

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU OLAN HASTALARDAN
İZOLE EDİLEN *E. COLI* SUŞLARININ VİRULANSLA İLGİLİ
BAZI ÖZELLİKLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ**

Araş. Gör. Bio. Fahriye KESKİN

79807

**Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
MİKROBİYOLOJİ Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**KOCAELİ
ŞUBAT-1998**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Recep BİNGÖL



Üye : Doç. Dr. Süreyya CEYLAN



Üye : Yrd. Doç. Dr. İbrahim KATIRCIOĞLU



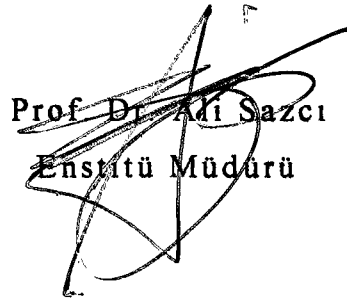
ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

2.10.1998

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Prof. Dr. Ali Sazcı
Enstitü Müdürü



ÖZET

Üriner Sistem İnfeksiyonlu Hastalardan İzole Edilen *E. coli* Suşlarının Virulansla İlgili Bazı Özellikleri ve Antibiyotik Dirençlilikleri

Çalışmamızda idrar yolu infeksiyonu şüphesi ile polikliniklere başvuran veya kliniklerde yatarak tedavi gören toplam 2863 hastanın idrar kültürleri ve tam idrar tetkikleri yapıldı. Örneklerin %9,8'nde 17 farklı bakteri türü infeksiyon etkeni bakteri izole edildi..

En sık izolasyona %44.68 ile *E.coli* suşlarında rastlandı. Diğer üriner patojen etken olarak *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* gibi bakteri türlerine rastlandı.

Kültür pozitif olan olgularda nitrat redüktaz ve lökosit esteraz aktiviteleri arasındaki ilişki araştırıldı. Nitrat redüktaz ve lökosit esteraz aktiviteleri ile kültür pozitifliği arasındaki ilişkinin istatistiki açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

İzole edilen toplam 126 *E.coli* suşlarının hemolizin, hemaglutinasyon ve epitel hücrelere bağlanma gibi bazı virulans faktörleri araştırıldı; 14 suшта MHRA, 17 suшта MSHA, 12 suшта MRHA ve MSHA birlikteliği belirlendi. Üriner patojenik *E. coli*'nin en önemli virulans faktörlerinden biri olan ve epitel hücrelere bağlanmaya aracılık eden P fimbria oranı ise % 8.73 olarak bulundu. Diğer bir virülans faktörü olan α -hemolizin, 24 suшта (%19,04) saptandı.

Üriner patojen olarak belirlenen *E.coli* suşlarının 13 farklı antimikrobiyal ajanlara karşı dirençliliklerine bakıldı. En yüksek direnç SAM'a karşı saptanırken IPM'ye karşı dirençli suşa rastlanılmadı.

Anahtar Kelimeler: *E.coli*, Virülans Faktörler (α -Hemolizin, Hemaglutinasyon, Epitel Hücrelerine Bağlanma), Antibiyotik Dirençlilik.

ABSTRACT

Some of the Characteristics and Antibiotic Resistancies of *E. Coli* Strains Isolated From Patients Who Have Urinary Tract Infection

We analyzed the urine samples of totally 2863 patients, who applied to or admit into our clinic with a suspicion of urinary tract infections. From 9.8% of the samples seventeen different bacteria which was the cause of the infection was isolated.

In 44.68% of cases, *E.coli* was the mostly found in the bacteria species. The other urinary pathogens were isolated *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* and *Serratia*.

Among the positive cultures, comparision of the activities of nitrate reductase and leukocytes esterase were evaluated. The presence of nitrate reductase and leukocytes esterase were seen in the positive cultures. This finding were statistically significant ($p < 0.05$).

In addition of the 126 *E. coli* strains hemolysin, hemagglutination and attachment to the epithelial cells were also investigated. According to the results; 14 strains showed MRHA, 17 strains showed MSHA, 12 strains showed MRHA and MSHA. The ratio P fimbriae which is one of the most important virulence factors of uropathogenic *E. coli* and causes the adherence of bacteria to the epithelial cells was %8.73. Additionally α - hemolysin which is another virulence factor was found in 24 strains (19.04 %).

The resistance of *E. coli* strains which were considered as urinary pathogens were investigated againts thirteen antimicrobial agents. While the highest resistance was observed against SAM, no strain was resistant to IPM.

Key Words: *E.coli*, Virulence Factors,(α - Hemolysin, Hemagglutination and Attachment to the Epithelial Cells), Antibiotic Resistance.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimde büyük emeği geçen ve tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım hocam Sn.Prof.Dr.Recep BİNGÖL'e, Sn.Yrd.Doç. İbrahim KATIRCIOĞLU'na, Sn.Yrd.Doç. Erdener BALIKÇI'ya tez çalışmalarım süresince gösterdikleri anlayıştan ötürü aileme içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Özet	iv
Abstract	v
Teşekkür	vi
İçindekiler	vii
Simgeler Dizini ve Kısaltmalar	x
Şekiller Dizini	xii
Çizelgeler Dizini	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri	3
2.3. Üreme Özellikleri	4
2.4. Biyokimyasal ve Fiziksel Özellikleri	4
2.5. Antijen Yapısı	7
2.5.1. O Antijeni	7
2.5.2. H Antijeni	7
2.5.3. K Antijeni	8
2.5.3.1. L Antijeni	8
2.5.3.2. A Antijeni	8
2.5.3.3. B Antijeni	9
2.6. Kommensal ve Patojenik <i>E.coli</i>	9
2.7.E.coli'lerin Adhesinlerinin Terminolojisi ve Sınıflandırılması	11
2.7.1.1. Tip1(F1=MS) Fimbriyalar	13
2.7.1.2. P Fimbriyalar	14
2.7.2. X Adhesinler	15

