
					Anaeoroplara	Anaeoroplara
Tedavi	Yalnızca Üriner Enfeksiyonlar	Yalnızca Üriner Enfeksiyonlar	Sistemik + Üriner Enfeksiyonlar	Sistemik + Üriner Enfeksiyonlar	Sistemik + Üriner Enfeksiyonlar	Sistemik + Üriner Enfeksiyonlar

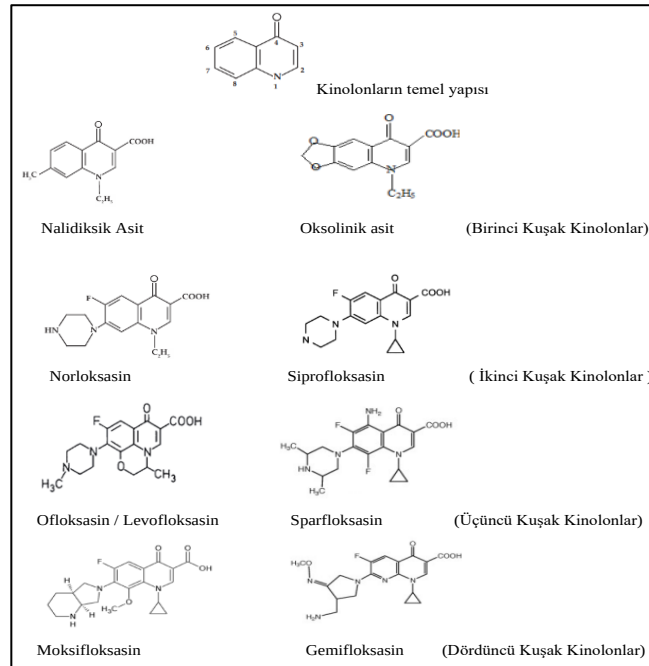
*Yan etkileri nedeniyle kullanılmamaktadır. MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

Siprofloksasinin başarısı, özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı daha geniş etkili yeni nesil kinolonların geliştirilmesine öncülük etmiştir. 1990’lı yıllarda daha geniş etki spektrumuna sahip üçüncü kuşak kinolonlar geliştirilmiştir. Bunların büyük bir kısmı yan etkileri nedeniyle klinik kullanıma girmeden veya girdikten bir süre sonra kullanımdan

kaldırılmışlardır (146). Bu gruptan sadece levofloksasin avantajlı farmakokinetik özelliği, günde tek doz kullanım imkânı ve güçlü etkiniğiyle özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında halen sorunsuz ve yaygın olarak kullanılmaktadır. 2000’li yıllarda geliştirilen dördüncü kuşak kinolonlar nalidiksik asid çekirdeğinin 8. pozisyonuna metoksi grup eklenmesiyle elde edilmiştir. Bu ajanlar pnömokoklara karşı daha da artmış etkinlik yanında güçlü antianaerobik etki gösterse de, günümüzde yalnızca moksifloksasin ve gemifloksasin klinikte kullanılmaktadır; diğerleri ciddi yan etkileri nedeniyle kullanım dışı bırakılmıştır (147, 148).

2.9.1. Kinolonların Kimyasal Yapısı

Tamamen sentetik antibiyotikler olan kinolonların temel yapısı, iki halkalı bir çekirdekten oluşur (125). Birinci pozisyonda (N), üçüncü pozisyonda (COOH) ve dördüncü karbon atomunda (O) içeren temel yapı antibakteriyel etki için şarttır. Kinolon molekülüne çeşitli eklemeler yapılarak yeni florokinolonlar türetilmiş ve etki spektrumu genişletilmiştir (Şekil 2.7). Altı numaralı pozisyona flor atomunun eklenmesi ilacın hücre içine girişini kolaylaştırarak etkinliğini artırmaktadır. Yedi numaralı pozisyona pirolidinil veya eklenen ikili halkalar Gram pozitif bakterilere etkinliklerini artırmıştır. Sekiz numaralı pozisyona klor, flor veya metoksi grup eklenmesi anaerop bakterilere etkinliklerini artırmaktadır (23, 144, 149).



Şekil 2.6: Kinolon grubu antibiyotiklerin temel yapısı ve bazı kinolon ilaçlar.

2.9.2. Kinolonların Etki Mekanizması

Kinolon grubu antibiyotikler, Gram-negatif bakterilerde hücre içine dış membranda bulunan porin kanalları veya fosfolipid tabakadan difüzyon yoluyla geçerek etki gösterir. Hücre içine ulaştıktan sonra bakteriyel DNA sentezinde görev alan iki temel tip II topoizomeraz enzimi olan DNA giraz ve topoizomeraz IV'ü hedef alarak DNA replikasyonunu inhibe ederler. DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinin temel fizyolojik işlevi, DNA replikasyonu ile transkripsiyon süreçlerinin düzenli şekilde gerçekleşmesini sağlamaktır (150). Topoizomeraz II enzimi *gyrA* ve *gyrB* genleri tarafından kodlanmakta olup iki alfa ve iki beta alt biriminden meydana gelen dört alt üniteden oluşmaktadır. Kinolonların Gram-negatif bakterilere karşı etkisinin çoğunlukla DNA giraz inhibisyonu ile, Gram-pozitif bakterilere karşı etkisinin ise topoizomeraz IV inhibisyonu ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Her ne kadar bu iki enzimin yapı ve fonksiyonları büyük ölçüde benzerlik gösterse de DNA replikasyonu sırasındaki özgül görevleri birbirinden farklıdır (19, 144, 150).

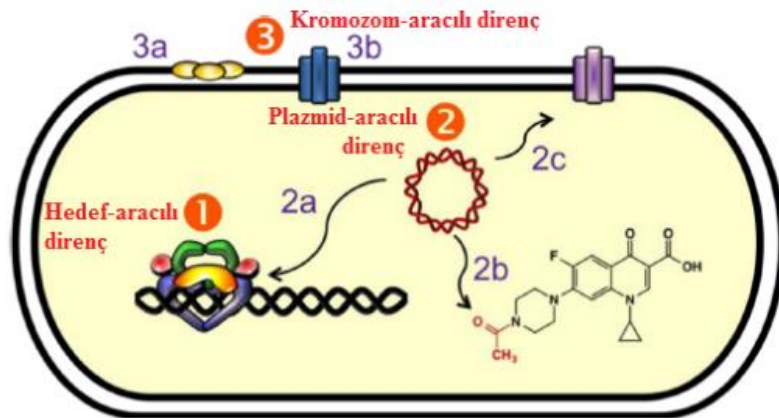
Bakterilerde zarla çevrili bir çekirdek yapısı bulunmadığından kromozomal DNA sitoplazma içerisinde yer almaktadır. Çift sarmallı yapıdaki bakteriyel kromozom, bakteri hücresinin boyutundan yüzlerce kat daha uzun bir DNA molekülünden oluşur (151, 152). Bu uzun DNA'nın küçük bakteri hücresi içine yerleşebilmesi için kendi üzerine kıvrılarak yoğun şekilde paketlenmesi gerekir. DNA giraz enzimi, bakteriyel DNA'nın negatif süpersarmallar oluşturmalarını sağlayarak DNA'nın sitoplazma içine sığdırılmasında önemli rol oynar. Ayrıca replikasyon sırasında replikasyon çatallının ön kısmında meydana gelen süper kıvrımları gidererek DNA zincirlerinin birbirine dolaşmadan ayrılmasına katkıda bulunur. Topoizomeraz IV enzimi ise DNA replikasyonunun sonunda birbirine geçmiş halde bulunan halka biçimindeki yavru DNA moleküllerini ayırarak hücre bölünmesi sırasında genetik materyalin yavru hücrelere düzgün ve eşit şekilde aktarılmasını sağlar (19, 153).

Kinolonlar, DNA replikasyonu sırasında ve sonrasında oluşan topoizomeraz–DNA kompleksinin kesme ve yeniden bağlama işlevini gerçekleştiren aktif bölgesine bağlanarak etki gösterir. Bu etkileşim sonucunda kinolon–enzim–DNA kırığı kompleksi meydana gelir. Oluşan bu yapı, topoizomeraz enziminin kesilmiş DNA ipliklerini tekrar birleştirmesini engeller. Böylece bakteriyel DNA'da geri dönüşü olmayan kırıklar oluşur. Ayrıca bu kompleks, replikasyon sürecinde fiziksel bir engel oluşturarak DNA helikaz ve DNA

polimeraz enzimlerinin aktivitelerini de baskılar. Tüm bu etkiler neticesinde bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir (154, 155).

2.9.3. Kinolon Direnci

Kinolon direnci doğal olarak oluşabilir ya da sonradan kazanılabilir. Kazanılmış kinolon direnci çoğunlukla kromozomal mutasyonlarla gelişir ve iki temel mekanizma söz konusudur. Bunlardan ilki kinolonların hedef enzimleri olan DNA giraz ve topoizomera IV alt birimlerinde meydana gelen değişikliklerle, ikincisi de membran geçirgenliğinde azalma ya da efluks pompa sistemlerinin aşırı çalışması nedeniyle ilacın hedefine etkin konsantrasyonda ulaşamaması ile gerçekleşir (111, 156, 157). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu mekanizmalar dışında kinolon direncinin plazmidler aracılığı ile de gelişebileceğini göstermiştir (158). Bakteri hücresinde kinolon direncine neden olan mekanizmalar Şekil 2.8’de gösterilmektedir.



Şekil 2.7: Kinolon direncinin mekanizmaları.*

“(1) Hedef-aracılı direnç. Giraz ve topoizomera IV’teki mutasyonlar kinolon-enzim etkileşimlerini zayıflatır. (2) Plazmid-aracılı direnç. (2a) Qnr proteinleri (sarı), topoizomera-DNA bağlanmasını azaltır ve enzim-DNA komplekslerini kinolonlardan korur. (2b) Aac (6’)-Ib-er, bir aminoglikozid asetiltransferazdır; siprofloksazin ve norfloksazin C7 halkası üzerindeki serbest azotu asetilasyona tabi tutarak etkinliklerini düşürür. (2c) Plazmid kodlu geri akım (efflux) pompaları hücre içindeki kinolon konsantrasyonunu azaltır. (3) Kromozom-aracılı direnç. (3a) Gram-negatif türlerdeki porinlerin yetersiz ekspresyonu ilaç alımını azaltır. (3b) Kromozom kodlu efluks pompalarının aşırı ekspresyonu hücredeki ilaç tutma oranını düşürür” (153).

2.9.3.1. Hedef Enzimde Meydana Gelen Değişiklik

Bu değişimler kinolonların hedef enzimleri DNA giraz ve topoizomera IV’ün alt birimleri olan *gyrA*, *gyrB*, *parC* ve *parE* genlerinde meydana gelen spontan mutasyonlar ile olmaktadır (159). Dirençli bakterilerin *gyrA* alt biriminde dirence neden olan aminoasit değişimlerinin, amino ucundaki enzim aktif bölgesinde yer alan tirozin (Tyr-122) molekülü

etrafında olduğu gösterilmiştir. Kristallografik analizler de dirence neden olan aminoasit değişimlerinin kinolonların bağlandığı kısım olan üç boyutlu bölgede gerçekleştiğini göstermiştir. Bu bölge kinolon direncini belirleyen bölge (Quinolone Resistance Determining Region-QRDR) olarak adlandırılmıştır. *gyrB*, *parC* ve *parE* alt birimlerinde de QRDR varlığı gösterilmiştir (160). Bu bölge 67 ve 106 kodonları arasında yer almakta olup, Gram negatif bakterilerde mutasyon sıklıkla 80 ve 84. kodonda, Gram pozitiflerde ise 79 ve 106. kodonlarda meydana gelmektedir (161, 162).

2.9.3.2. İlaç Geçirgenliğindeki Değişimler

Kinolonların hücre içi birikiminin azalması, başlıca iki mekanizma ile açıklanmaktadır: bakteriyel membran geçirgenliğinin azalması ve eflüks pompalarının aşırı ekspresyonu. Bu antibiyotiklerin etkili olabilmesi için hedef enzimlerine ulaşmaları gerekmekte olup, bunun için hücre duvarı ve sitoplazmik membranı aşmaları zorunludur. Gram-negatif bakterilerde, Gram-pozitiflerden farklı olarak ek bir dış membran bulunması, kinolonların etkinliği açısından ilave bir bariyer oluşturmaktadır (163, 164).

Kinolonlar hidrofobik özellikte olup, hücre içine porin kanalları aracılığıyla ya da fosfolipid çift tabakadan difüzyon yoluyla girebilmektedir (165). Ancak dış membranda yer alan porin proteinlerinde meydana gelen kayıp veya yapısal değişiklikler, ilacın hücre içine girişini sınırlandırarak hücre içi konsantrasyonunun azalmasına ve düşük düzey direnç gelişimine neden olur. Bu durum, diğer direnç mekanizmalarının varlığında klinik olarak daha yüksek düzeyde dirence dönüşebilmektedir (166).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel faktörün aktif eflüks pompa sistemleri olduğunu göstermektedir. Bu sistemler, belirli antibiyotiklerin varlığı ile indüklenebilmekte ve yalnızca kinolonlara değil, aynı zamanda beta-laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklinler ve trimetoprim gibi farklı antibiyotik gruplarına karşı da direnç gelişimine yol açabilmektedir. *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi klinik açıdan önemli birçok bakteride bu pompa sistemleri tanımlanmıştır. Genellikle kinolon direncinin ortaya çıkabilmesi için bu pompaların aşırı üretimi gereklidir ve bu durum çoğunlukla pompa proteinlerinin ekspresyonunu artıran, düzenleyici genleri etkileyen kromozomal mutasyonlar sonucunda gelişmektedir (17, 153).

2.9.3.3. Plazmid Aracılı Kinolon Direnci

Plazmidler, yaklaşık 1–400 kb büyüklüğünde olan, kromozomal DNA'dan bağımsız biçimde replike olabilen ve çoğunlukla sirküler, çift sarmallı yapıya sahip ekstrakromozomal genetik elemanlardır. Bu genetik yapılar, bakterilere antibiyotik direnci, virülans faktörleri ve çeşitli metabolik yetenekler kazandırabilmektedir. Bazı plazmidler konjugasyon yoluyla diğer mikroorganizmalara aktarılabilme özelliğine sahip olup bu tür plazmidler konjugatif plazmidler olarak tanımlanır (Plazmid Mediated Quinolone Resistance, PMQR) Antibiyotik direnç genlerini taşıyan plazmidler ise R plazmidleri olarak adlandırılmaktadır. Bu direnç genleri, transpozonlar ve integronlar gibi mobil genetik elemanlar aracılığıyla farklı direnç genleriyle birleşerek diğer plazmidlere ya da bakteriyel kromozoma entegre olabilmektedir (135). Günümüze kadar üç temel PMQR gen ailesi tanımlanmıştır: (i) kinolonların DNA giraz ve topoizomera IV enzimlerine bağlanmasını engelleyerek direnç oluşturan *Qnr* proteinlerini kodlayan genler, (ii) siprofloksasin ve norfloksasin gibi florokinolonları asetilleyerek antibakteriyel etkinliklerini azaltan *aminoglikozid asetiltransferaz* [*aac(6')-Ib-cr*] enzimini kodlayan gen ve (iii) kinolonların hücre içi birikimini düşüren aktif eflüks sistemleri olan *QepA* ve *OqxAB* proteinlerini kodlayan genler (153, 154, 167).