2.8. E. coli' lerde Hemaglütinasyon Aktiviteleri	16
2.9. Üropatojenik suşların Epitel Hücrelere Adhezyonu	17
2.10. Hemolizin Aktivitesi	19
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Materyal	22
3.1.1. Bakteriyel Suşlar	22
3.1.2. Kullanılan Gereçler	22
3.1.3. Nitrat Redüktaz ve Lökosit Esteraz Reaktifleri	23
3.1.4. Fimbriyasyon İçin Kullanılan Besiyerleri	23
3.1.5. Deneylerde Kullanılan Tampon Solüsyonu	23
3.1.6. Eritrosit Süspansiyonu	24
3.1.7. Epitel Hücreler	24
3.1.8. Antibiyotik Diskleri	24
3.2. Metod	24
3.2.1. Bakteriyel Suşların İzolasyonu ve Saklanması	24
3.2.2. Lökosit Esteraz Aktivitesinin Saptanması	25
3.2.3. Nitrat Redüktaz Aktivitesinin Belirlenmesi	26
3.2.4. Bakterilerin Fimbriyasyonu	26
3.2.5. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması	26
3.2.5.1. Mikrotitre HA deneyleri için bakteri süspansiyonu	26
3.2.5.2. Adherens testleri için bakteri süspansiyonu	27
3.2.6. %2'lik Eritrosit Süspansiyonunun Hazırlanması	27
3.2.7. Hemaglütinasyon Aktivitelerinin Belirlenmesi	28
3.2.7.1. Lam üzerinde hemaglütinasyon aktivitelerinin belirlenmesi	28
3.2.7.2. Mikrotitre hemaglütinasyon aktivitelerinin belirlenmesi	28
3.2.8 Epitel Hücre Süspansiyonunun Hazırlanması	28
3.2.9. Epitel Hücrelere Adherans Aktivitelerinin	

Belirlenmesi	29
3.2.10. Antibiyotik Duyarlılığın Belirlenmesi	29
4. BULGULAR	31
5. SONUÇLAR	39
6. TARTIŞMA	41
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	58



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMC	: Amoksisilin +Klavulonik Asit
ATM	: Aztreonam
CFAs	: Colonization Factors Antigens
CN	: Gentamisin
CIP	: Ciprofloksasin
E.coli	: <i>Escherichia coli</i>
EAggEC	: <i>Enteroagregatif E.coli</i>
EHEC	: <i>Enterohemorajik E.coli</i>
EIEC	: <i>Enteroinvaziv E.coli</i>
EMB	: <i>Eosin Metilen Blue Agar</i>
EPEC	: <i>Enteropatojen E.coli</i>
ETEC	: <i>Enterotoksijenik E.coli</i>
FOX	: Sefoksitin
HA	: Hemaglütinasyon
Hly	: Hemolizin
İYİ	: İdrar Yolu İnfeksiyonu
IPM	: İmipenem
KZ	: Sefazolin
L.Esteraz	: Lökosit Esteraz
MHA	: Mueller-Hinton Agar
MRHA	: Mannoz Rezistan Hemaglütinasyon
MSHA	: Mannoz Sensitif Hemaglütinasyon
NET	: Netilmisin
N. Redüktaz	: Nitrat Redüktaz
NOR	: Norfloksasin
Pap	: Pyelonephritis associated pili
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PN	: Piyelonefrit

SAM : Sulbaktam+ Ampisilin
SS Agar : Salmonella-Shigella Agar
THP : Tamm- Horsfall Proteini
ÜSİ : Üriner Sistem İnfeksiyonları



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. <i>E.coli</i> 'nin Virülans Faktörleri	6
Şekil 4.4. <i>E.coli</i> İzole Edilen Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	36



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 4.1. Hastaların Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı	31
Çizelge 4.2. İncelenen İdrar Örneklerinin Hasta Cinsiyetine Göre Dağılımlar	32
Çizelge 4.3. İzole Edilen Bakterilerin Dağılımları	33
Çizelge 4.4. Nitrat Redüktaz ve Lökosit Esteraz Pozitifliğinin Kültür Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi	34
Çizelge 4.5. İzole Edilen <i>E. coli</i> Suşlarının Klinik Ve Polikliniklere Göre Dağılımı	35
Çizelge 4.6. İzole Edilen <i>E. coli</i> Suşlarının Virülans Özellikleri	37
Çizelge 4.7. İzole Edilen <i>E. coli</i> Suşlarının Antibiyotik Dirençlilikleri	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu infeksiyonları (İYİ) özellikle genç kadınlar ve yaşlılarda olmak üzere, infeksiyon hastalıkları içerisinde en sık görülen hastalıklardan biri olup, hastanede edinilen infeksiyonların da başında gelmektedir. Kadınların yaklaşık % 10-35'i yaşamlarının herhangi bir döneminde İYİ geçirmektedirler (Abrutyn and Kaye,1987; Stroom et al., 1987). Yaşlı hastalarda ise diğer bazı infeksiyonların üstüne eklenerek mortaliteyi artıran önemli bir faktördür.İYİ tanı ve tedavi masrafları yanında işgücü kaybına neden olarak topluma önemli maddi yük getirirler.Erkeklerde İYİ insidansı daha düşüktür. Bunun nedeni, anatomik açıdan ürogenital sistemle gastrointestinal sistem arasındaki ilişkinin farklılığıdır. Kadınlarda ise üretranın girişi ile vajinal kanalın yakın ilişkisine bağlı olarak özellikle enterik bakteriler bu bölgede rahatlıkla kolonize olmaktadır (Koneman et al.,1992; Akbaş ve ark.,1994).