Qnr proteinleri: İlk kez 1998 yılında, 1994'te bir hastanın idrar örneğinden izole edilen siprofloksasine dirençli *K. pneumoniae* suşunda gösterilmiştir. Bu direnç mekanizmasında, pMG252 plazmidinde yer alan *qnr* geninin rol oynadığı belirlenmiştir. *Qnr* proteini, 218 amino asitten oluşan ve pentapeptid tekrarları içeren bir yapıya sahip olup; *QnrA*, *QnrB*, *QnrC*, *QnrD*, *QnrE*, *QnrS* ve *QnrVC* olmak üzere yedi farklı analogları tanımlanmıştır. *Escherichia coli*'de DNA giraz enzimini florokinolonların inhibitör etkisinden korumaktadır. Martínez-Martínez ve ark. [158] tarafından gerçekleştirilen bu çalışma, kinolon direncinin anlaşılmasında önemli bir dönüm noktası olmuş ve söz konusu pMG252 plazmidinin yalnızca kinolonlara değil, aynı zamanda beta-laktamlar, aminoglikozitler, sülfonamidler, trimetoprim ve kloramfenikol gibi çeşitli antibiyotik gruplarına karşı direnç genlerini taşıdığını ortaya koymuştur.

Aac(6')-Ib-cr Enzimi: 2006 yılında ikinci farklı bir direnç geni olan *aac(6')-Ib-cr* geni keşfedilmiştir. *E. coli* suşunda bildirilmiştir. Bu suş diğer *qnr* determinantı bulunduran suşlara göre daha yüksek siprofloksasin MİK'i göstermiş ve plazmid DNA'sının random transpozon mutagenesi ile bir aminoglikozid asetiltransferaz olan *aac(6')Ib* geninin yüksek MİK'i saptanmıştır (168). *aac(6')-Ib* geni kanamisin, tobramisin ve amikasin direncine

neden olan bir aminoglikozit asetiltransferazı kodlar. Norfloksasin ve Siprofloksasin gibi bazı florokinolon grubu antibiyotikleri modifiye ederek antibakteriyel aktivitelerini azaltmaktadır (23).

PMQR aktif dışı atım (efflux) pompa proteinleri (*QepA* ve *OqxAB*): Kinolon direncine bağlı üçüncü aile, *QepA* ve *OqxAB*'yi içeren plazmit aracılı kinolon dışı atım pompalarıdır (169).

QepA: Plazmid aracılı kinolon direnci ile ilişkili olan *qepA* (*quinolone efflux pump*) geni, ilk kez 2002 yılında Japonya'da idrar örneğinden elde edilen bir *E. coli* izolatında tanımlanmıştır. *QepA* proteini, 14 transmembran segment içeren ve Major Facilitator Superfamily (MFS) grubuna dahil olan bir efluks pompa sistemi olarak görev yapmaktadır. *qepA* genini içeren plazmitin kinolonlar, aminoglikozitler ve betalaktam grubu antimikrobiyallerde dirence neden olduğu görülmüştür (170, 171).

OqxA ve *OqxB*: İlk olarak 2003 yılında Danimarka'da domuz gübresinden izole edilen bir *Escherichia coli* suşunda, pOLA52 adlı konjugatif plazmid üzerinde tanımlanmış olup RND ailesine ait iki efluks pompa proteinini kodladıkları gösterilmiştir. Daha sonra, insan kaynaklı *E. coli* izolatlarında da saptanan bu proteinlerin; kinolonlar, kloramfenikol, trimetoprim, nitrofurantoin ve tetrasiklinler dahil olmak üzere çeşitli ajanlara karşı çoklu direnç sağladığı bildirilmiştir (172, 173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.10.2024 tarihli ve 2024-16/141 sayılı karar ile onaylanmıştır (Bkz. EK 1). Çalışmaya katılan tüm hastalardan, araştırmaya dahil edilmeden önce yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır (Bkz. EK 2). Araştırma, Ekim 2024 – Ağustos 2025 tarihleri arasında (10 aylık dönem) Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde yürütülen prospektif kohort tasarımlı bir klinik araştırmadır. Çalışmaya, belirlenen predispozan faktörlerden en az birini taşıyan ve toplum kaynaklı ÜSE tanısı konulan 165 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterleri: 1) Üroloji kliniğine başvuran erişkin hastalar; 2) tanımlanmış predispozan faktörlerin varlığı (BPH, üriner malignite, üriner taş hastalığı, inkontinans, nörojenik mesane, sistit/diğer); 3) semptomatik ÜSİ ($\geq 10^5$ CFU/mL bakteri üremesi) olarak belirlenmiştir (Bkz. EK 3). Hastaların toplum kaynaklı enfeksiyon kapsamında değerlendirilebilmesi amacıyla, başvuru öncesi son üç ay içinde hastane yatışı, invaziv ürolojik girişim veya üriner kateterizasyon öyküsü bulunan, nozokomiyal enfeksiyon geçirmiş, immünsupresif tedavi almakta olan veya gebe olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu dışlama kriterleri, örneklem grubunun sağlık hizmeti ile ilişkili direnç paternlerinden bağımsız, gerçek anlamda toplum kaynaklı bir popülasyonu yansıtmamasını sağlamak amacıyla belirlenmiştir.

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Üroloji Kliniği'nden gönderilen 165 adet rutin idrar örneği, standart midstream clean-catch yöntemiyle toplanmıştır. Saf kültürleri izole edilen örneklerde bakteri identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri, Becton Dickinson (ABD) Phoenix otomatize tanımlama sistemi ile gerçekleştirilmiş; minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri EUCAST 2024 klinik breakpoint tabloları esas alınarak duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak sınıflandırılmıştır. Sonuçlar 16 farklı antibiyotik için raporlanmıştır.

Fenotipik antimikrobiyal duyarlılık testleri sonucunda 165 izolattan 75'inde kinolon direnci (siprofloksasin ve/veya levofloksasine dirençlilik) saptanmıştır. Bu 75 izolattan 4'ü Gram

pozitif bakteri olması nedeniyle çalışmanın Gram negatif bakteri odaklı kapsamı dışında bırakılmış, kalan 71 Gram negatif izolat, plazmit aracılı kinolon direnç genlerinin araştırılması amacıyla moleküler analize dahil edilmiştir. Bu 71 izolat, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na soğuk zincir koşullarında ulaştırılmış, %20 gliserollü buyyon besiyerinde -40°C'de çalışma yapılana dek saklanmıştır.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri ve Kimyasallar

Çalışmada bakteriyel izolasyon, saf kültür elde edilmesi, çoğaltma ve moleküler analiz öncesi biyokütle hazırlanması amacıyla farklı özelliklere sahip besiyerleri kullanılmıştır. İdrar örneklerinden Gram-negatif enterik bakterilerin seçici ve ayırt edici olarak izolasyonu için EMB agar (Merck, Almanya, Kat. No: 1.01342.0500) kullanılmıştır. EMB agar, özellikle laktoz fermentasyonu yapan *Enterobacterales* üyelerinin koloni morfolojilerinin değerlendirilmesine olanak sağlamış; *E. coli* izolatlarında tipik metalik yeşil röfleli kolonilerin, *Klebsiella* türlerinde ise mukoid ve koyu renkli kolonilerin gözlenmesinde yararlanılmıştır. İzolatların saflaştırılması, koloni morfolojilerinin kontrol edilmesi ve rutin pasajlarının yapılması amacıyla kanlı agar (Merck, Almanya, Kat. No: 1.10886.0500) kullanılmıştır. Kanlı agar, geniş bir bakteri grubunun üremesine olanak sağlamasının yanı sıra hemoliz özelliklerinin değerlendirilmesine ve karışık kültürlerin fark edilmesine katkı sağlamıştır (174).

Saflaştırılmış bakteriyel izolatların çoğaltılması ve moleküler çalışmalar öncesinde yeterli hücre yoğunluğuna ulaştırılması için Luria Agar (Miller's LB Agar, Condalab, İspanya, Kat. No: 406161) kullanılmıştır. Bu besiyeri, özellikle saf kültürlerin kısa süreli çoğaltılması, tek koloni elde edilmesi ve DNA izolasyonu öncesi taze bakteri kültürü hazırlanması amacıyla tercih edilmiştir. Brain Heart Infusion (BHI) broth (Merck, Almanya, Kat. No: 1.10493.0500) ise bakterilerin sıvı ortamda zenginleştirilmesi ve yüksek yoğunlukta biyokütle elde edilmesi amacıyla kullanılmıştır. BHI broth içerisinde çoğaltılan kültürlerden total DNA izolasyonu için gerekli bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır(174).

Araştırmanın moleküler aşamasında hedef direnç genlerinin amplifikasyonu için DreamTaq Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, ABD, Kat. No: K1081) kullanılmıştır. PCR ürünlerinin büyüklüklerinin değerlendirilmesi amacıyla 100 bp+ DNA ladder (TransGen Biotechnology, Çin), agaroz jel elektroforezi sırasında tampon ortamın sağlanması için 50X TAE Buffer, örneklerin jele yüklenmesi ve elektroforez sürecinin izlenmesi için DNA Loading Dye (6X), amplifiye DNA bantlarının ultraviyole ışık altında

görüntülenmesi için etidyum bromür (10 mg/mL) (Thermo Fisher Scientific, ABD) ve jel hazırlanması için agaroz (CondaLab, İspanya) kullanılmıştır (175).

Bu çalışma Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Tıbbi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarlarında bulunan alet ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan cihazlar Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan cihazlar.

Makina / teçhizat adı	Markası	Model
Otoklav	JSR	JSAC 60
Çalkalamalı Su Banyosu	Su Banyosu	Memmert WNB22
Distile Su Cihazı	GFL	2001/4
İnkübatör	Memmert	Model 55
Vorteks	Scilogex	MX-S
Analitik Terazı	Ohaus	AV 264C
Magnetik Karıştırıcı	Scilogex	MS-H-S
Blok Isıtıcı	Boeco	DBI
Mikrosantrifüj	Sigma	Sigma 1-14
Thermocycler	BioRad	T-100
HorizontalMiniJel Elektroforez ve Güç kaynağı	Techne	Tecne B2
UV transilüminatör	Daihan	WUV-L50
No-Frost Buzdolabı	Vestel	NF620P
Derin Dondurucu	Vestel	DDP-S1101 W
Mikrodalga Fırın	Vestel	MW 20-MV
Sınıf-2 Steril Kabin	Arma	

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Primerler

Bu tez çalışmasına dahil edilen 71 Gram negatif bakteri izolatının kinolon grubu antibiyotiklerine karşı dirençli olmasını sağlayan plazmit aracılı kinolon direnç genleri ve aminoglikozid direnç geni, (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrS*, *qnrD*, *qepA*, *oqxA*, *oqxB*, *aac-6 1b-cr*) bu genlere özgü primerler kullanılarak PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan primerler Sentebiolab (Ankara, Türkiye) firmasından temin edilmiştir. Kullanılan primer çiftlerinin baz dizileri ve özellikleri Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan primerler.

Gen adı	Primer	5'-3' Primer Sekans	Baz çifti (bp)	Referans
<i>qnrA</i>	F	GCCCGCTTCTACAATCAAGT	347	Hamed ve ark. [176]
	R	GGCAGCACTATTACTCCCAAG		
<i>qnrB</i>	F	TGGCGAAAAAATTGAACAGAA	594	Bouchakour ve ark. [177]
	R	GAGCAACGATCGCCTGGTAG		
<i>qnrC</i>	F	GGGTTGTACATTTATTGAATC	447	Wang ve ark. [178]
	R	TCCACTTTACGAGGTTCT		
<i>qnrD</i>	F	CGAGATCAATTTACGGGGAATA	582	Cavaco ve ark. [179]
	R	AACAAGCTGAAGCGCCTG		
<i>qnrS</i>	F	TCGGCACCACAACCTTTTCAC	255	Hamed ve ark. [176]
	R	TCACACGCACGGAACCTCTAT		
<i>qepA</i>	F	CTGCAGGTACTGCGTCATG	403	Cattoir ve ark. [180]
	R	CGTGTTGCTGGAGTTCTTC		
<i>oqxA</i>	F	GACAGCGTCGCACAGAATG	339	Chen ve ark. [181]
	R	GGAGACGAGGTTGGTATGGA		
<i>oqxB</i>	F	CGAAGAAAGACCTCCCTACCC	240	
	R	CGCCGCCAATGAGATACA		
<i>aac(6')-Ib-cr</i>	F	TTGCGATGCTCTATGAGTGGCTA	482	Park ve ark. [182]
	R	CTCGAATGCCTGGCGTGTTT		

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik İzolatlardan Total DNA İzolasyonu

Çalışılan direnç genlerinin tespiti için kinolon dirençli Gram negatif izolatlarından total DNA izolasyonu kaynatma metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir (183). İlk olarak izolatlar 3 ml LB broth besiyeri içerisinde 37°C'de çalkalamalı inkübatörde çoğaltılmıştır. Daha sonra kültürden 1,5 ml ayrılarak 14.800 rpm, 3 dk santrifüj edilmiştir. Üst sıvı atıldıktan sonra hücre pelleti üzerine 300 µl steril distile su ilave edilmiş ve vorteks yardımı ile çözülmüştür. Çözünen pellet su banyosunda 10 dk kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğumuş ve 14.800 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek atık kısımların çökmesi sağlanmıştır. Total DNA'yı içeren süpernatant yeni steril bir tüpe aktarılmış ve PCR çalışmalarında kalıp DNA olarak kullanılmıştır. Elde edilen kalıp DNA'lar kullanılıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.2.2. Plazmit Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Tespiti

Kinolon dirençli Gram negatif “*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *aac-61b-cr*” genlerinin primerleri tek bir reaksiyonda multiplex olarak, diğer genler ise tek olarak çalışılmıştır (184).

Multiplex PCR reaksiyonda 2X PCR Master Mix (DreamTaq, Thermo)’ten 13 µl, 10 pmol/µl konsantrasyondaki primer çiftlerinden 0,1 µl alınarak hazırlanmıştır. Kaynatma yöntemi ile elde edilen total DNA’dan reaksiyon başına 5 µl kullanılarak son hacim steril saf su ile 30 µl’ye tamamlanmıştır. Her bir örnek için 30 µL PCR karışımı 0,2 µL’lik tüplere dağıtılmış ve termal döngü cihazına yerleştirilmiştir. Bu genlerin; amplifikasyonu için Optimize mPCR reaksiyon karışımları Tablo 3.3.’te ve optimize mPCR amplifikasyon programı Tablo 3.4.’te gösterilmiştir (185).

Tablo 3.3: *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* ve *aac (6’)**1b-cr* genlerinin optimize mPCR reaksiyon karışımı.

Bileşenler	Hacim
Dream Taq Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, K1081)	13 µl
<i>qnrB</i> Primer F* (10 pmol)/ Primer R (10 pmol)	0,1/0,1 µl
<i>aac (6’)</i> <i>1b-cr</i> Primer F (10 pmol)/ Primer R (10 pmol)	0,1/0,1 µl
<i>qnrA</i> Primer F (10 pmol)/ Primer R (10 pmol)	0,1/0,1 µ
<i>qnrS</i> Primer F (10 pmol)/ Primer R (10 pmol)	0,1/0,1 µl
DNA	5 µl
ddH ₂ O	11,5 µl
Toplam hacim	30 µl

*F: Forward primer, R: Reverse primer

Tablo 3.4: Termal döngü cihazında. *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* ve *aac (6’)**1b-cr* genlerinin için uygulanan optimize mPCR amplifikasyon programı.

mPCR koşulları	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95°C	10 dk	1
Denatürasyon	95°C	50 sn	
Bağlanma (Anneling)	53°C	30 sn	30
Uzama	65°C	2,5 dk	
Son uzama	65°C	10 dk	1

Diğer kinolon direnç genlerinde reaksiyonlar (*qnrC*, *qnrD*, *qepA*, *oqxA*, *oqxB*); 2X PCR Master Mix’ten 12.5 µl, 10 pmol/µl konsantrasyondaki primer çiftlerinden 0.5 µl alınarak hazırlanmıştır. Kaynatma yöntemi ile elde edilen total DNA’dan reaksiyon başına 3 µl kullanılarak son hacim steril distile su ile 25 µl’ye tamamlanmıştır. Her bir örnek için 25 µL hacimdeki PCR karışımı 0,2 µL’lik tüplere dağıtılmış ve termal döngü cihazına yerleştirilmiştir. Bu genlerin; amplifikasyonu için kullanılan PCR reaksiyon karışımları

Tablo 3.5.'te ve ayrı ayrı (tekli) PCR karışımı amplifikasyon programları Tablo 3.6., 3.7. ve 3.8'de gösterilmiştir.

Tablo 3.5: *qnrC*, *qnrD*, *qepA*, *oqxA*, *oqxB* genlerinin ayrı ayrı (tekli) PCR reaksiyon karışımı.

Bileşenler	Hacim
Dream Taq Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, K1081)	12,5 µl
Primer F (10 pmol)	0,5 µl
Primer R (10 pmol)	0,5 µl
DNA	3 µl
ddH ₂ O	8,5 µl
Toplam hacim	25 µl

Tablo 3.6: Termal döngü cihazında *qnrD* geni için uygulanan tekli PCR amplifikasyon programı.

PCR koşulları	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95°C	5 dk	1
Denatürasyon	94°C	30 sn	
Bağlanma (Annealing)	58°C	30 sn	36
Uzama	72°C	45 sn	
Son uzama	72°C	5 dk	1

Tablo 3.7: Termal döngü cihazında *qnrC* geni için uygulanan tekli PCR amplifikasyon programı.

PCR koşulları	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95°C	5 dk	1
Denatürasyon	94°C	30 sn	
Bağlanma (Annealing)	57°C	30 sn	36
Uzama	72°C	45 sn	
Son uzama	72°C	5 dk	1

Tablo 3.8: Termal döngü cihazında *qepA*, *oqxA*, *oqxB* genleri için uygulanan tekli PCR amplifikasyon programı.

PCR koşulları	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95°C	5 dk	1
Denatürasyon	94°C	30 sn	
Bağlanma (Annealing)	59°C	30 sn	36
Uzama	72°C	45 sn	
Son uzama	72°C	5 dk	1

3.2.3. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR işlemi sonucunda elde edilen PCR ürünlerinin tespiti amacıyla yapılan PCR ampliconlarının tespitinde ise %1,5 agaroz elde edilecek şekilde TAE buffer ilave edilmiş ve kaynatılarak homojenize edilmiştir. Elde edilen agaroz 40-50°C'ye kadar soğutulmuş ve soğutulan agaroz jel kalıbına dökülüp kuyucuk oluşturan aparatlar yerleştirilmiş, 20-25 dakika oda ısısında soğumaya bırakılmıştır. Agaroz donduktan sonra kalıptan çıkarılarak, elektroforez tankına yerleştirilmiştir.

Kinolon direnç genlerinin belirlenmesi için yapılan multipleks PCR analizi ampliconları için %1,5'luk agaroz jeldeki kuyucuklara ilk sıraya marker (16'lık taraklara 8 µL, 20'lik taraklara 6 µL) olacak şekilde PCR ürünleri sırasıyla yüklenmiştir. Yükleme işleminden sonra 110 V 40 dakika elektroforez işlemine tabi tutulmuştur. Elektroforez işleminden sonra agaroz jel görüntüleme cihazına (BIO-RAD Universal Hood II, USA) yerleştirilerek UV ışığı altında fotoğraflanmıştır. Görüntüler bilgisayara kaydedilerek, multiplex PCR ile çalışılan *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* ve *aac(6')-Ib-cr* genleri ile tekli PCR ile çalışılan *qnrD*, *qnrC*, *qepA*, *oqxA* ve *oqxB* genlerine ait ampliconların Tablo 3.2'de belirtilen bp büyüklüklerine karşılık gelen bant oluşumları araştırılmıştır (186).

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için sürekli değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (IQR), kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve beklenen hücre sayısının <5 olduğu durumlarda Fisher'ın kesin testi uygulanmıştır. Kinolon direncinin bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır; sonuçlar odds oranı ve %95 güven aralığı olarak raporlanmıştır. *E. coli* izolatlarında çapraz direnç analizi için ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın 79'u (%47,9) erkek, 86'sı (%52,1) kadındır. Hastaların yaş ortalaması $56,5 \pm 20,6$ yıl (ortanca: 61; çeyrekler arası aralık: 41–74; minimum: 17, maksimum: 90) olarak saptanmıştır. Yaş grupları incelendiğinde, hastaların 55'i (%33,3) ≤ 50 yaş, 54'ü (%32,7) 51–70 yaş ve 56'sı (%33,9) ≥ 71 yaş grubunda yer almaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri.

Değişken	n (%)	Ek Bilgi
Toplam hasta	165 (%100)	-
Erkek	79 (%47,9)	-
Kadın	86 (%52,1)	-
Yaş (ort $\pm$ SS)	$56,5 \pm 20,6$ yıl	Ortanca: 61; IQR: 41–74
<50 yaş	55 (%33,3)	-
51–70 yaş	54 (%32,7)	-
>71 yaş	56 (%33,9)	-

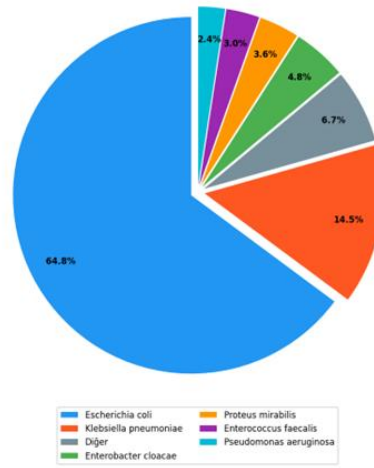
Predispozan faktör dağılımı incelendiğinde en sık karşılaşılan grubun sistit/diğer tanı kategorisi olduğu belirlenmiştir (n=92, %55,8). Bunu sırasıyla benign prostat hiperplazisi (BPH; n=33, %20,0), üriner taş hastalığı (n=14, %8,5), üriner malignite (n=12, %7,3), inkontinans (n=9, %5,5) ve nörojenik mesane (n=5, %3,0) izlemiştir. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların klinik özellikleri.

Değişken	n(%)	Ek Bilgi
Sistit/Diğer	92 (%55,8)	En sık
BPH	33 (%20,0)	-
Üriner Taş	14 (%8,5)	-
Üriner Malignite	12 (%7,3)	-
İnkontinans	9 (%5,5)	-
Nörojenik Mesane	5 (%3,0)	-

4.2. Toplum Kaynaklı Gram-Negatif İzolatların Tür Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen 165 hastadan izole edilen toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin tür dağılımı incelendiğinde, en sık saptanan mikroorganizmanın *E. coli* olduğu belirlenmiştir (n=107, %64,8). Bunu sırasıyla *K. pneumoniae* (n=24, %14,5), diğer mikroorganizmalar (n=11, %6,7), *E. cloacae* (n=8, %4,8), *P. mirabilis* (n=6, %3,6), *E. faecalis* (n=5, %3,0) ve *P. aeruginosa* (n=4, %2,4) izlemiştir. Toplum kaynaklı izolatların yaklaşık üçte ikisini *E. coli* oluşturmuştur (Şekil4.1).



Şekil 4.1: Etken organizma dağılımı.

4.3. Kinolon Dirençli İzolatlarda Antibiyotik Direnç Paternleri

Çalışmada değerlendirilen toplam 165 üriner sistem enfeksiyonu etkeninin 75'inde (%45,5) siprofloksasin ve/veya levofloksasine direnç saptanmıştır. Kinolon dirençli izolatların dördünün Gram-pozitif bakteri olması nedeniyle çalışma kapsamında kullanılan izolat grubunu 71 kinolon dirençli Gram-negatif bakteri oluşturmuştur. Bu izolatların 52'si (%73,2) *E. coli*, 11'i (%15,5) *K. pneumoniae*, üçü (%4,2) *P. aeruginosa*, ikişer tanesi (%2,8) *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella oxytoca*, biri (%1,4) ise *Citrobacter freundii* olarak tanımlanmıştır. Yetmiş bir Gram-negatif izolatın tamamı siprofloksasine dirençli bulunurken, levofloksasin direnci 69 izolatta (%97,2) saptanmıştır. Kinolonlar dışındaki antibiyotikler değerlendirildiğinde en yüksek direnç oranı ampisilinde görülmüş (63/71, %88,7); bunu sefiksime (47/71, %66,2), sefazolin (45/71, %63,4), seftriakson (41/71, %57,7), trimetoprim-sülfametoksazol (41/71, %57,7) ve seftazidim (41/71, %57,7) izlemiştir. Tobramisin direnci 27 izolatta (%38,0), gentamisin direnci 22 izolatta (%31,0) ve piperasilin-tazobaktam direnci 16 izolatta (%22,5) belirlenmiştir. Karbapenem direnci daha

düşük düzeyde olup ertapeneme dokuz (%12,7), imipenem ve meropeneme beşer (%7,0) izolatta direnç saptanmıştır. Nitrofurantoin direnci altı izolatta (%8,5), amikasin direnci ise beş izolatta (%7,0) görülmüştür (Tablo 4.3).

Çalışmada kullanılan 71 kinolon dirençli Gram-negatif izolatın siprofloksasin MİK değerleri değerlendirildiğinde, izolatların 58'inde (%81,7) MİK değerinin >1 mg/L, 13'ünde (%18,3) ise 1 mg/L olduğu belirlenmiştir. Levofloksasin için izolatların 52'sinde (%73,2) MİK değeri >4 mg/L, dördünde (%5,6) 4 mg/L, beşinde (%7,0) 2 mg/L ve 10'unda (%14,1) 1 mg/L olarak saptanmıştır. Tür bazında yapılan değerlendirmede, *E. coli* izolatlarının büyük çoğunluğunda hem siprofloksasin hem de levofloksasin MİK değerlerinin yüksek düzeyde olduğu; *K. pneumoniae* izolatlarında ise siprofloksasin MİK değerleri yüksek olmakla birlikte levofloksasin MİK değerlerinin daha değişken bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 4.3: Kinolon dirençli Gram-negatif izolatların antibiyotik direnç dağılımı.

Antibiyotik	Dirençli izolat, n/N	Direnç oranı (%)
Siprofloksasin	71/71	100,0
Levofloksasin	69/71	97,2
Ampisilin	63/71	88,7
Sefiksim	47/71	66,2
Sefazolin	45/71	63,4
Seftriakson	41/71	57,7
Trimetoprim-sülfametoksazol	41/71	57,7
Seftazidim	41/71	57,7
Tobramisin	27/71	38,0
Gentamisin	22/71	31,0
Piperasilin-tazobaktam	16/71	22,5
Ertapenem	9/71	12,7
Nitrofurantoin	6/71	8,5
Amikasin	5/71	7,0
İmipenem	5/71	7,0
Meropenem	5/71	7,0

4.4. Kinolon Direncinin Demografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Toplam 165 izolat üzerinden yapılan değerlendirmede kinolon direnci erkek hastalardan elde edilen izolatlarda %60,8 (48/79), kadın hastalardan elde edilen izolatlarda ise %31,4 (27/86) olarak saptanmış ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kinolon direnç oranı yaş gruplarıyla birlikte artış göstermiş; en genç yaş grubunda %30,9, 51–70 yaş grubunda %44,4 ve ileri yaş grubunda %60,7 olarak

belirlenmiştir ($p=0,007$). Klinik tanı ve predispozan faktörlere göre en yüksek direnç oranları üriner malignite (%83,3) ve nörojenik mesane (%80,0) gruplarında saptanmış; bunları BPH (%54,5), inkontinans (%44,4), sistit/diğer (%38,0) ve üriner taş hastalığı (%28,6) grupları izlemiştir. Klinik tanı ve predispozan faktör grupları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$). Bununla birlikte, üriner malignite, nörojenik mesane ve inkontinans gruplarındaki hasta sayılarının sınırlı olması nedeniyle bu gruplara ait oranların örneklem büyüklükleri dikkate alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Kinolon direncinin cinsiyet, yaş grubu ve predispozan faktörlerle ilişkisi.

Değişken	Dirençli (%)	Duyarlı (%)	χ^2	p
Cinsiyet			14,320	<0,001 *
Erkek (n=79)	48 (%60,8)	31 (%39,2)		
Kadın (n=86)	27 (%31,4)	59 (%68,6)		
Yaş Grubu			9,975	0,007 *
<50 yaş (n=55)	17 (%30,9)	38 (%69,1)		
51-70 yaş (n=54)	24 (%44,4)	30 (%55,6)		
>71 yaş (n=56)	34 (%60,7)	22 (%39,3)		
Klinik tanı ve predispozan faktörler†			14,102	0,015 *
Üriner Malignite (n=12)	10 (%83,3)	2 (%16,7)		
Nörojenik Mesane (n=5)	4 (%80,0)	1 (%20,0)		
BPH (n=33)	18 (%54,5)	15 (%45,5)		
İnkontinans (n=9)	4 (%44,4)	5 (%55,6)		
Sistit/Diğer (n=92)	35 (%38,0)	57 (%62,0)		
Üriner Taş (n=14)	4 (%28,6)	10 (%71,4)		

* $p<0,05$; † Fisher exact testi uygulandı.

4.5. Kinolon Dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* İzolatlarında Çoklu İlaç Direnci

Kinolon dirençli izolatların çoğunluğunu oluşturan *E. coli* ve *K. pneumoniae* türlerinde çoklu ilaç direnci yaygın olarak saptanmıştır. En az üç farklı antimikrobiyal kategorinin her birinde en az bir ajana direnç bulunması ölçütüne göre 52 *E. coli* izolatının 42'si (%80,8), 11 *K. pneumoniae* izolatının ise 10'u (%90,9) çoklu ilaç dirençli olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.5). *E. coli* izolatlarında siprofloksasin direnci %100, levofloksasin direnci %98,1 ve ampisilin direnci %92,3 olarak belirlenmiş; trimetoprim-sülfametoksazol ve sefazolin direnci %65,4, sefiksim direnci %63,5, seftriakson direnci %51,9 ve seftazidim direnci %50,0 oranında saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının tamamı siprofloksasin ve levofloksasine dirençli olup ampisilin direnci %90,9; seftriakson, sefiksim, sefazolin ve seftazidim direnci ise ayrı ayrı %81,8 olarak bulunmuştur. Karbapenem direnci *E. coli* izolatlarında düşük düzeyde kalırken, *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem, imipenem

ve ertapenem direnci ayrı ayrı %36,4 olarak saptanmıştır. Türler arasındaki bu dağılım, özellikle *K. pneumoniae* izolatlarında beta-laktam ve karbapenem gruplarını da içeren daha geniş bir direnç paterninin bulunduğu göstermiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Kinolon dirençli gram-negatif izolatların fenotipik direnç ve ÇİD (MAR) profili.

Sıra No	İzolatlar	AMG	CARB		NIT	CARB	AMG	BL/I	AMG	CEF3	SXT	FQ	FQ	CEF3	CEF1	PEN	CEF3	Sınıf	ÇİD
		AK*	MER	IMI	F	ETP	GN	TPZ	TOB	CRO	SXT	LEV	CIP	CFM	CFZ	AMP	CAZ	Dirençli Sınıf	ÇİD (MAR)
1	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	1	MAR (-)
2	<i>E. coli</i>	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7	MAR (+)
3	<i>K. pneumoniae</i>	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	7	MAR (+)
4	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	2	MAR (-)
5	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	3	MAR (+)
6	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	1	MAR (-)
7	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
8	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	6	MAR (+)
9	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	7	MAR (+)
10	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	3	MAR (+)
11	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	3	MAR (+)
12	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	2	MAR (-)
13	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
14	<i>E. cloacae</i>	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	5	MAR (+)
15	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	3	MAR (+)
16	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	6	MAR (+)
17	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	MAR (+)
18	<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
19	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	5	MAR (+)
20	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	4	MAR (+)
21	<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
22	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	3	MAR (+)
23	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	7	MAR (+)
24	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	3	MAR (+)
25	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	5	MAR (+)
26	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	1	MAR (-)
27	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
28	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
29	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
30	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
31	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
32	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
33	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
34	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
35	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	3	MAR (+)
36	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
37	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
38	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
39	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	MAR (+)
40	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)

Tablo 4.5 (devam): Kinolon dirençli gram-negatif izolatların fenotipik direnç ve ÇİD (MAR) profili.