İYİ'ında en sık rastlanan patojen etken *E.coli* olup olguların % 85-95'inden izole edilmektedir (Wilkie et al., 1992; Nicolle, 1992; Childs, 1995). *E.coli* suşlarına üropatojen (UPEC) özellik kazandıran başlıca faktörler; epitel hücrelerine yapışmaları (adhezyon), ve hemolizin oluşturmalarıdır (Schaeffer, 1979; Cavalieri et al., 1984; Gander, 1985). Özellikle pilus oluşturabilen ve hidrofobisite özelliği taşıyan *E.coli* suşlarının diğer *E.coli* suşlarından daha patojen olduğu bildirilmiştir (Çakır ve ark., 1987; Coşar, 1988).UPEC suşlarındaki P fimbriya bu suşlara in-vitro olarak epitel hücrelere yapışabilme yeteneği kazandırmaktadır (Vosbeck, 1980;

Akbaş ve ark., 1994). *E.coli*'den sonra İYİ'nda en sık izole edilen bakteriler, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Proteus* türleridir (Howard et al., 1987; Kovarik et al., 1989; Koneman et al., 1992).

İYİ yol açan mikroorganizmaların bir çoğu antibakteriyel ajanlara karşı artan oranlarda direnç geliştirdiği görölmektedir. Bu durum İYİ'ndan izole edilen *E.coli*'lerin bir çok özellikleri yanında antibiyotiklere karşı duyarlılıkları yönünden de incelenmeleri gerektiğini göstermektedir (Baron and Finegold, 1990).

İYİ'nin kesin tanısı, idrar kültürlerinde yeterli sayıda bakteri üretilmesine dayanmaktadır. Ancak yapılan kültürlerin yaklaşık %70'inde ya bakteri üretilmemekte yada kontaminasyon görölmektedir Bu nedenle kültür negatif olgularda idrar örneklerinde kimyasal testlerden yararlanılmaya çalışılmıştır. İdrarda nitrat redüktaz, lökosit esteraz varlığına ve glukoz seviyesine bakılması, İYİ'nin tanısında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Murray et al., 1987; Pfaller et al., 1987; Flanagan et al., 1989; Schumann et al., 1991).

Çalışmamızda; hastanemize başvuran değişik yaş grubu ve cinsiyetteki hastaların idrar örneklerinin kültürleri yapıldı. Kültür sonuçları ile, örneklerin nitrat redüktaz ve lökosit esteraz aktiviteleri değerlendirildi. Özellikle izole edilen *E.coli* 'lerin biyoşimik, kimyasal ve bazı virölans özelliklerinin (hemolizin oluşturma, hemaglütinasyon (HA) ve epitel hücrelerine bağlanma) yanında antimikrobik ajanlara karşı dirençlilikleri araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

1855'de Escherich adlı araştırıcı "*Bacterium Coli Commune*" adını verdiği bir organizmayı infantların dışkisından izole etmiş ve *Bacterium coli* ismi sonradan yıllarca kullanılmıştır. Ancak 1920'de Castellani ve Chalmers adlı araştırmacılar *Esherichia* cinsinin günümüzde bilinen biyokimyasal reaksiyonlarını tanımlamışlardır(Holmes and Gross,1990)

1946'da Taylor ve Washington'daki bir grup araştırıcı bu organizmanın toplam kompozisyonunun ölçümlerini yapmışlardır (Roberts et al., 1955). Hem hücrenel yapıların izolasyonunda hem de hücrenel moleküllerin kompleks karışımlarının anlaşılmasında ilerlemeler kaydetmişlerdir. Bu araştırmalar gaz kromatografisi, yüksek basınç likit kromatografisi ve iki boyutlu jel elektroforezi kullanılarak yapılmıştır (Neidhard, 1987).

2.2. Morfoloji ve Boyama zellikleri:

E.coli insan ve hayvanların kalın barsağında predominant olarak bulunur. Yaklaşık 2-3 μm boyunda, 0,6 μm eninde, tekli veya çiftler şeklinde görülen Gram negatif basillerdir. Birçok suşta kapsül veya mikrokapsül bulunmaktadır. Genellikle peritriş flagellaları vasıtasıyla hareketlidirler. Anilin boyaarla kolay boyanırlar (Holt et al., 1990).

2.3. Üreme Özellikleri:

E.coli fakültatif anaerobtur. Kan, serum, asit sıvısı, glikoz gibi maddeler ilave edilmemiş adi besiyerlerinde kolaylıkla ürerler. Optimal üreme ısısı 37 °C, optimal pH 7-7,2'dir, fakat 20-44 °C ve pH 5-8 arasında da ürerler (Holt et al., 1990).