Sıra No	İzolatlar	AMG	CARB		NIT	CARB	AMG	BL/I	AMG	CEF3	SXT	FQ	FQ	CEF3	CEF1	PEN	CEF3	Sımf	ÇİD
		AK*	MER	IMI	F	ETP	GN	TPZ	TOB	CRO	SXT	LEV	CIP	CFM	CFZ	AMP	CAZ	Dirençli Sımf	ÇİD (MAR)
41	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	4	MAR (+)
42	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	7	MAR (+)
43	<i>E. coli</i>	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	7	MAR (+)
44	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
45	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
46	<i>P. aeruginosa</i>	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	2	MAR (-)
47	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
48	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	MAR (+)
49	<i>C. freundii</i>	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	5	MAR (+)
50	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	5	MAR (+)
51	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
52	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
53	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	2	MAR (-)
54	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	2	MAR (-)
55	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	4	MAR (+)
56	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	4	MAR (+)
57	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	2	MAR (-)
58	<i>K. pneumoniae</i>	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	7	MAR (+)
59	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1	MAR (-)
60	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	2	MAR (-)
61	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	2	MAR (-)
62	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	6	MAR (+)
63	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	5	MAR (+)
64	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	2	MAR (-)
65	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	6	MAR (+)
66	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
67	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
68	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
69	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)
70	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	7	MAR (+)
71	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	MAR (+)

n=71 | MAR(+): 58 (%81.7) | MAR(-): 13 (%18.3) | Tanım: ≥3 farklı antibiyotik sınıfına direnç = ÇİD (MAR)

PEN=Penisilin | BL/I=Beta-laktam/BLI | CEF1=Sefalosporin-1 | CEF3=Sefalosporin-3 | CARB=Karbapenem | FQ=Florokinolon |

AMG=Aminoglikozid | SXT=Folat Ant. | NIT=Nitrofurantoin

AK: Amikasin | MER: Meropenem | IMI: Imipenem | F: Nitrofurantoin | ETP: Ertapenem | GN: Gentamisin | TOB: Tobramisin | TPZ: Pip-Tazobaktam | CRO: Seftriakson | SXT: TMP-SMX | LEV: Levofloksasin | CIP: Siprofloksasin | CFM: Sefiksin | CFZ: Sefazolin | AMP: Ampisilin | CAZ: Seftazidim

4.6. Gram-Negatif Bakteri İzolatlarında Plazmid Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Analizi

Çalışmada kullanılan 71 kinolon dirençli Gram-negatif izolatta plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qepA*, *oqxA*, *oqxB* ve *aac(6')-Ib-cr* genlerinin varlığı PCR yöntemiyle araştırılmıştır. İncelenen genler arasında en yüksek pozitiflik *oqxB* için saptanmış ve bu gen 68 izolatta (%95,8) belirlenmiştir. *aac(6')-Ib-cr* geni 64 izolatta (%90,1), *qnrS* 15 izolatta (%21,1), *oqxA* 13 izolatta (%18,3) ve *qnrB* 11 izolatta (%15,5) pozitif bulunmuştur. Buna karşılık *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* ve *qepA* genleri hiçbir izolatta saptanmamıştır (Tablo 4.6). İzolatların 70'inde (%98,6) araştırılan genlerden en az biri belirlenirken yalnızca bir izolatta (%1,4) herhangi bir gen pozitifliği görülmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.6: Kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili genlerin dağılımı.

Gen	Pozitif izolat	
	n/N	(%)
<i>oqxB</i>	68/71	95,8
<i>aac(6')-Ib-cr</i>	64/71	90,1
<i>qnrS</i>	15/71	21,1
<i>oqxA</i>	13/71	18,3
<i>qnrB</i>	11/71	15,5
<i>qnrA</i>	0/71	0,0
<i>qnrC</i>	0/71	0,0
<i>qnrD</i>	0/71	0,0
<i>qepA</i>	0/71	0,0

Genlerin birlikte bulunma durumları değerlendirildiğinde, izolatların 41'inde (%57,7) iki, 15'inde (%21,1) üç ve 10'unda (%14,1) dört farklı direnç geni birlikte saptanmıştır. Dört izolatta (%5,6) yalnızca bir gen pozitifliği belirlenmiştir. En sık görülen gen birlikteliği *aac(6')-Ib-cr* ve *oqxB* olup bu kombinasyon 37 izolatta (%52,1) tespit edilmiştir. Bunu *aac(6')-Ib-cr-oqxA-oqxB* ve *aac(6')-Ib-cr-qnrS-oqxA-oqxB* birliktelikleri izlemiş ve her iki patern altışar izolatta (%8,5) görülmüştür. *aac(6')-Ib-cr*, *qnrS* ve *oqxB* genlerinin birlikte bulunduğu patern ise beş izolatta (%7,0) saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda saptanan başlıca gen birliktelikleri.

Genler	İzolat sayısı	
	n	%
<i>aac(6')-Ib-cr</i> + <i>oqxB</i>	37	52,1
<i>aac(6')-Ib-cr</i> + <i>oqxA</i> + <i>oqxB</i>	6	8,5
<i>aac(6')-Ib-cr</i> + <i>qnrS</i> + <i>oqxA</i> + <i>oqxB</i>	6	8,5
<i>aac(6')-Ib-cr</i> + <i>qnrS</i> + <i>oqxB</i>	5	7,0
<i>qnrB</i> + <i>aac(6')-Ib-cr</i> + <i>oqxB</i>	4	5,6
<i>qnrB</i> + <i>oqxB</i>	3	4,2
<i>qnrB</i> + <i>aac(6')-Ib-cr</i> + <i>qnrS</i> + <i>oqxB</i>	3	4,2
Diğer paternler	7	9,9

Türlere göre gen dağılımı incelendiğinde, 52 *E. coli* izolatının 49'unda (%94,2) *oqxB*, 45'inde (%86,5) *aac(6')-Ib-cr*, dokuzunda (%17,3) *qnrB*, sekizinde (%15,4) *qnrS* ve üçünde (%5,8) *oqxA* saptanmıştır. On bir *Klebsiella pneumoniae* izolatının tamamında *oqxB* ve *aac(6')-Ib-cr* pozitifliği belirlenirken, sekizinde (%72,7) *oqxA*, beşinde (%45,5) *qnrS* ve birinde (%9,1) *qnrB* tespit edilmiştir. İki *K. oxytoca* ve iki *Enterobacter cloacae* izolatının tamamında *aac(6')-Ib-cr* ile *oqxB* birlikte bulunmuştur. Üç *P. aeruginosa* izolatının tamamında da *aac(6')-Ib-cr* ve *oqxB* pozitifliği görülmüştür. Tek *Citrobacter freundii* izolatında ise *qnrB*, *aac(6')-Ib-cr*, *qnrS* ve *oqxB* genleri birlikte saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Bakteri türlerine göre kinolon direnciyle ilişkili genlerin dağılımı.

Bakteri türü	n	<i>qnrB</i> n (%)	<i>aac(6')-Ib-cr</i> n (%)	<i>qnrS</i> n (%)	<i>oqxA</i> n (%)	<i>oqxB</i> n (%)
<i>E. coli</i>	52	9 (17,3)	45 (86,5)	8 (15,4)	3 (5,8)	49 (94,2)
<i>K. pneumoniae</i>	11	1 (9,1)	11 (100,0)	5 (45,5)	8 (72,7)	11 (100,0)
<i>P. aeruginosa</i>	3	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
<i>E. cloacae</i>	2	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
<i>K. oxytoca</i>	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
<i>C. freundii</i>	1	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Toplam	71	11 (15,5)	64 (90,1)	15 (21,1)	13 (18,3)	68 (95,8)

Tablo 4.9: Kinolon dirençli Gram negatif izolatların fenotipik ve genotipik özellikleri.

Sıra No	İzolatlar	Antibiyotikler														Kinolon Direnç Genleri										
		AK*	MER	IMI	F	ETP	GN	TPZ	TOB	CRO	SXT	LEV	CIP	CFM	CFZ	AMP	CAZ	qnrB	aac (6')Ib-cr	qnrA	qnrS	qnrC	qnrD	qgpA	OqxA	OqxB
1	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
2	<i>E. coli</i>	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	<i>K. pneumoniae</i>	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
4	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
5	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+
6	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	
7	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
8	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
9	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
10	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
11	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
12	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+
13	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+
14	<i>E. cloacae</i>	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+
15	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
16	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
17	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+
18	<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
19	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
20	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
21	<i>K. oxytoca</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
22	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
23	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
24	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
25	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
26	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
27	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
28	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
29	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
30	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
31	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
32	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
33	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
34	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
35	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
36	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+
37	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
38	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
39	<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+
40	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
41	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
42	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+

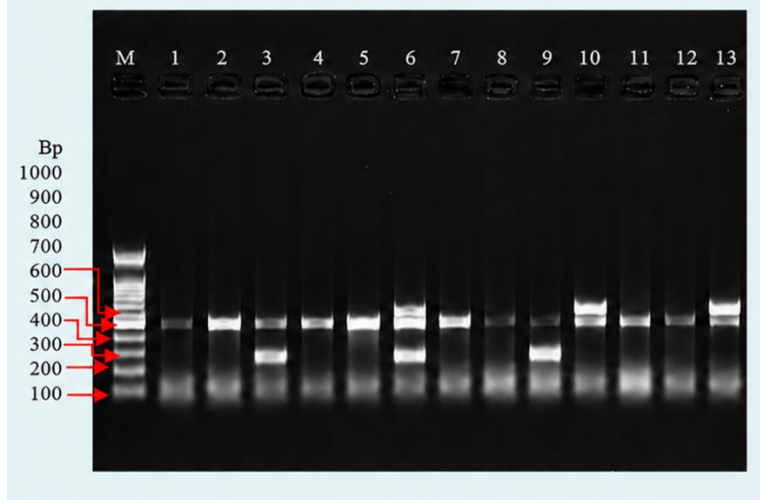
Tablo 4.7. (devam): Kinolon dirençli Gram negatif izolatların fenotipik ve genotipik özellikleri

Sıra No	İzolatlar	Antibiyotikler															Kinolon Direnç Genleri									
		AK*	MER	IMI	F	ETP	GN	TPZ	TOB	CRO	SXT	LEV	CIP	CFM	CFZ	AMP	CAZ	qnrB	aac (6)Ib-cr	qnrA	qnrS	qnrC	qnrD	qepA	OqxA	OqxB
43	<i>E. coli</i>	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
44	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
45	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
46	<i>P. aeruginosa</i>	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
47	<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
48	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
49	<i>C. freundii</i>	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
50	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
51	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+
52	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
53	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
54	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
55	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+
56	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
57	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
58	<i>K. pneumoniae</i>	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+
59	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
60	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
61	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
62	<i>E. cloacae</i>	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
63	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
64	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
65	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
66	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
67	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
68	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
69	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
70	<i>E. coli</i>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+
71	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+

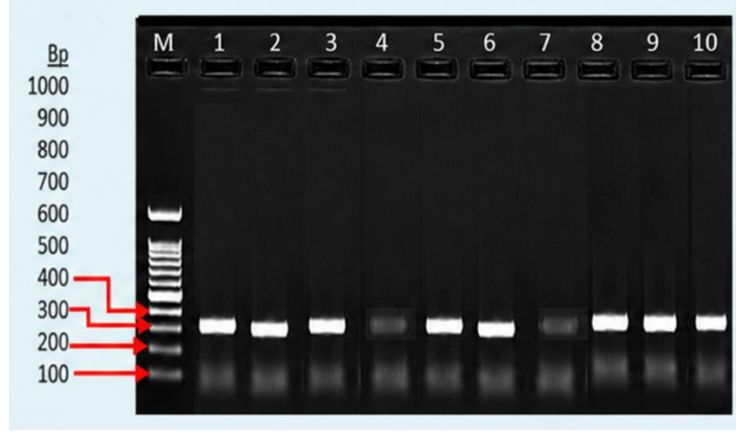
* AK: Amikasin, MER: Meropenem, IMI: İmipenem, F: Nitrofurantoin, ETP: Ertapenem, GN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, TPZ: Piperaselin-Tazobaktam, CRO: Seftriakson, SXT:Trimetoprim Sülfametaksazol, LEV: Levofloksasin, CIP: Siprofloksasin, CFM: Sefiksin, CFZ: Sefazolin, AMP: Ampisilin, CAZ: Sefazidim.

***E. coli*: *Escherichia coli*, *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*, *C. freundii*: *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*: *Klebsiella oxytoca*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

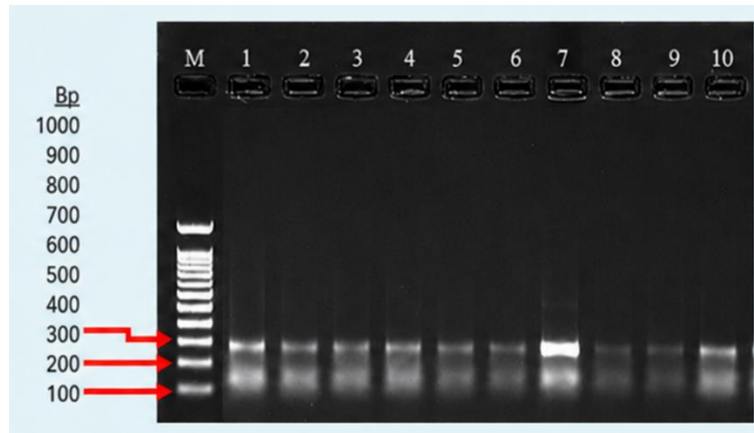
Gerçekleştirilen mPCR işlemi sonucunda *qnrB* (594 bp), *qnrS* (255 bp) ve *aac(6')-Ib-cr* (482 bp) kinolon direnç genleri tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Araştırmada *qnrA*, *qnrC* ve *qnrD* kinolon direnç genleri tespit edilmemiştir. *oqxA* (339 bp) kinolon direnç geninin agaroz jel görüntüsü Şekil 4.3'de, *oqxB* (240 bp) geninin görüntüsü ise Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.2: *qnrB*, *qnrS* ve *aac(6')-Ib-cr* kinolon direnç genlerinin agaroz jel görüntüsü.



Şekil 4.3: *oxxA* kinolon direnç geninin agaroz jel görüntüsü.



Şekil 4.4: *oqxB* kinolon direnç geninin agaroz jel görüntüsü.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Üriner sistem enfeksiyonları toplumda en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlar arasında yer almakta; özellikle Gram-negatif üropatojenlerde artan florokinolon direnci, ampirik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlandırmaktadır (36, 187). Kromozomal hedef mutasyonlarına ek olarak *qnr* genleri, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA* ve *oqxAB* gibi plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili determinantlar, düşük düzey kinolon direncinin gelişmesine ve diğer direnç genleriyle birlikte mobil genetik elemanlar aracılığıyla yayılmasına katkı sağlayabilmektedir (111, 188). PMQR genlerini araştıran çalışmaların önemli bir bölümü hastane kökenli, GSBL üreten veya önceden seçilmiş dirençli izolatlarla odaklanmış olup toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinde bu genlerin dağılımını klinik ve fenotipik verilerle birlikte değerlendiren çalışmalar daha sınırlıdır (171, 189). Bu genlerin toplum kaynaklı izolatlarda bulunması, direnç determinantlarının hastane dışındaki dolaşımını göstermesi, florokinolon direncinin seçilmesini kolaylaştırması ve farklı antibiyotik sınıflarına eş dirençle birlikte seyredebilmesi nedeniyle klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşımaktadır. Bu çalışmada toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu etkenlerinin tür dağılımının ve kinolon direnç paternlerinin belirlenmesi; kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda antibiyotik direnç profillerinin, çoklu ilaç direncinin ve plazmid aracılı kinolon direnciyle ilişkili genlerin dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda toplum kaynaklı ÜSE etkenleri arasında *Escherichia coli* 107/165 (%64,8) oranıyla en sık izole edilen mikroorganizma olarak saptanmıştır. Bu oran, *E. coli*'nin toplum kaynaklı ÜSE'lerin temel etkeni olduğunu bildiren ulusal çalışmalarla genel olarak uyumludur. Duran ve ark. [190] Türkiye'de 18.888 idrar örneğini değerlendirdikleri dört yıllık çalışmada *E. coli* oranı %55,6; toplum kaynaklı ÜSE etkenlerinin değerlendirildiği başka bir Türkiye çalışmasında ise %84,7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki oran bu iki değerin arasında yer almaktadır. Çalışmalar arasındaki farklılık; ayaktan ve yatan hastaların birlikte veya ayrı değerlendirilmesi, komplike ve komplike olmayan enfeksiyonların dağılımı, yaş grupları ve ürolojik hastalıkların sıklığı gibi popülasyon özellikleriyle açıklanabilir.