E.coli suşları buyyon ve peptonlu suda yoğun üreme gösterirler ve homojen bir bulanıklık meydana getirirler. Dipekte hafif bir çöküntü oluşur ve tüp çalkalandığında bu çöküntü kolaylıkla dağılır. Daha sonra yüzeyde ince bir zar oluşur. Agarda genellikle 2-3 mm çapında parlak, konveks, kenarları düzgün, gri-beyaz renkte S tipi kolonileri şeklinde ürer, fakat besiyerinde tekrarlanan pasajlarında kaba, mat ve granüller R tipi koloniler oluşturur. Kapsüllü suşları özellikle sıcaklıkta veya orta derecede azot ve fosfat bulunan, yüksek karbonhidratlı ortamda inkübe edildiğinde mukoid koloniler meydana getirir (Holt et al., 1990).

E.coli'nin hemen tüm suşları glikozu ve diğer karbonhidratları asit ve gaz oluşturarak parçalar (Holt et al.,1990).

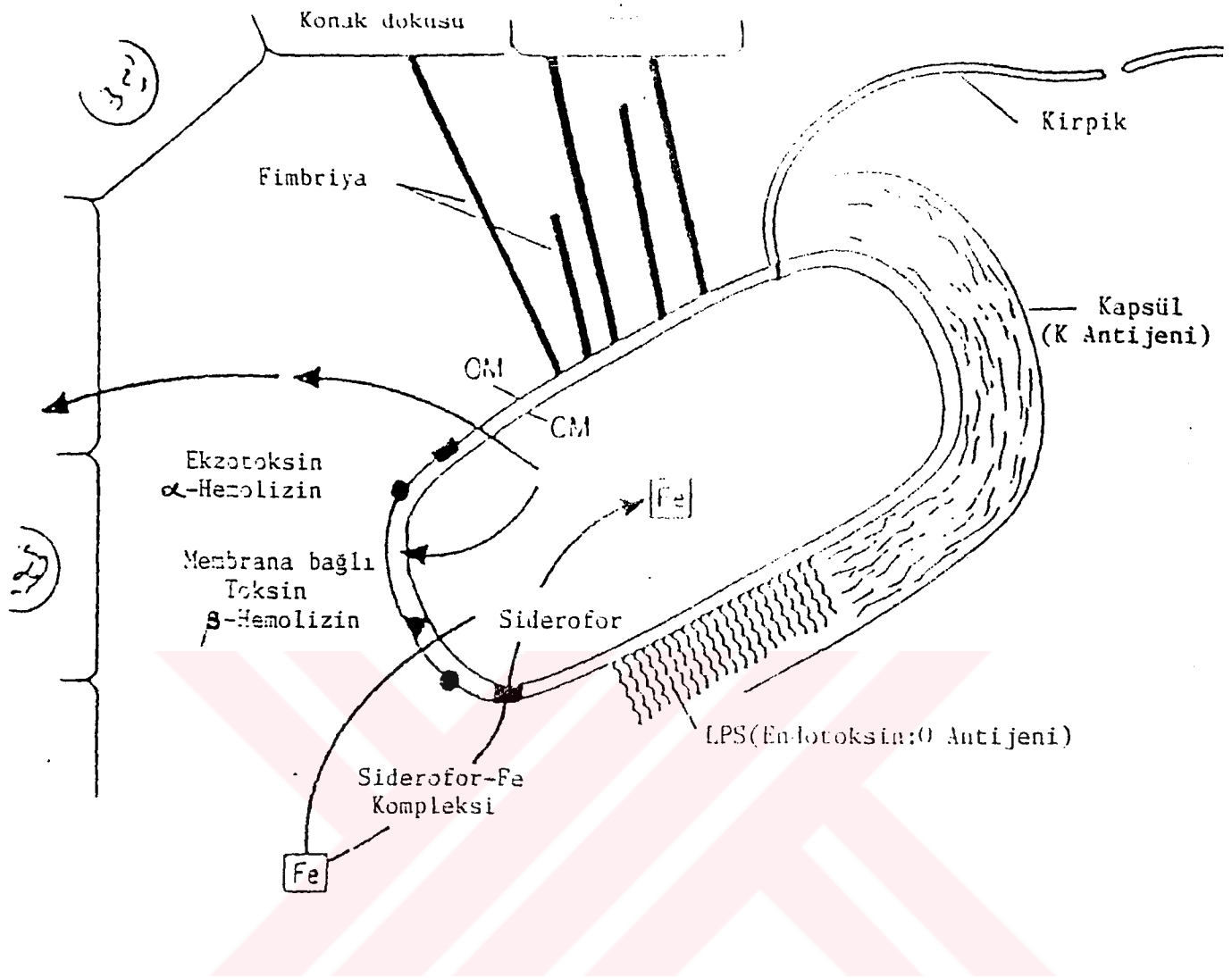
2.4. Biyokimyasal ve Fiziksel Özellikleri:

E.coli'nin laktozu çabuk fermente etmesinin ve bundan gaz oluşturmasının diğer barsak bakterilerinin ayırımında önemi vardır. *E.coli* içinde laktoz bulunan eozin-metilen mavisi (EMB) agarda ve Endo agarda refle veren koloniler

oluştururken, *Salmonella- Shigella* (SS) ve Mac-Conkey agar-
da kırmızı koloniler oluşturur (Bilgehan, 1994).