Alanlı ve ark. [191], Türkiye’de toplum kaynaklı ÜSE etkeni olarak izole edilen 494 *E. coli* suşunu değerlendirmiş ve *E. coli*’nin toplum kaynaklı enfeksiyonlardaki baskın konumunu doğrulamıştır. Çilburunoğlu ve ark. [192], Değirmenci ve ark. [2], Budak ve ark. [25], ile Karadeniz ve Hamidi [18] farklı merkezlerde yürüttükleri çalışmalarında da idrar kültürlerinden en sık izole edilen etkenin *E. coli* olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda *E. coli* oranının bazı komplike olmayan sistit serilerinde bildirilen %70–95 düzeylerinden daha düşük olması, örneklemimizin yalnızca genç ve sağlıklı kadınlardan değil; BPH, üriner taş, malignite, inkontinans ve nörojenik mesane gibi klinik durumları bulunan üroloji hastalarından oluşmasıyla ilişkili olabilir. Dolayısıyla çalışmamızdaki tür dağılımı, toplum kaynaklı olmakla birlikte klinik açıdan daha heterojen bir hasta grubunu yansıtmaktadır.

Çalışmamızda *K. pneumoniae* 24/165 (%14,5) oranıyla ikinci sıklıkta saptanmıştır. Duran ve ark. [190] idrar izolatlarında *K. pneumoniae* oranını %14,2 olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki %14,5’lik oran bu veriyle oldukça uyumludur. Bu yakınlık, *K. pneumoniae*’nin farklı hasta popülasyonlarında da *E. coli*’den sonra gelen önemli üriner patojenlerden biri olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte *K. pneumoniae* oranları, komplike enfeksiyonların ve yapısal üriner sistem hastalıklarının daha sık olduğu serilerde artabilmektedir. Çalışmamızda BPH, malignite, taş ve nörojenik mesane gibi klinik durumların bulunması, *K. pneumoniae*’nin ikinci sırada ve görece yüksek oranda saptanmasına katkı sağlamış olabilir. Ancak bakteri türleri ile bireysel klinik durumlar arasında ayrı bir ilişki analizi yapılmadığından, bu açıklama olasılık düzeyinde değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda *Enterobacter cloacae* %4,8, *Proteus mirabilis* %3,6, *Enterococcus faecalis* %3,0 ve *Pseudomonas aeruginosa* %2,4 oranında saptanmıştır. Bozkır ve ark. [11], ÜSE gelişiminde altta yatan faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında *E. coli* ve *K. pneumoniae* dışındaki etkenlerin özellikle yapısal ya da fonksiyonel üriner sistem bozukluğu bulunan hastalarda daha fazla çeşitlilik gösterebildiğini bildirmiştir. Behzadi ve ark. [64] Gram-negatif ÜSE etkenlerinin dağılımının hasta yaşı, altta yatan ürolojik hastalıklar ve enfeksiyonun komplike olup olmamasına göre değişebildiğini belirtmiştir. Çalışmamızda *E. coli* dışındaki etkenlerin toplam içindeki görece belirgin payı, üroloji kliniğine başvuran seçilmiş hasta popülasyonunun klinik heterojenliğiyle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda toplam 165 ÜSE etkeninin 75’inde (%45,5) siprofloksasin ve/veya levofloksasine direnç saptanmıştır. Arslan ve ark. [193] Türkiye’de toplum kaynaklı *E. coli*

ÜSE'lerini değerlendirdikleri çok merkezli çalışmada siprofloksasin direnci komplike olmayan enfeksiyonlarda %17, komplike enfeksiyonlarda ise %38 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki %45,5'lik oran her iki gruptan da yüksektir. Bu farklılık, çalışmalar arasındaki yaklaşık 20 yıllık zaman farkına, florokinolon kullanımındaki değişime ve çalışmamızın ileri yaş ile ürolojik predispozan durumların görece sık olduğu bir hasta grubunu içermesine bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda siprofloksasin ve/veya levofloksasin direnci tüm bakteri türleri üzerinden değerlendirilirken, Arslan ve ark. [193]'nın verisi yalnızca *E. coli* izolatlarındaki siprofloksasin direncini göstermektedir. Bu yöntemsel farklılık doğrudan oran karşılaştırmasını sınırlandırmaktadır.

Aykan ve Ciftci [194] Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarını kapsayan meta-analizinde florokinolon direncinin yıllar içinde arttığı ve hasta gruplarına göre önemli değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Fasugba ve ark. [187]'nin sistematik derleme ve meta-analizinde de toplum ve hastane kaynaklı üriner *E. coli* izolatlarında siprofloksasin direncinin zamanla arttığı, direnç oranlarının ülkeler ve bölgeler arasında belirgin farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Çalışmamızda saptanan %45,5'lik oran, toplum kaynaklı ÜSE'lerde florokinolon direncinin yalnızca hastane ortamıyla sınırlı olmayan önemli bir sorun hâline geldiğini desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmamızın tek merkezli olması nedeniyle bu oran ülke genelini temsil eden bir prevalans değeri olarak kabul edilmemelidir.

Eroğlu ve Akduman [195], Türkiye'de toplum kaynaklı ÜSE'lerde tedavi yaklaşımlarını ve direnç oranlarını değerlendirdikleri çalışmada florokinolon direncindeki artış nedeniyle ampirik tedavinin yerel duyarlılık verilerine göre planlanması gerektiğini vurgulamıştır. Çalışmamızda izolatların yaklaşık yarısının kinolon dirençli bulunması da kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları dikkate alınmadan florokinolon kullanımının tedavi başarısızlığına ve direnç seçilimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle direnç riski yüksek hastalarda ampirik florokinolon kullanımının sınırlandırılması ve tedavinin kültür sonucuna göre düzenlenmesi uygun görünmektedir.

Çalışmamızda kinolon direnci erkek hastalarda %60,8, kadın hastalarda %31,4 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Direnç oranı ≤ 50 yaş grubunda %30,9 iken 51–70 yaş grubunda %44,4'e, ≥ 71 yaş grubunda ise %60,7'ye yükselmiştir. Arslan ve ark. [193], Türkiye'de toplum kaynaklı ÜSE etkeni *E. coli* izolatlarında 50 yaş üzerinde olmanın siprofloksasin direnci olasılığını 1,6 kat, komplike ÜSE varlığının ise 2,4 kat artırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda yaşla birlikte artan direnç eğilimi bu veriyle

uyumludur. Erkeklerde BPH, üriner obstrüksiyon, prostat kaynaklı enfeksiyonlar ve tekrarlayan antibiyotik maruziyetinin daha sık olması da cinsiyetler arasındaki farklılığa katkı sağlamış olabilir. Bununla birlikte önceki florokinolon kullanımı ve tekrarlayan ÜSE sayısı çalışmamızda ayrıntılı değerlendirilmediğinden, bu ilişkinin altında yatan nedenler kesin olarak ortaya konulamamıştır.

Klinik tanı ve predispozan durumlara göre kinolon direnci üriner malignite grubunda %83,3, nörojenik mesane grubunda %80,0 ve BPH grubunda %54,5 olarak saptanmıştır. Bu oranlar komplike edici üriner sistem hastalıkları ile direnç arasındaki ilişkiyi bildiren literatürle aynı yöndedir. Ancak üriner malignite ve nörojenik mesane gruplarındaki hasta sayılarının sırasıyla 12 ve 5 olması nedeniyle yüzdeler dikkatle yorumlanmalıdır. Bu sonuçlar, söz konusu klinik durumların bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlamaktan çok daha geniş örneklemli çalışmalarda araştırılması gereken bir eğilimi göstermektedir. Çok değişkenli analizde yalnızca erkek cinsiyet bağımsız anlamlılığını koruduysa yaş ve predispozan durumlar bağımsız belirleyiciler olarak değil, tek değişkenli analizde dirençle ilişkili değişkenler olarak sunulmalıdır.

Çalışmamızda kullanılan 71 kinolon dirençli Gram-negatif izolatın tamamı siprofloksasine, 69'u (%97,2) levofloksasine dirençli bulunmuştur. Kinolonlar dışında en yüksek direnç oranı ampisilinde %88,7 olarak saptanmış; bunu sefiksim %66,2, sefazolin %63,4, seftriakson %57,7, TMP-SMX %57,7 ve seftazidim %57,7 oranları izlemiştir. Bu değerler tüm 165 üriner izolatın genel direnç prevalansını değil, kinolon dirençli olarak seçilmiş Gram-negatif izolatların eş direnç profilini göstermektedir. Bu nedenle genel üriner izolat serileriyle yapılan karşılaştırmalarda popülasyon farklılığı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Alanlı ve ark. [191], Türkiye'de toplum kaynaklı üriner *E. coli* izolatlarında sefiksim direncini %32, seftriakson direncini %29 ve TMP-SMX direncini %28 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda bu oranlar sırasıyla %66,2, %57,7 ve %57,7 olup yaklaşık iki kat daha yüksektir. Bu farklılık, Alanlı ve arkadaşlarının tüm toplum kaynaklı *E. coli* izolatlarını değerlendirmesine karşılık, çalışmamızdaki antibiyotik direnç analizinin yalnızca kinolon dirençli ve farklı türlerden oluşan seçilmiş bir grupta yapılmasıyla açıklanabilir. Bulgularımız, kinolon dirençli izolatlarda sefalosporin ve TMP-SMX eş direncinin belirgin biçimde arttığını göstermektedir.

Karlowsky ve ark. [196], Kuzey Amerika'da ayaktan hastalardan elde edilen siprofloksasin dirençli üriner *E. coli* izolatlarında ampisilin direncini %79,8, TMP-SMX direncini %66,5

olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki ampisilin direnci %88,7 ile daha yüksek, TMP-SMX direnci %57,7 ile bir miktar daha düşüktür. Buna rağmen her iki çalışmada da florokinolon direncine ampisilin ve TMP-SMX direncinin yüksek oranlarda eşlik etmesi, kinolon direncinin çoğunlukla tek başına bulunmadığını göstermektedir. Çalışmalar arasındaki oran farklılıkları; bakteri türlerinin dağılımı, coğrafi bölge, çalışma dönemi ve antibiyotik kullanım alışkanlıklarıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda gentamisin direnci %31,0, tobramisin direnci %38,0 ve amikasin direnci %7,0 olarak saptanmıştır. Alanlı ve ark. [191], toplum kaynaklı üriner *E. coli* izolatlarında amikasin direncini %0,4 olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki amikasin direnci daha yüksek olmakla birlikte, amikasin gentamisin ve tobramisine kıyasla etkinliğini önemli ölçüde korumuştur. Bu farklılık da çalışmamızda yalnızca kinolon dirençli ve sıklıkla çoklu dirençli izolatların değerlendirilmesiyle ilişkili olabilir. Amikasinin düşük direnç oranı klinik açıdan olumlu olmakla birlikte parenteral uygulanması ve olası toksisitesi nedeniyle her toplum kaynaklı ÜSE olgusunda rutin bir alternatif olarak değerlendirilmemelidir.

Çalışmamızda ertapenem direnci %12,7, imipenem ve meropenem direnci ise ayrı ayrı %7,0 olarak bulunmuştur. Alanlı ve ark. [191], toplum kaynaklı üriner *E. coli* izolatlarında imipenem ve meropenem direncini ayrı ayrı %2 olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki oranların daha yüksek olması, *K. pneumoniae* ve diğer Gram-negatif türlerin çalışmaya dahil edilmesi ve incelenen grubun kinolon dirençli izolatlarla sınırlandırılmasıyla açıklanabilir. Bununla birlikte karbapenemlerin diğer antibiyotiklere göre daha düşük direnç oranlarına sahip olması, etkinliklerini büyük ölçüde koruduklarını göstermektedir. Ancak bu ajanların rezerv antibiyotikler olması nedeniyle düşük direnç oranları toplum kaynaklı ÜSE’lerde ampirik veya yaygın kullanımlarını desteklememektedir.

Nitrofurantoin direnci çalışmamızda %8,5 oranında saptanmıştır. Karlowsky ve ark. [196], siprofloksasin dirençli üriner *E. coli* izolatlarında nitrofurantoin direncini %4 olarak bildirmiştir. Çalışmamızdaki oranın daha yüksek olması, *E. coli* dışındaki türlerin de değerlendirilmesine ve türlerin nitrofurantoin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olabilir. Bununla birlikte çalışmamızdaki düşük nitrofurantoin direnç oranı, özellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarında ve duyarlı izolatlarda bu ajanın florokinolonlara alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Ancak nitrofurantoinin piyelonefrit veya sistemik enfeksiyonlarda yeterli doku düzeylerine ulaşmaması nedeniyle kullanım alanı klinik enfeksiyonun lokalizasyonuna göre sınırlandırılmalıdır.

Çalışmamızda kinolon dirençli 71 Gram-negatif izolatın 58'i (%81,7) en az üç farklı antimikrobiyal kategoride direnç göstererek çoklu ilaç dirençli olarak değerlendirilmiştir. ÇİD oranı *E. coli* izolatlarında %80,8, *K. pneumoniae* izolatlarında %90,9 olarak saptanmıştır. Akgoz ve ark. [189], florokinolon dirençli ve/veya GSBL üreten üriner *E. coli* izolatlarında PMQR determinantlarının ve çoklu ilaç direncinin birlikte yaygın olarak bulunduğunu bildirmiştir. Karlowsky ve ark. [196]'da siprofloksasin dirençli üriner *E. coli* izolatlarının yalnızca %10,8'inin siprofloksasin dışında başka bir antimikrobiyale direnç göstermediğini; dolayısıyla yaklaşık %89'unun en az bir ek direnç taşıdığını göstermiştir. Kullanılan ÇİD ölçütleri aynı olmamakla birlikte, bu sonuçlar çalışmamızdaki yüksek eş direnç ve ÇİD oranlarıyla aynı yöndedir.

Çalışmamızda kinolon dirençli *E. coli* izolatlarında ampisilin direnci %92, kinolon duyarlı grupta %61; TMP-SMX direnci sırasıyla %64 ve %33; seftriakson direnci ise %50 ve %22 olarak bulunmuştur. Farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olması, kinolon direncinin beta-laktam ve folat metabolizması inhibitörü direnciyle birlikte seyrettiğini göstermektedir. Bu ilişki "çapraz direnç" yerine eş direnç veya ko-rezistans olarak tanımlanmalıdır; çünkü söz konusu antibiyotiklerin hedefleri ve direnç mekanizmaları birbirinden farklıdır. Akgoz ve ark. [189], Rodríguez-Martínez ve ark. [197] ve Azargun ve ark. [154], PMQR determinantlarının beta-laktamaz, aminoglikozid ve diğer direnç genleriyle aynı izolatlarda veya mobil genetik elemanlarda birlikte bulunabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda genlerin aynı plazmid üzerinde bulunduğu gösterilmediğinden, fenotipik eş direnç doğrudan ortak plazmid taşınmasına bağlanmamalıdır.

K. pneumoniae izolatlarında ÇİD oranının %90,9'a ulaşması ve sefalosporin dirençlerinin %81,8 düzeyinde bulunması, bu türdeki direnç yükünün belirgin olduğunu göstermektedir. Ayrıca *K. pneumoniae* izolatlarında ertapenem, imipenem ve meropenem dirençlerinin ayrı ayrı %36,4 olması klinik açıdan önemlidir. Bununla birlikte bu grupta yalnızca 11 izolat bulunması nedeniyle yüzdelere geniş örneklemli serilerle doğrulanmalıdır. Karbapenemaz ve GSBL genleri araştırılmadığından, gözlenen beta-laktam ve karbapenem dirençlerinin moleküler mekanizması hakkında kesin bir değerlendirme yapılamaz.

Çalışmamızda siprofloksasin MİK değeri 71 izolatın 58'inde (%81,7) >1 mg/L, 13'ünde (%18,3) 1 mg/L olarak saptanmıştır. Levofloksasin MİK değeri ise izolatların 52'sinde (%73,2) >4 mg/L, dördünde 4 mg/L, beşinde 2 mg/L ve 10'unda 1 mg/L olarak belirlenmiştir. Bu dağılım, kinolon dirençli izolatların önemli bir bölümünde yalnızca klinik

sınır değerin hemen üzerinde değil, belirgin düzeyde florokinolon direnci bulunduğunu göstermektedir.

PMQR determinantları tek başlarına çoğunlukla düşük düzey kinolon direnci oluşturmakta; ancak bakterilerin florokinolon maruziyeti altında yaşamını sürdürmesini kolaylaştırarak *gyrA*, *gyrB*, *parC* ve *parE* gibi kromozomal hedef genlerde ek mutasyonların seçilmesine katkı sağlayabilmektedir (111, 188). Bu nedenle çalışmamızdaki yüksek MİK değerlerinin yalnızca araştırılan PMQR ile ilişkili genlere bağlanması uygun değildir. Saptanan yüksek MİK değerleri, PMQR genlerinin yanı sıra araştırılmayan kromozomal hedef mutasyonları, efluks sistemlerinin aşırı ekspresyonu veya membran geçirgenliğindeki değişikliklerin birlikte bulunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 71 kinolon dirençli Gram-negatif izolatın 70'inde (%98,6) araştırılan genlerden en az biri saptanmıştır. Genlerin dağılımı incelendiğinde *oqxB* 68/71 (%95,8), *aac(6')-Ib-cr* 64/71 (%90,1), *qnrS* 15/71 (%21,1), *oqxA* 13/71 (%18,3) ve *qnrB* 11/71 (%15,5) oranında pozitif bulunmuştur. Buna karşılık *qnrA*, *qnrC*, *qnrD* ve *qepA* genleri hiçbir izolatta saptanmamıştır. Bu oranlar tüm toplum kaynaklı üriner Gram-negatif izolatların gen prevalansını değil, fenotipik olarak kinolon dirençli seçilmiş izolatların gen dağılımını göstermektedir.

Çalışmamızda *qnrS* %21,1 ve *qnrB* %15,5 oranında saptanmıştır. Badamchi ve ark. [198], İran'da kinolona duyarlı olmayan 79 üropatojenik *E. coli* izolatında *qnrS* genini %25,4 ve *qnrB* genini %30,9 oranında bildirmiştir. Çalışmamızdaki *qnrS* oranı bu çalışmayla yakınlık gösterirken *qnrB* oranı daha düşüktür. Bu farklılık; çalışmamızda birden fazla Gram-negatif bakteri türünün bulunması, bölgesel epidemiyolojik özellikler ve kullanılan PCR primerlerinin farklı olmasıyla açıklanabilir.

Akgoz ve ark. [189], Türkiye'de erişkin ve pediatrik ayaktan hastalardan izole edilen florokinolon dirençli ve/veya GSBL üreten üriner *E. coli* izolatlarında *qnr* ve *aac(6')-Ib-cr* genlerinin farklı oranlarda bulunduğunu göstermiştir. Aktepe ve ark. [171] ise Türkiye'de 112 kinolon dirençli *E. coli* izolatında *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC* ve *qepA* genlerini saptamamış, buna karşılık *aac(6')-Ib-cr* genini %59,8 oranında belirlemiştir. Çalışmamızda *qnrS* ve *qnrB* genlerinin bulunması, ancak *qnrA*, *qnrC* ve *qepA* genlerinin saptanmaması, Türkiye'de PMQR genlerinin bölgelere, çalışma dönemine ve izolat seçim ölçütlerine göre değişkenlik gösterebildiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda *qnrA*, *qnrC* ve *qnrD* genlerinin saptanmaması, bu genlerin bölgede bulunmadığını kesin olarak göstermemektedir. Genlerin düşük prevalansta bulunması, sınırlı örneklem büyüklüğü ve primer-hedef uyumu sonucu etkileyebilir. Bu nedenle sonuç, söz konusu genlerin incelenen 71 izolat ve kullanılan PCR koşullarında belirlenmediği şeklinde yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda *aac(6')-Ib-cr* geni 64/71 (%90,1) izolatta saptanmıştır. Aktepe ve ark. [171], Türkiye’de kinolon dirençli *E. coli* izolatlarında bu geni %59,8 oranında bildirmiştir. Çalışmamızdaki oran belirgin biçimde daha yüksektir. Farklılığın çalışmamızda yalnızca *E. coli* değil, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *K. oxytoca*, *C. freundii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının da bulunması, bölgesel klonal dağılım ve çalışma dönemleri arasındaki farklılıklarla ilişkili olması mümkündür.

Chen ve ark. [181], insan, hayvan ve çevresel kaynaklardan elde edilen 1.022 *E. coli* izolatında *aac(6')-Ib-cr* genini %4,9 oranında saptamıştır. Çalışmamızdaki %90,1’lik oran bu değerin oldukça üzerindedir. Ancak Chen ve ark. [181]’in çalışması kinolon dirençli seçilmiş izolatlar yerine geniş ve heterojen bir *E. coli* koleksiyonunu değerlendirmiştir. Dolayısıyla iki oran doğrudan karşılaştırılabilir değildir; çalışmamızın yalnızca kinolon dirençli Gram-negatif bakterileri içermesi yüksek pozitifliğe önemli ölçüde katkı sağlamış olabilir.

Çalışmamızda *aac(6')-Ib-cr* geninin çok yüksek oranda bulunması, bu determinantın toplum kaynaklı üriner izolatlarda yayılımının önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu genin hangi plazmidlerde taşındığı, diğer direnç determinantlarıyla genetik bağlantısı ve bakteriler arasındaki aktarım kapasitesi mevcut çalışma ile ortaya konulamamıştır. Bu nedenle ileri çalışmalarda plazmid izolasyonu, konjugasyon, replikon tiplemesi ve dizileme yöntemleriyle *aac(6')-Ib-cr* geninin genetik çevresinin araştırılması önemlidir.

Çalışmamızda *oqxB* geni 68/71 (%95,8) oranıyla en sık saptanan gen olmuştur. Chen ve ark. [181], 1.022 *E. coli* izolatında *oqxAB* genlerini toplam %20,2 oranında bildirmiştir. Çalışmamızdaki *oqxB* oranının çok daha yüksek olması, yalnızca kinolon dirençli izolatların seçilmesi, çalışmadaki tür çeşitliliği ve bölgesel epidemiyolojik özelliklerle ilişkili olabilir. Özellikle *K. pneumoniae* izolatlarının tamamında *oqxB* bulunması, bu türün *OqxAB* sistemi açısından önemli bir rezervuar olabileceğini bildiren literatürle uyumludur. Bununla birlikte

E. coli izolatlarının da %94,2'sinde *oqxB* saptanması, genel *E. coli* koleksiyonlarında bildirilen oranların oldukça üzerindedir.

Çalışmamızda *oqxB* %95,8 oranında saptanmasına karşın *oqxA* pozitifliği yalnızca %18,3 olarak bulunmuştur. *OqxAB* iki bileşenli bir efluks sistemi olduğundan iki gen arasındaki bu belirgin farklılık biyolojik ve teknik açıdan ayrıca değerlendirilmelidir. Primer bağlanma bölgelerindeki dizi farklılıkları, amplifikasyon verimindeki değişkenlik veya türler arasındaki genetik organizasyon farklılıkları bu sonucu etkileyebilir. Bununla birlikte çalışma bulgusu, araştırılan hedef bölgelerin PCR ile saptanmasını göstermekte olup genlerin fonksiyonel olarak birlikte eksprese edildiğini veya aynı plazmid üzerinde yer aldığını kanıtlamamaktadır.

oqxB geninin toplum kaynaklı kinolon dirençli izolatlarda çok yüksek oranda saptanması, genin olası aktarım mekanizmalarının ve genetik çevresinin ileri moleküler yöntemlerle araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Plazmid dizileme, replikon tiplemesi, konjugasyon ve tam genom dizileme çalışmaları; yüksek *oqxB* pozitifliğinin klonal yayılım, yatay gen aktarımı veya kromozomal yerleşimle ilişkili olup olmadığını ortaya koyabilir.

Çalışmamızda *qepA* geni hiçbir izolatta saptanmamıştır. Chen ve ark. [181], geniş bir *E. coli* koleksiyonunda *qepA* genini %2,6 oranında bildirmiştir. Genin literatürde de düşük oranlarda saptanması, çalışmamızdaki negatif sonuçla uyumludur. Bununla birlikte sınırlı izolat sayısı ve bölgesel farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda *qepA* geninin bölgede bulunmadığı şeklinde kesin bir sonuca varılmamalıdır.

Çalışmamızda izolatların %57,7'sinde iki, %21,1'inde üç ve %14,1'inde dört farklı *PMQR* ile ilişkili gen aynı izolatta birlikte saptanmıştır. En sık görülen birliktelik *aac(6')-Ib-cr* + *oqxB* olup izolatların %52,1'inde belirlenmiştir. Birden fazla genin aynı izolatta bulunması, toplum kaynaklı Gram-negatif bakterilerde kinolon direnciyle ilişkili genetik yükün önemli düzeyde olduğunu göstermektedir.

PMQR genlerinin farklı beta-laktamaz ve aminoglikozid direnç determinantlarıyla birlikte bulunabildiği daha önce bildirilmiştir (188, 197). Çalışmamızdaki yüksek ÇİD oranı ve birden fazla *PMQR* geninin aynı izolatta saptanması bu bilgilerle aynı yöndedir. Bununla birlikte genlerin aynı izolatta bulunması, aynı plazmid üzerinde taşındıklarını veya birlikte aktarıldıklarını göstermemektedir. Bu birlikteliklerin aktarım mekanizmasının

açıklanabilmesi için konjugasyon deneyleri, plazmid replikon tiplemesi ve dizileme analizlerinin birlikte uygulanması gerekmektedir.

Bu çalışmanın başlıca sınırlılıkları, tek merkezde yürütülmüş olması ve yalnızca 10 aylık bir dönemi kapsamasıdır. Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Kırşehir ve çevresinden hasta kabul eden bölgesel bir merkez olması örneklem çeşitliliğine katkı sağlamakla birlikte, tek merkezli yapı sonuçların farklı coğrafi bölgelerdeki toplum kaynaklı ÜSE popülasyonlarına doğrudan genellenmesini sınırlandırmaktadır. Ayrıca 10 aylık çalışma süresi, kinolon direnci ve *PMQR* genlerinin uzun dönemli değişiminin değerlendirilmesine olanak vermemektedir. Bu nedenle gelecekte daha uzun süreli ve çok merkezli araştırmaların yürütülmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada toplum kaynaklı ÜSE etkenleri arasında *E. coli* %64,8 ile ilk, *K. pneumoniae* %14,5 ile ikinci sırada yer almıştır. Toplam izolatların %45,5'inde siprofloksasin ve/veya levofloksasin direnci saptanması, kinolon direncinin toplum kaynaklı ÜSE'lerde yaygın ve klinik açıdan önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda ampisilin, sefalosporinler ve TMP-SMX'e eş direncin yaygın olması ve izolatların %81,7'sinin ÇİD fenotipi göstermesi, florokinolon direncinin çoğunlukla daha geniş bir direnç profili içerisinde yer aldığını ortaya koymaktadır.

Çalışmada saptanan yüksek kinolon direnç oranı dikkate alındığında, florokinolonların toplum kaynaklı ÜSE'lerin rutin ampirik tedavisinde yaygın ve kontrolsüz kullanımının sınırlandırılması uygun olacaktır. Tedavi mümkün olduğunca idrar kültürü ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmeli; duyarlı bulunan izolatlarda nitrofurantoin gibi oral seçenekler ile klinik tablonun gerektirdiği durumlarda diğer etkili antibiyotikler alternatif olarak değerlendirilmelidir. Amikasin ve karbapenemlerin büyük ölçüde etkinliğini koruması önemli olmakla birlikte bu ajanların parenteral kullanım, toksisite ve rezerv antibiyotik özellikleri nedeniyle yalnızca uygun klinik endikasyonlarda ve duyarlılık sonucuna göre kullanılması gerekmektedir.

Moleküler değerlendirmede *oqxB* (%95,8) ve *aac(6')-Ib-cr* (%90,1) genlerinin çok yüksek oranlarda saptanması, bu determinantların toplum kaynaklı kinolon dirençli Gram-negatif izolatlarda önemli bir genetik yük oluşturabileceğini göstermektedir. Bu genlerin bakteriler arasındaki aktarım mekanizmalarının, plazmid lokalizasyonlarının ve diğer direnç genleriyle bağlantılarının açıklanabilmesi için plazmid izolasyonu, konjugasyon, transformasyon,

replikon tiplemesi, sekanslama ve tam genom ya da plazmid dizileme yöntemlerini içeren ileri moleküler çalışmalar yapılmalıdır.

Kinolon dirençli izolatlarda beta-laktam, TMP-SMX ve aminoglikozid eş direncinin yaygın olması, toplum kaynaklı klinik izolatların yalnızca *PMQR* genleri açısından değil, diğer antibiyotik direnç genleri bakımından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak çok merkezli ve daha uzun süreli çalışmalarda *PMQR* genleriyle birlikte GSBL, karbapenemaz, aminoglikozid ve folat metabolizması inhibitörlerine direnç genlerinin araştırılması; toplumda dolaşan çoklu ilaç dirençli bakterilerin ve mobil direnç elemanlarının daha ayrıntılı biçimde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Karadoğan E, Sümer Ş, Demir NA, Ural O. Toplum ve Hastane Kökenli Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* ile Oluşan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Tedavi Yaklaşımları. Nobel Medicus Journal. 2016;12(3):67-72.
2. Değirmenci H, Vural S, Yalçın S. İstanbul'da Bir Özel Hastanede İdrar Yolu Enfeksiyonu Bulunan Hastalardan İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi. Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences. 2022(17):426-439.
3. Gök A, Baş O, Tuğgun C, Öztürk U, Göktuğ G, Kokurcan A, et al. Ürogenital enfeksiyon nedeniyle kliniğimizde son 1 yıl içerisinde tedavi edilen olguların değerlendirilmesi. Yeni Üroloji Dergisi 2017;12(3):06-10.
4. Gülenç N, Avcı M, Mermut G, Havuk A, Arı A, Ayten S. Toplum Kaynaklı Komplike ve Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2013;17(3):135-141.
5. Paick SH, Park HK, Oh S-J, Kim HH. Characteristics of bacterial colonization and urinary tract infection after indwelling of double-J ureteral stent. Urology. 2003;62(2):214-217.
6. Keskin BH, Çalışkan E, Kaya S, Köse E, Şahin İ. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Bakteriler ve Antibiyotik Direnç Oranları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):254-262.
7. Şenol A, Yakupoğulları Y, Şenol FF. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. ve Antimikrobiyal Dirençleri. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2020;33(2):163-168.
8. Gökçe Ö. Üroloji kliniğinde üriner stent ve prostat biyopsisi işlemleri sonrası gelişen üriner sistem enfeksiyonlarının retrospektif değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık]: Düzce Üniversitesi 2020.
9. Kadanalı A. Üriner sistem enfeksiyonları. The Eurisian Journal of Medicine. 2006;38(3):119-123.
10. Sobel J, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Inc.; 2005. p. 875-905.
11. Bozkır FK, Çelik İ, Yıldırım SS. Erişkinlerde Üriner Sistem Enfeksiyonları Gelişiminde Altta Yatan Risk Faktörler, Etkenlerin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi. 2021;2(2):4-8.
12. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. International journal of antimicrobial agents. 1999;11(3-4):247-251.

13. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):137.
14. Taşbakan MI, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(3):557-564.
15. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(6):384-394.
16. Huh K, Kim J, Cho S, Ha Y, Joo E, Kang C, et al. Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;76(4):477-482.
17. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in microbiology*. 2014;22(8):438-445.
18. Karadeniz A, Hamidi AA. Üropatojenlerde antibiyotiklere direnç durumu: Sık kullandığımız ajanlar etkili mi? *Journal of Uludağ University Medical Faculty*. 2021;47(1):23-27.
19. Günel E, Erdem H. Kimolonlar. *İç Hastalıkları Dergisi* 2014;21:69-85.
20. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016;6(9):a025320.
21. Saran B, Karahan ZC. Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Türk Urol Sem*. 2010;1:216-220.
22. Şahin K, Altan G. Kinolon Dirençli *Escherichia coli* İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2019;3(3):197-202.
23. Nazik H, Öngen B. Türkiye’de plazmit aracılı kinolon direnci. *Ankem Derg*. 2010;24(1):46-54.
24. Ansbach RK, Dybus K, Bergeson R. Uncomplicated *E coli* urinary tract infection in college women: a follow-up study of *E coli* sensitivities to commonly prescribed antibiotics. *Journal of American College Health*. 2005;54(2):81-84.
25. Budak S, Sarı U, Aksoy EE, Karakeçe E, Aydemir H, Budak G, et al. Üriner sistem infeksiyonlarına yol açan bakterilerin dağılımı ve *E. coli* için antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. *The New Journal of Urology*. 2015;10(1):21-24.
26. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. *Urology EAo*; 2024.
27. WHO. Global Antibiotic Resistance Surveillance Report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS): World Health Organization; 2025.

28. Şencan İ, Karabay O, Altay FA, Yıldız SS, Şimşek H, Gözükara MG, et al. Multidrug resistance in pathogens of community-acquired urinary tract infections in Turkey: a multicentre prospective observational study. *Turkish journal of medical sciences*. 2023;53(3):780-790.
29. Can F, Azap OK, Seref C, Ispir P, Arslan H, Ergonul O. Emerging *Escherichia coli* O25b/ST131 clone predicts treatment failure in urinary tract infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(4):523-527.
30. Amiri F, Safiri S, Aletaha R, Sullman MJM, Hassanzadeh K, Kolahi A-A, et al. Epidemiology of urinary tract infections in the Middle East and North Africa, 1990–2021. *Tropical Medicine and Health*. 2025;53(1).
31. He Y, Zhao J, Wang L, Han C, Yan R, Zhu P, et al. Epidemiological trends and predictions of urinary tract infections in the global burden of disease study 2021. *Scientific reports*. 2025;15(1):4702.
32. Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urologic Clinics*. 2004;31(3):517-526.
33. Erdem HA, Uysal S, Işıkgöz Taşbakan M. Yaşlılarda ve 65 yaş altı erişkinlerde üriner sistem enfeksiyonları farklı mı seyrediyor? Ege Üniversitesi deneyimi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2016;5(1):10.
34. İnci A. Evaluation of Geriatric Infections. *Kocaeli Medical Journal*. 2013;2(2):19-22.
35. Leblebicioglu H, Esen S, Group TNUTIS. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. *Journal of hospital infection*. 2003;53(3):207-210.
36. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*. 2015;13(5):269-284.
37. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics*. 2014;28(1):1-13.
38. Coşkun Ö. Rekürren üriner sistem enfeksiyonları. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2008;50:226-231.
39. Uslu M, Bağcıoğlu M, Tekdoğan ÜY, Kocaaslan R, Çeçen K. Kars bölgesindeki idrar yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve antibiyotik dirençleri. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 2019;9(2):90-96.
40. Kepekçi P. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Suşlarında Fosfomisin Trometamol Duyarlılığı 2005.
41. Topeli A, Ünal S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. *İç hastalıkları*. 2. ed: Güneş Kitabevi; 2003. p. 3015-3020.
42. Akçay T, Taşkın N, Akçay A, Keleş E, Kiyak A, Alde R, et al. Üriner sistem enfeksiyonlarına tanısal yaklaşım. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2004;1:27-30.

43. Özsüt H. İdrar yolu enfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 22002. p. 1059-1064.
44. Mandal P, Kapil A, Goswami K, Das B, Dwivedi S. Uropathogenic *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Indian Journal of Medical Research*. 2001;114:207.
45. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(8):1048-1054.
46. Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *Güncel Pediatri*. 2003;1(1):50-58.
47. MacLennan W. Urinary tract infections in older patients. *Reviews in clinical gerontology*. 2003;13(2):119-127.
48. Atalay MA, Koç AN, Sav H, Demir G. Yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2013;70(4):185-190.
49. Karadeniz A. Böbrek transplantı alıcılarında transplantasyon sonrası dönemde görülen enfeksiyonların sıklığı ve özellikleri [Tıpta Uzmanlık]: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; 2008.
50. Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. HIV-Pozitif Hastada Renal Tutulumla Giden *Cryptococcus neoformans* Menenjit: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Dergisi*. 2018;31(2):153-6.
51. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(4):704-715.
52. Luciani LG, Mattevi D. Urinary tract infections: virus. *Encyclopedia of infection and immunity*. 2022:32.
53. Kaya R, Zaimoğlu B, Köker G, Yorulmaz D, Buldukoğlu OÇ, Öcal S, et al. Parazitler; Nadir mi? Yoksa Atlıyor muyuz? *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2024;26(3):142-166.
54. Ergin S. Enterobacteriaceae. In: Küçükbaşmacı Ö, Köksal Çakırlar F, Bahar Tokman H, editors. *Tıbbi Mikrobiyoloji I. I*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Üniversite Yayınevi; 2024. p. 284-290.
55. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları: Baris Yayinlari Fakulteler Kitabevi; 2000.
56. Levinson W. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*, (çev: Şener, B., Esen, B.). 14 ed. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
57. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013;26(4):822-880.
58. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature reviews microbiology*. 2004;2(2):123-140.

59. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(3):159-166.
60. Gür D. Bakterilerde Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Direnç. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar* 2017. p. 226-237.
61. Bayram G, Delialioğlu N, Emekdaş G, Öztürk C, Serin MS. Enterobacteriaceae Klinik İzolatlarında Beta-Laktamaz ve Kinolon Direnç Genlerinin Araştırılması. *FLORA*. 2016;21(2):64-76.
62. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998;11(4):589-603.
63. Zivkovic Zaric R, Zaric M, Sekulic M, Zornic N, Nesic J, Rosic V, et al. Antimicrobial Treatment of *Serratia marcescens* Invasive Infections: Systematic Review. *Antibiotics*. 2023;12(2):367.
64. Behzadi P, Urbán E, Matuz M, Benkő R, Gajdács M. The role of gram-negative bacteria in urinary tract infections: current concepts and therapeutic options. In: Donelli G, editor. *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health: Volume 15*. Rome, Italy: Springer Cham; 2020. p. 35-69.
65. Guentzel MN. *Escherichia, klebsiella, enterobacter, serratia, citrobacter, and proteus*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology 4th edition*. University of Texas Medical Branch at Galveston: University of Texas 1996.
66. Küçük E, Atilla K, Pirinççi N, Orhan İ. Üriner Sistem Enfeksiyonları. In: Germiyanoglu RC, Karakan, T., Kadioğlu A., editor. *Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı*. 2. Baskı ed. İstanbul: Türk Üroloji Derneği; 2024. p. 67-75.
67. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, Demuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(10):e83-e110.
68. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):1028-1037.
69. Bonkat G, Kranz J, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Pilatz A, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. *Urology EAO*; 2025.
70. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(5):e103-e120.
71. Ademola BL, Atanda AT, Aji SA, Abdu A. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2020;27(1):37-41.

72. Nicolle L. Complicated Urinary Tract Infection in Adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2005;16(6):349-360.
73. Körpe K. İdrar Yolları Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. In: Yücetaş SC, editor. *Sağlık & Bilim 2024 Güncel Tıp-I*. 1. Baskı ed. İstanbul: Efeakademi Yayınları; 2024. p. 77-86.
74. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. *Urology EAo*; 2023.
75. Kolaylı F. Üriner sistem enfeksiyonlarında etken patogeneze ve mikrobiyolojik tanı. *Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics*. 2010;3(3):8-18.
76. İnan D. İdrar Yolu Enfeksiyonları. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar* 2017. p. 1351-1362.
77. Webb JAW. The role of imaging in adult acute urinary tract infection. *European Radiology*. 1997;7(6):837-843.
78. Delanghe J, Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochimica Medica*. 2014;89-104.
79. Larocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, et al. Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(1):105-147.
80. Collins L, Sathiananthamoorthy S, Rohn J, Malone-Lee J. A revalidation and critique of assumptions about urinary sample collection methods, specimen quality and contamination. *International Urogynecology Journal*. 2020;31(6):1255-1262.
81. McCarter Y, Burd E, Hall G, Zervos M. Cumitech 2C, laboratory diagnosis of urinary tract infections. . Washinton: ASM Press; 2009.
82. Wang S, Zhao S, Jin S, Ye T, Xinling P. Sepsis risk in diabetic patients with urinary tract infection. *PLOS ONE*. 2024;19(5):e0303557.
83. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC, Doerr C. *Urinary Tract Infection (Nursing)*. Treasure Island, FL. : StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2023.
84. Nicolle LE. The prevention of hospital-acquired urinary tract infection. The University of Chicago Press; 2008. p. 251-253.
85. Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, Schubert S, Wagenlehner F, Gágyor I. The diagnosis, treatment, and prevention of recurrent urinary tract infection. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2024;121(11):373.
86. Suárez Fernández ML, Ridao Cano N, Álvarez Santamarta L, Gago Fraile M, Blake O, Díaz Corte C. A Current Review of the Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Urinary Tract Infection in Renal Transplant Patients. *Diagnostics*. 2021;11(8):1456.
87. Speers DJ. Clinical applications of molecular biology for infectious diseases. *Clinical Biochemist Reviews*. 2006;27(1):39.

88. Liu Q, Jin X, Cheng J, Zhou H, Zhang Y, Dai Y. Advances in the application of molecular diagnostic techniques for the detection of infectious disease pathogens (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2023;27(5).
89. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiological Reviews*. 1987;51(2):221-271.
90. Küçükbaşmacı Ö, Köksal Çakırlar F, Bahar Tokman H. Tıbbi Mikrobiyoloji I. Küçükbaşmacı Ö, Köksal Çakırlar F, Bahar Tokman H, editors. İstanbul: İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Üniversite Yayınevi; 2024. 380 p.
91. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;15(4):247-256.
92. Taşbakan M. İdrar yolu enfeksiyonları ve akılcı antibiyotik kullanımı. *ANKEM Derg*. 2014;28:178-81.
93. Gülay Z, Karatuna O. Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar* 2017. p. 208-225.
94. Smith LG, Sensakovic J. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Medical Clinics of North America*. 1982;66(1):143-156.
95. Balsalobre L, Blanco A, Alarcón T. Beta-lactams. *Antibiotic drug resistance*. 2019:57-72.
96. Poole K. Resistance to β -lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2004;61(17):2200-2223.
97. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(3):969-976.
98. Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Advanced drug delivery reviews*. 2005;57(10):1486-1513.
99. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*. 2018;4(3):482.
100. Schultsz C, Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy. *Drugs*. 2012;72(1):1-16.
101. Wijma RA, Huttner A, Koch BC, Mouton JW, Muller AE. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(11):2916-2926.
102. Özden M. Fosfomisin ve Nitrofurantoin In: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2013. p. 112-114.
103. Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017;7(2):a025262.
104. Çakırlar F, K Antibiyotikler. In: Küçükbaşmacı Ö, Köksal Çakırlar F, Bahar Tokman H, editors. *Tıbbi Mikrobiyoloji I. I*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa Üniversite Yayınevi; 2024. p. 69-79.

105. Köksal İ. Sefalosporinler In: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editors. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2013. p. 75-77.
106. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clinical infectious diseases*. 2001;32(Supplement_1):S9-S15.
107. Ulusoy S. Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editors. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2013. p. 33-36.
108. Sipahi OR, Ulusoy S. Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar 2017. p. 201-207.
109. Eliopoulos GM, Moellering R. Principles of anti-infective therapy. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th ed.* ed: Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015. p. 224-34.
110. Özgüneş İ. Antimikrobiyal İlaçların Etki Mekanizmaları. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editors. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2013. p. 44-48.
111. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York academy of sciences*. 2015;1354(1):12-31.
112. Lange RP, Locher HH, Wyss PC, Then RL. The targets of currently used antibacterial agents: lessons for drug discovery. *Current pharmaceutical design*. 2007;13(30):3140-3154.
113. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, et al. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901-912.
114. Edwards DI. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I. Mechanism of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1993;31(1):9-20.
115. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(2):279-289.
116. Zitko J, Doležal M. Old drugs and new targets as an outlook for the treatment of tuberculosis. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;25(38):5142-5167.
117. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(9):1333-1341.
118. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(3):283-288.
119. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2016;387(10014):176-187.

120. Çayar S, Ocaktan ME. Antimikrobiyal Direnç Tehdidi: Önlenmesi, Kontrolü ve Yönetimi. *Sağlık ve Toplum Dergisi*. 2025;35(2):15-25.
121. Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2014;2014(1):147-147.
122. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, Ibrahim RH, Fareeq A, Mahmood KA, et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. 2024;2:100081.
123. Choi K-H, Park S-M, Lee J-H, Kwon S. Factors affecting the prescribing patterns of antibiotics and injections. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(2):120.
124. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11):1615.
125. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone antibiotics. *MedChemComm*. 2019;10(10):1719-1739.
126. Fajardo A, Martínez-Martín N, Mercadillo M, Galán JC, Ghysels B, Matthijs S, et al. The Neglected Intrinsic Resistome of Bacterial Pathogens. *PLoS ONE*. 2008;3(2):e1619.
127. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946.
128. Rizi KS, Ghazvini K, Noghondar MK. Adaptive antibiotic resistance: Overview and perspectives. *J Infect Dis Ther*. 2018;6(363):2332-0877.1000363.
129. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annual review of biochemistry*. 2009;78(1):119-146.
130. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and therapeutics*. 2015;40(4):277.
131. Sreekantan AP, Rajan PP, Mini M, Kumar P. Multidrug Efflux Pumps in Bacteria and Efflux Pump Inhibitors. *Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology*. 2022;61(3):105-114.
132. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13(1):42-51.
133. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(6):423-435.
134. Wright GD. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*. 2010;8(1):123.
135. Yüce A. Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmalar. *Klinik Dergisi*. 2001;14(2):41-46.
136. Rissardo JP, Caprara ALF. Fluoroquinolone-Associated Movement Disorder: A Literature Review. *Medicines*. 2023;10(6):33.