E.coli'nin oksidaz negatif, katalaz pozitif, nitratları nit-
ritlere indirgemesi, üreyi hidrolize etmemesi, H₂S oluşturmama-
sı ve potasyum siyanürlü besiyerinde ürememesi diğer önemli
biyoşimik özellikleri olarak bilinmektedir). Bu bakterilerin
IMVIC olarak adlandırılan dört biyokimyasal özelliği;(Trip-
tofandan İndol oluşturma, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer ve
karbon kaynağı olarak Sitratı kullanma testleri) ++-- olarak
gösterilir. Ayrıca *E.coli*'lerin büyük bir kısmı mannitole etkilidir
(Holt et al.1990).

E.coli'ler spor oluşturmadıkları halde dış etkilere oldukça
dayanıklıdır. Isıya fazla dirençli değildir. 55°C'ye 1 saat,
60°C'ye 20 dakika dayanırlar. 120°C'de (otoklavda) kolaylıkla
inaktive olurlar. Soğuğa dirençli, dezenfektanlara karşı ise
dirençsizdirler (Ewing, 1996) .



Şekil 2.1. *E.coli*'nin virülans faktörleri

2.5. Antijen Yapısı:

E. coli karmaşık bir antijen yapısına sahiptir (Joklik et al., 1988). Antijenik özellikleri ilk kez 1944 yılında Kauffman tarafından incelenmiş, daha sonra yapılan serotiplendirme ve sınıflandırma sayesinde farklı araştırmaların sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmuştur (Ewing, 1996).

E. coli'nin O (somatik), H (kirpik), K (kapsül) antijenleri bulunmaktadır. O antijenleri, tipi belirlerken, H ve K antijenleri subtipi belirler (Bilgehan, 1994).

2.5.1. O Antijeni:

Polisakkarit-fosfolipid-protein kompleksi olup, ısıya, alkole dayanıklı, formaldehide ise dayanıksızdır. Bugüne kadar 171 farklı *E. coli* antijeni belirlenmiştir. Bunlardan en çok 25'ine rastlanmaktadır (Joklik et al., 1988; Bilgehan, 1994; Ewing, 1996).

2.5.2. H. Antijeni:

Protein yapısında olup 100 °C'de ısıtmakla, alkol ve proteolitik enzimlerle harap olur, fakat formaldehide dayanıklıdır. *E. coli*'nin 56 ayrı H antijeni belirlenmiştir (Joklik et al., 1988; Bilgehan, 1994; Ewing, 1996).

2.5.3. K Antijeni:

Polisakkarit yapısında olup 100-200 °C'deki ısıya duyarlıdır. *E.coli* nin 90'dan fazla K antijeni bildirilmiştir.K antijeni birbirinden farklı olan L, A ve B harfleri ile gösterilen bir antijen grubudur. Bir *E.coli* suşunda K antijenlerinin hepsi birden bulunmaz. L, A veya B antijenlerinden biri bulunabilir (Joklik et al.,1988; Bilgehan, 1994).

2.5.3.1 L Antijeni:

Isıya dayanıksız bir antijendir. 100°C'de 1 saat ısıtıldığında, antijenitesini kaybeder. Bazı L antijenleri ile fimbriyaların birçok özellikleri bakımından birbirine benzediği belirlenmiştir. Örneğin; K88(=F4)ve K99(=F5) fimbriya antijenlerine benzer L antijenleridir. Bu antijeni taşıyan *E.coli* suşları hemolitik özellikte olup fındık faresi ve tavşanlar için nefrotoksiktir. Yaklaşık 27 L antijeni bulunmaktadır(Bilgehan, 1994; Ewing, 1996).

2.5.3.2. A Antijeni:

L ve B antijenlerine göre ısıya daha dirençli olarak tanımlanabilir. 120 °C'ye 2,5 saat dayanır. Özellikle O:8,9,20 ve 101 antijenlerini taşıyan *E.coli* suşları A antijenini oluşturma yeteneğindedir (Bilgehan, 1994). Yaklaşık 26 A antijeni bilinmektedir.

2.5.3.3. B Antijeni:

Isıya duyarlılık yönünden L antijenlerine benzer 100⁰ C'de 1 saat ısıtılmakla harap olurlar. 25'den fazla B antijeni bilinmektedir. B antijeni, *E.coli*'nin patojenite ile ilgili olan başlıca kapsül antijenidir. B₁'den B₇'ye kadar gösterilen 7 ayrı serotip belirlenmiştir (Öktem, 1967).

2.6.Kommensal ve Patojenik *E.coli*:

E.coli hem insanda hem de bir çok hayvanın barsak sisteminde normalde bulunan bir flora elemanı olarak tarif edilmiştir. Fakat, barsak içi ve barsak dışı patolojilerde geniş bir etiyolojik ajandır. Patojenik *E.coli* suşları kommensal suşların yaşamadığı yerlere kolonize olabilmeleriyle birbirinden ayrılabilir. Kommensal suşlar gibi patojenik suşlar da konağa spesifiktir. Çok sayıda farklı serotip olmasına rağmen, yalnızca sınırlı sayıdaki serotipler insan ve evcil hayvanlarda patoloji oluşturmaktadır (De Graf and Mooi, 1986; Wold et al., 1991; Siitonen, 1992).