137. Emmerson AM. The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51(90001):13-20.
138. Andriole VT. The quinolones: prospects. In: Andriole VT, editor. *The quinolones*: Elsevier, Academic Press; 2000. p. 477-495.
139. Mitscher LA. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents. *Chemical reviews*. 2005;105(2):559-592.
140. Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Structural features of new quinolones and relationship to antibacterial activity against Gram-positive bacteria. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2006;6(4):375-386.
141. Holmes B, Brogden RN, Richards DM. Norfloxacin A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1985;30(6):482-513.
142. Bergan T, Dalhoff A, Rohwedder R. Pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Infection*. 1988;16(S1):S3-S13.
143. Rodvold KA, Neuhauser M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2001;21(10P2):233S-252S.
144. Leblebicioğlu H. Yeni Kinolonlarda Mikrobiyolojik ve Klinik Etkinlik. *Ankem Derg*. 2002;16(3):226-232.
145. Al-azzawı AMS. Klinik Escherichia Coli İzolatlarında Plazmit Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Araştırılması: Kırşehir Ahi Evran University (Turkey); 2022.
146. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al. A Critical Review of the Fluoroquinolones. *Drugs*. 2002;62(1):13-59.
147. Ferrara AM. New Fluoroquinolones in Lower Respiratory Tract Infections and Emerging Patterns of Pneumococcal Resistance. *Infection*. 2005;33(3):106-114.
148. Rusu A, Lungu I-A, Moldovan O-L, Tanase C, Hancu G. Structural Characterization of the Millennial Antibacterial (Fluoro)Quinolones—Shaping the Fifth Generation. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1289.
149. Bayındır ZK. Farklı kinolon grubu antibiyotiklerin fekal florada kinolon dirençli escherichia coli seleksiyonu üzerine etkisi.: Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Türkiye); 2012.
150. Levine C, Hiasa H, Mariani KJ. DNA gyrase and topoisomerase IV: biochemical activities, physiological roles during chromosome replication, and drug sensitivities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 1998;1400(1-3):29-43.
151. Saier MHJ. The bacterial chromosome. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2008;43(2):89-134.
152. Krawiec S, Riley M. Organization of the bacterial chromosome. *Microbiological Reviews*. 1990;54(4):502-539.

153. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565-1574.
154. Azargun R, Gholizadeh P, Sadeghi V, Hosainzadegan H, Tarhriz V, Memar MY, et al. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;114(10):770-781.
155. Wiles JA, Bradbury BJ, Pucci MJ. New quinolone antibiotics: a survey of the literature from 2005 to 2010. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2010;20(10):1295-1319.
156. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 1997;61(3):377-392.
157. Hooper DC. Mechanisms of quinolone resistance. In: Hooper DC, Rubinstein E, editors. *Quinolone antimicrobial agents*. 3rd ed. ed: ASM Press; 2003. p. 41-67.
158. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *The Lancet*. 1998;351(9105):797-799.
159. Kim ES, Hooper DC. Clinical importance and epidemiology of quinolone resistance. *Infection & chemotherapy*. 2014;46(4):226-238.
160. Gülay Z. Kinolon Direnci. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*. 2002;7(4):225-232.
161. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990;34(6):1271-1272.
162. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Yamanaka LM, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrB* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35(8):1647-1650.
163. Poole K. Efflux-Mediated Resistance to Fluoroquinolones in Gram-Negative Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(9):2233-2241.
164. Nikaido H. The role of outer membrane and efflux pumps in the resistance of gram-negative bacteria. Can we improve drug access? *Drug Resistance Updates*. 1998;1(2):93-98.
165. Ruiz J. In silico analysis of transferable QepA variants and related chromosomal efflux pumps. *Revista Española de Quimioterapia*. 2018;31(6):537.
166. Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial biotechnology*. 2009;2(1):40-61.
167. Yanat B, Rodríguez-Martínez JM, Touati A. Plasmid-mediated quinolone resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review with a focus on Mediterranean countries. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017;36(3):421-435.
168. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(4):664-689.

169. Ruiz J. Transferable Mechanisms of Quinolone Resistance from 1998 Onward. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;32(4).
170. Yamane K, Wachino J-i, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(9):3354-3360.
171. Aktepe OC, Aşık G, Cetinkol Y, Biçmen MGZ, Gülay Z. *Escherichia coli* suşlarında plazmide bağlı kinolon direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(1):9-16.
172. Sørensen AH, Hansen LH, Johannesen E, Sørensen SJ. Conjugative plasmid conferring resistance to olaquinox. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(2):798-799.
173. Hansen LH, Johannesen E, Burmølle M, Sørensen AH, Sørensen SJ. Plasmid-Encoded Multidrug Efflux Pump Conferring Resistance to Olaquinox in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(9):3332-3337.
174. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*: Jones & Bartlett Learning; 2020.
175. Green MR, Sambrook J. *Molecular cloning. A Laboratory Manual* 4th. 2012;448.
176. Hamed SM, Aboshanab KM, El-Mahallawy HA, Helmy MM, Ashour MS, Elkhatib WF. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative pathogens isolated from cancer patients in Egypt. *Microbial drug resistance*. 2018;24(9):1316-1325.
177. Bouchakour M, Zerouali K, Gros Claude JDP, Amarouch H, El Mdaghri N, Courvalin P, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in expanded spectrum beta lactamase producing enterobacteriaceae in Morocco. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2010;4(12):779-803.
178. Wang M, Guo Q, Xu X, Wang X, Ye X, Wu S, et al. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(5):1892-1897.
179. Cavaco LM, Hasman H, Xia S, Aarestrup FM. qnrD, a Novel Gene Conferring Transferable Quinolone Resistance in *Salmonella enterica* Serovar Kentucky and *Bovismorbificans* Strains of Human Origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53(2):603-608.
180. Cattoir V, Poirel L, Rotimi V, Soussy C-J, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(2):394-397.
181. Chen X, Zhang W, Pan W, Yin J, Pan Z, Gao S, et al. Prevalence of qnr, aac(6')-Ib-cr, qepA, and oqxAB in *Escherichia coli* Isolates from Humans, Animals, and the Environment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(6):3423-3427.
182. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC. Prevalence in the United States of aac (6')-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(11):3953-3955.

183. Ausubel F, Kingston R, Moore D, Seidman J, Smith J, Struhl K. Current Protocols in Molecular Biology 2nd ed. ed. Massachusetts: John Wiley& Sons Inc.; 1995.
184. Marchisio M, Porto A, Joris R, Rico M, Baroni MR, Di Conza J. Susceptibility to β -lactams and quinolones of Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in outpatients. Brazilian Journal of Microbiology. 2015;46(4):1155-1159.
185. Arı FF, Sevim E, Bakkaloğlu Z, Ünalı Ö. Plazmit Aracılı Kinolon Direnç Genlerinin Hızlı Tespiti için Multipleks PCR Testi Geliştirilmesi. 7th International Health Science and Life Congress; 7-9 March; Burdur2024. p. 45-54.
186. Kim MS, Cho JY, Choi HS. Identification of *Vibrio harveyi*, *Vibrio ichthyenteri*, and *Photobacterium damsela* isolated from olive flounder *Paralichthys olivaceus* in Korea by multiplex PCR developed using the *rpoB* gene. Fisheries Science. 2014;80(2):333-339.
187. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Infectious Diseases. 2015;15(1).
188. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance. Microbiology Spectrum. 2014;2(5).
189. Akgoz M, Şenoymak I, Ates AB, Celik C, Keskin B, Ozmen Capin BB, et al. Plasmidic fluoroquinolone resistance genes in fluoroquinolone-resistant and/or extended spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Pediatric and adult patients diagnosed with urinary tract infection. Microbial Drug Resistance. 2020;26(11):1334-1341.
190. Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar Kültüründen İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları: Dört Yıllık Analiz. Ankem Dergisi. 2020.
191. Alanlı R, Beşirbellioğlu BA, Çelik G. Toplum Kaynaklı Üriner Enfeksiyon Etkeni *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotik Direnci. Hitit Medical Journal. 2021;3(2):1-5.
192. Çilburunoğlu M, Kirişçi Ö, YerliKaya H, Uğurlu H, Aral M, Muratdağı G. Bir Üniversite Hastanesine Gönderilen İdrar Kültürlerinde Üreyen İzolatların Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılık Profilinin İncelenmesi. Sakarya Medical Journal. 2020.
193. Arslan H, Azap ÖK, 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(5):914-918.
194. Aykan SB, Ciftci IH. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis. Mikrobiyoloji Bulteni. 2013;47(4):603-618.
195. Eroğlu A, Akduman AE. Evaluation of Treatment Applications and Antibiotic Resistance Rates for Community Acquired Urinary Tract Infections in Turkey and a Review of the Literature. Journal of Urological Surgery. 2020;7(2):114-119.
196. Karlowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-

Quinolone Resistance study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(6):2251-2254.

197. Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Cano ME, Calvo J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: two decades on. *Drug Resistance Updates*. 2016;29:13-29.

198. Badamchi A, Javadinia S, Farahani R, Solgi H, Tabatabaei A. Molecular detection of plasmid-mediated quinolone resistant genes in uropathogenic *E. coli* from tertiary referral hospital in Tehran, Iran. *Archives of Pharmacology and Therapeutics*. 2019;1(1):19-24.

EKLER

EK-1: Etik kurul izni

SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Üroloji Kliniğinde Girişimsel İşlem Öncesi İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Kinolon Direncinin Moleküler Karakterizasyonu”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez/KIRŞEHİR
	TELEFON	0386 280 ****
	FAKS	0386 280 ****
	E-POSTA	*****@ahievran.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Cihat ÖZTÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ/	Kırşehir			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.09.2024	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.09.2024	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	20.09.2024	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐

SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

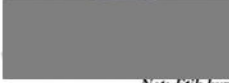
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2024-16/141	Tarih: 08/10/2024
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Sağlık Bilimsel Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Recai DAĞLI

08/10/2024 tarihinde aşağıdaki kişiler toplantıya katılmışlardır.

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Arif Hüdaî KÖKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Mineza DADALI	Üroloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Gülhan ÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Murat DOĞAN	Aile Hekimliği	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Anıl ÖZODOĞRU	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	KAEE Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon YO	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Levent ÖZCAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Kırşehir Toplum Sağlığı Merkezi/Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sefa KOÇAK	Fizyoloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Fatma ERGÜN	Beslenme ve Diyetetik	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aydan KÖYSÜREN	Nöroloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
V.H.K.İ Yasin KILIÇ	Memur	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi TÖMER Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Recai DAĞLI
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: Üroloji Kliniğindeki Hastalardan Enfeksiyöz Ajanların Genetik Yöntemlerle Taranması.

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu' nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. / Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır (iki cümleden biri olabilir)

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Kinolonlar ülkemizdeki toplum kaynaklı USE'lerde hastaların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin başında gelir. Enfeksiyon kapmış olan bir hastanın vücudunda bulunan bakteriler ve bunların hangi antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu bilinmeden başlanması bu grup antibiyotiklere karşı direncin (antimikrobiyal direnç) hızla artışına neden olmuştur. Bu durum da etkenlere karşı tedavi seçeneklerini kısıtlamış, tedavi maliyetlerinin artmıştır. Antimikrobiyal direncin mekanizmasının aydınlatılabilmesi için moleküler çalışmalara gerek duyulmaktadır. Bu çalışmada, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran ve girişimsel işlem uygulanması planlanan hastalardan işlem öncesi Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen rutin idrar örneklerinden izole edilen ve kültür koleksiyonunda stoklanan kinolon dirençli makroorganizmaların genetik yöntemlerle taranması amaçlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmada gönüllüden sadece üroloji kliniğinde girişimsel işlem öncesi rutin olarak alınan ve Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen idrar örneği Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarından incelenerek olası mikroorganizma tespitinde etkin antibiyotik tedavisi sağlanacaktır. Araştırmada; gönüllü katılımını olumsuz yönde etkileyecek bir durum olmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda USE'lere neden olan etken makroorganizmalarda kinolon direncine yol açan direnç genlerinin ve yayılımının belirlenmesi, uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayarak, gereksiz ilaç kullanımı engellenmiş olacak ve toplumda yayılımının önlenmesi için yapılacak koruma-kontrol programlarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Kişisel bilgileriniz sadece yapılacak istatistik analizinde kullanılacaktır. Herhangi bir ikinci şahıs veya kurum ile paylaşılmayacaktır.

Günün 24 saatinde soru ve problemler için başvurulacak kişiler/GSM:

Derya Yavuz / 0505 *** ** **

Gönüllünün Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onayı, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklanması için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:	Tarih ve İmza:
Telefon:	

Veli ya da Vasi (var ise) Adı Soyadı:	Tarih ve İmza:
Telefon:	

Araştırmacı Adı Soyadı:	Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:	

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi:

Derya YAVUZ

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi:

Derya YAVUZ

TANI VE TEDAVİ AMAÇLI MATERYAL ALIMI ONAM FORMU

Tanı koymak amacıyla, sizden elde edilecek idrar örneği ve veriler rutin tanı amacıyla Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilecek ve orada izole ve tanımlanarak bakteriler üzerinde antibiyotik direnç genleri bakılarak sonuçlar elde edilecektir. Bu sonuçların etkili tedavi stratejisine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Araştırma sonucunda elde edilen veriler üroloji kliniği hekimleriyle paylaşılacaktır.

Tanı koymak ya da tedaviyi yönlendirmek amacıyla saklanacak olan bu veri ve materyallerin, **eğitim ve araştırma amacıyla da** kullanılmasına izin verip vermediğinizi lütfen belirtiniz. İzin vermeniz durumunda, kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacak ve araştırma için kullanılması durumunda ilgili kurullardan ayrıca izin alınacaktır. **İstedığınız zaman bu izinden vazgeçme hakkına sahipsiniz.**

a) İzin veriyorum

b) İzin vermiyorum

Gönüllü / Hastanın Protokol (dosya) No:.....

Gönüllü / Hasta Adı Soyadı:

Veli / Vasinin Adı Soyadı:

.....

.....

İmza: ...

İmza: ...

Tarih: ...

Tarih: ...

Adresi ve telefonu:

Adresi ve telefonu:

EK-3: Olgu Rapor Formu

(Prospektif çalışma) OLGU RAPOR FORMU

Araştırmanın Adı: Üroloji Kliniğindeki Hastalardan Enfeksiyöz Ajanların Genetik Yöntemlerle Taranması.

Gönüllüyü Çalışma Dâhilinde Kabul Eden/ ORF dolduran Araştırmacı/lar:
Derya Yavuz

Araştırmacıya Katılacak Gönüllünün

Çalışma Kayıt No	
Yaşı (18 yaş üstü olmak)	
Cinsiyeti	
Eğitim Düzeyi	
Mesleği	

Dâhil edildiği grup: Hasta grubu

Çalışmaya dâhil edilme nedeni olan ve varsa diğer hastalıklar:

- Üriner sistem hastalığı ve uygulanması planlanan girişimsel işlem:

Herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayacaktır.

Araştırmaya Dâhil Edildiği Tarih:

Araştırmanın Bitişi ve Çalışmadan Tamamen Ayrıldığı Tarih:

Araştırmada Gönüllünün Kendisi/Yakını ya da tıbbi dosyasından alınan (Araştırma başlamadan önceki) hastalığı ya da Muayenesi ile ilgili Tanı-Tedavi ile ilgili Bilgileri:

- Son 1 yıllık anamnez bilgisi:

Gönüllü Araştırma için Kaç Kez Çağrılacağı: 1 Defa

Üroloji muayene tarihi ve Yapılacak İşlem:

Girişimsel işlem öncesi alınacak rutin örnek:

Numunelerin/ Verilerin Saklanma Koşulları: İdrar numunesi saklanmayacaktır. En kısa sürede (max. 30 dk. içerisinde) mikrobiyoloji laboratuvarında analiz için işleme alınacaktır.

Çalışma sonlandırılma tarihi: 31.06.2025

Araştırmacı/ İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı ve Soyadı	Derya YAVUZ
Doğum Yeri	*****
Doğum Tarihi	1***
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer
Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Atatürk Üniversitesi
Fakülte	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Bölümü	Hemşirelik
Mezuniyet Yılı	2011
Yüksek Lisans	
Üniversite	Ahi Evran Üniversitesi
Enstitü Adı	Sağlık Bilimler Enstitüsü
Anabilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Programı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Mezuniyet Tarihi	2026

Makale ve Bildiriler

Yavuz, D. ve Öztürk, C., (2026). *Üroloji hastalarında üriner sistem infeksiyonu etkenlerinin antimikrobiyal direnç profili ve kinolon direnciyle ilişkili risk faktörleri: Prospektif bir kohort çalışması*. 3. Bilsel International Safranbolu Scientific Research Congress, 14–15 Mart, Karabük, Türkiye.