Patojenik *E.coli*'yi, klinik ve patolojik özelliklerine göre; Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC), Enteropatojenik *E.coli* (EPEC), Enterohemorajik *E.coli* (EHEC) ve Enteroagregatif *E.coli* (EAggEC) olmak üzere 5 sınıfta toplanmıştır (Lupski and Feign ,1988; Quadri et al., 1994).

ETEC, ısıya hassas ve ısıya dayanıklı toksin üretir. Bu toksinler, Ent plazmidi denilen plazmidlerce kodlanır. Ent

plazmidlerin stabilitesi sıcaklık veya besiyeri ortamından etkilenmektedir (Foxman et al., 1995).

EIEC, kolonda çoğalarak epitel hücrelere yayılır ve dizanteriye benzer hastalıklar oluşturur. En önemli virulans faktörü yayılım yetenekleridir. Toksin üretmezler (De Graf and Mooi, 1986; Yoh et al., 1991).

EPEC, ince barsağa yerleşir ve toksin üretir. *Salmonella* benzeri hastalık yapar. Bu yüzden enterotoksemik olarak da bilinir (De Graf and Mooi, 1986).

Bazı *E.coli* tipleri, *Shigella* benzeri toksin üretir ve hemorajik kolite neden olur. Bu tip *E.coli*'ler EHEC olarak sınıflandırılır. Hemorajik kolite genelde O:157 H:7 serotipi neden olur. Ürettiği toksine; *Shigella* toksinine benzediğinden Shiga-like toksin, Vero hücrelerine (yeşil maymun böbrek hücresi) toksik etki gösterdiğinden Vero-toksin de denilmektedir (Caprioli and Luzzi, 1992). Shiga-like toksin üreten *E.coli*, özellikle 5 yaşın altındaki ve daha büyük çocuklarda Hemolitik Üremik Sendrom denilen hastalıktan sorumludur. Bu hastalık klasik tip olarak bilinir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliğine yol açmaktadır (Caprioli and Luzzi, 1992; Caprioli and Luzzi, 1993; Mariani-Kurkdjian and Denamur, 1993; Greatores and Thorne, 1994; Chinyu Su et al.,1995).

Son günlerde tanımlanan EAggEC, memeli hücrelerine agregatif veya üst üste sıralanmış tuğla (Stocked-brick) şeklinde yapışmaktadır. Güney ve Orta Amerika, Hindistan, Bangladeş ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda çocuklardaki

diyare etkenlerinden birinin de EAaggEC olduğu saptanmıştır (Quadri et al., 1994).

2.7. *E.coli*'lerin Adhesinlerinin Terminolojisi ve Sınıflaması:

Adhesinler, bakteriyel hücrelerde bulunan makromoleküller yapılarıdır ve bir yüzeye yapışmaya aracılık ederler. Yapışma (=adhesion), bağlanma (=attachment), yapışıklık (=adherence) terimleri, bakterilerle epitel hücrelerin glikokaliksinde veya mukozalarda bulunan reseptörler arasındaki etkileşimi göstermek için kullanılmaktadır (De Graf and Mooi, 1986). Adhesinlerin çoğu polimerik yapılarıdır, ve protein alt birimlerinden oluşmuş flagella yapısında olmayan filamentöz yapılar olarak tarif edilmektedirler (Kaye et al., 1967, Kallenius et al., 1981; De Graf and Mooi, 1986). Morfolojilerinin temelindeki bu filamentler, 1955'te Duguid ve ark. (De Graf and Mooi, 1986) fimbriya, 1959'da Brinton (De Graf and Mooi, 1986) pilus olarak adlandırmışlardır. Her iki terim de dilbilgisi açısından doğru ve eşanlımlı olarak kullanılabilir (De Graf and Mooi, 1986).

Fimbriyalar, uzun, kıvrılabilen flagella yapısında olmayan filamentler olup bakterilerin yüzeyinde bulunan organellerdir. Bunlar bakteri yüzeyi ile konak hücre arasındaki ilişkiyi sağlayarak, bakterinin kolonizasyonuna yardımcı olmakta ve bu suretle bir virölans faktörü rol oynamaktadır (Keane et al., 1980; Kılıç ve Karahan, 1991).

Fimbriyaların morfoloji ve fonksiyonları kirpiklerden ve seks piluslarından farklıdır. Kirpikler, fimbriyalardan daha kalın,uzun, daha esnek ve bakteri hareketinden sorumlu olan, adherans ile ilgili olmayan, seks pilusları ise daha kalın ve konjugasyondan sorumlu olan organellerdir (Duguid and Anderson, 1969; Koneman et al., 1992).

E.coli'nin fimbriyaları biyolojik, antijenik ve genetik bakımından gruplara ayrılır. *E.coli* suşlarında adheransları mannoz tarafından önlenen fimbriyalar bulunabilir. Bunlar tip I fimbriya, MS fimbriya yada F1 fimbriya olarak adlandırılır. Ayrıca adheransları mannoz tarafından önlenmeyen (MR) fimbriyalar da taşıyabilirler (Sandberg et al., 1988). Bakterinin hücrelere tutunması o dokuda kolonizasyonuna neden olduğundan, fimbriya antijenleri kolonizasyon faktör antijenleri (Colonization Factor Antigens=CFAs)olarak da tanımlanır ve bunlar özellikle üriner sistem ve barsak infeksiyonlarının patogenezinde rol oynar (Ewing,1996). Bunlar farklı türlerin eritrositlerini ve değişik kan grubu eritrositlerini aglütine etmelerine göre iki grup içinde toplanabilirler:

•**P Fimbriyalar:** P kan grubu antijenlerini aglütine ederler (De Graf and Mooi, 1986).

•**X Adhesinler (X Fimbriyalar):** Çeşitli kan grubu antijenlerine özgül olarak bağlanabilirler. S,M,F,G,Dr fimbriyalar X adhesinler olarak tanımlanır (De Graf and Mooi, 1986).

2.7.1.1. Tip 1 (F1 = MS) Fimbriyalar:

Yapısal analizleri sonucunda tip 1 fimbriyanın 7nm çapında 0,5 -2 µm boyunda ve ortasında 0,2-0,25 nm çaplı boşluk bulunan yapılar olduğu gösterilmiştir. Bunlar heliks şeklinde tekrarlanan polimerik subünitlerden oluşmuştur (Köksal ve ark., 1990).

Tip 1 fimbriya bakterinin kromozomunda bulunan bir grup gen tarafından kodlanır. Tip 1 fimbriya reseptörleri çeşitli canlıların (kobay, fare, at gibi) eritrositlerine, Candida hücrelerine, ağız, insan, üretral ve ürogenital mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan mannoz içeren glikoproteinlere bağlanma özelliğindedir (Schaeffer et al., 1981; Israele et al., 1987). Ayrıca idrarda normalde bulunan glikoprotein yapısındaki Tamm-Horsfall Proteini'ne de (THP) bağlanır (Duguid and Gillies, 1957).

Bir teoriye göre tipl fimbriyanın idrarda normal olarak bulunan THP'ne bağlanabilmesi, konağın non-spesifik savunma mekanizması olarak kabul edilmektedir. Çünkü bu yolla bakteri üroepitel hücrelere kolonize olmadan idrarla dışarı atılmaktadır. (Duguid and Gillies, 1957). Bunun aksine, ikinci bir teoriye göre ise, THP tip 1 fimbriyaya bağlanmakta ve bu fimbriyayı taşıyan bakteriyi örterek bakterinin fagositozunu engellemekte ve sonuçta patojeniteyi güçlendirmektedir (Sobel and Kaye, 1985; Rota ve ark., 1990).

Tip 1 fimbriyanın adheransı D-mannoz ya da α-metil-mannozoid çözeltisi ile inhibe olur. Buna karşın diğer monosakaritler veya türevleri ile adheransın inhibe olmadığı gös-

terilmiştir. Bu suretle ilgili dokularda bakterinin kolonize olmasını sağlar (Ofek et al., 1977; Schoolnik 1990,).

2.7.1.2. P Fimbriyalar:

5-7 nm çapında, pilin adı verilen subünitlerden oluşan, protein yapısında bir organeldir. Pilin proteinleri genellikle 20 KDa'dur ve uzun silindirik bir yapı oluşturacak şekilde heliks tarzında dizilmiştir. Bazı piluslar gövde boyunca dağılmış ikinci bir protein de taşırlar (De Ree et al., 1986).

P fimbriyalarda, protein subünitlerinin molekül ağırlıkları ve serolojik özellikleri farklıdır. Çapraz immünoelektroforez yöntemi ile P fimbriyalar farklı serotiplere ayrılmış, F antijeni olarak adlandırılmış ve F7₁, F7₂ ve F8'den F13'e kadar numaralandırılan sekiz serotipi belirlenmiştir (Lipsky, 1989). P fimbriyaların antijenik yapısı kromozal genlerde kodlanmıştır. Bu genlere "pyelonephritis associated pili" terimi dikkate alınarak pap genleri adı verilmektedir. Genellikle P fimbriya için konak hücre reseptörleri glikoproteinler'den oluşan karbonhidrat kalıntılarıdır (De Ree et al., 1986; Salyers and Whitt, 1994).

P fimbriyaların farklı antijenik tipleri ortak olarak aynı tip reseptörleri tanıma özelliğindedir. Bu reseptör, değişik hücrelerin yüzeyinde bulunan α -D-Gal- β -(1 \rightarrow 4)- β -D-Gal(globobioz) veya bu disakkaridin seramid lipide bağlı tekrarlarıdır (Lomberg et al., 1983). Bazı glikoproteinlerin bir komponenti olan bu disakkarid ile tüm glikosfingolipidlerin globoserileri aynı zamanda insan P kan grubu sistemi antijenlerini

oluştururlar. Bu nedenle, bu antijenlere bağlanma yeteneğindeki fimbriyalara P fimbriya adı verilmiştir (Lomberg et al., 1983, Mulholland et al., 1984; Schoolnik, 1989).

P fimbriya taşıyan *E.coli* suşları P kan grubu eritrositlerini aglünite eder. Hemagglütinasyon mannoz tarafından önlenmez. Ayrıca glikolipidlerin Gal- α -(1 \rightarrow 4) Gal β resptörleri, renal pelvis, üreter, mesane ve vajina epitellerinde ve polimorf nüveli lökositlerde bulunur ve bakterinin üroepitel hücrelere yapışmasını sağlayarak, idrarın akışına bakteriyi dirençli kılar. Bu olay infeksiyon patogenizinde ilk adımdır. P fimbriya çoğunlukla UPEC suşlarında bulunur ve piyelonefrit yapan *E.coli*'lerde önemli bir virulans faktörüdür (Lomberg et al., 1981, Mulholland et al., 1984; Jacobson et al., 1986; Farmer and Kelly, 1991).

2.7.2. X Adhesinler:

Son yıllarda üropatojen *E.coli*'de yeni adhesinler belirlenmiştir. Bunlardan birincisi S pilusudur. Bu pilus α -NeuNAC-(2-3)- β -Gal yapısındaki glikoproteine bağlıdır. İkincisi ise M pilusudur ki, insan M kan grubuna özel olan glikoforin A moleküllerine bağlanır. Bu reseptör glikokonjugatının pilus bağlanma yeri galaktoz, N-asetil galaktozamin sialik asit ve serin artıklarından oluşmaktadır. Her bir pilus tipi incelendiğinde *E.coli* adhesinlerinin karbonhidratları bağlayan ve böylece fonksiyonel olarak lektinlerin analogu olan proteinler olduğu kolayca anlaşılır. S ve M pilusu taşıyan *E.coli* suşlarının epidemiyolojik önemi iyi anlaşılammıştır. Bun-

lardan başka çeşitli kaynaklarda F,G,Dr. adhesinleri de bildirilmiştir (Vaisanen et al., 1982; Schoolnik 1990; Salyers and Whitt, 1994).

2.8. *E.coli*'lerde Hemaglütinasyon Aktiviteleri:

Hemaglütinasyon, bakterilerin adhesiv özelliklerinin, gözleme dayalı ilk kanıtıdır. Bu aktiviteye sahip bir çok *E.coli* suşunda görülen bir olaydır. HA aktivitesi fimbriya varlığıyla ilişkilidir. HA aktivitesinin gücünde farklılıklar olmasına rağmen, tipl fimbriya taşıyan *E.coli* suşları farklı hayvan türlerinin eritrositleriyle aglütinasyon verebilmektedir (De Graf and Mooi,1986).

Bir çok *E.coli* suşunun hemaglütinasyon aktivitesi D-mannoz ile durdurulabilmektedir. Bu olaya, mannoz sensitif hemaglütinasyon (MSHA) denilmektedir. Ayrıca konağa spesifik adhesinler taşıyan patojenik *E.coli* suşları, mannoz sensitif olamayan bir rolle eritrositleri aglütine edebilmektedir. Bu tip HA'a, mannoz rezistan hemaglütinasyon (MRHA) denilmektedir. HA 37 °C 'de meydana gelmekte, 18 °C'de oluşmaktadır. MRHA deneyi 3-5 °C'de yapılmalıdır. Çünkü aglütinasyon karışımının sıcaklığının artması, bakterilerle aglütine edilmiş eritrositlerin kurtulması kolaylaştırmaktadır (Vaisanen et al., 1981; Kisielius et al., 1989; Lichodziejewska et al., 1989).

Bazı suşların birden fazla hemaglütinin üretme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir. Hemaglütininlerin farklı tip-

leri, gelişimleri için değişik kültürel şartlara ve eritrosit tiplerine ihtiyaç göstermektedir. Mannoz rezistan hemaglütininer, genelde fimbriya olarak tarif edilmesine rağmen, bazı *E.coli* suşları, fimbriyal olmayan hemaglütininer de üretebilmektedir (De Graf and Mooi,1986).

Mannoz rezistan hemaglütininerin belli tiplerinden birini taşıyan *E.coli* suşları sınırlı sayıdaki eritrosit türlerine bağlanabildiğinden dolayı, insan kaynaklı *E.coli* suşlarının tiplendirilmesi için, HA önerilmektedir. Belirli bir *E.coli* suşunun eritrosit ve maya hücrelerini aglütine etme yeteneği ile, bu suşların farklı türdeki memeli hücrelerine yapışma kapasiteleri arasında bir korelasyon olmadığı sanılmaktadır. Bakterilerin ökaryotik hücrelere yapışması kompleks bir olaydır. Sadece belli bir üreme ortamındaki bazı suşlar tarafından oluşturulan adhesinin tipine değil, ökaryotik hücrelerde bulunan bir seri farklı reseptör yapılarına da bağlıdır (De Graf and Mooi,1986).

2.9. Üropatojenik Suşların Epitel Hücrelere Adhezyonu:

İnfeksiyonda *E.coli*, glikokaliks denilen epitel hücre yüzeylerinde veya goblet hücreleri denilen özelleşmiş hücrelerden salınan glikoproteinlerden oluşmuş, mukus tabakalarda bulunan glikolipidlere ve glikoproteinlere yapışır. Bu mukus jel bakterilerin epitel hücrelere girişini engelleyen ekstra bir bariyer oluşturur. Yalnızca tip 1 fimbriya taşıyan suşların mukus jele yapıştığına inanılmaktadır. Enterotoksijenik veya üropatojenik suşlarda, ya pasif ya da aktif olarak mukusa olan penetrasyon desteklenmektedir. Böylece fırçamsı epitel hü-

relere yapışmaktadır. Bakterilerle fırçamsı epitel hücreleri arasındaki güçlü ilişki, sonradan bakteriyi yüzeyden uzaklaştırmayı önlemektedir. Mukus jelde veya tükürükte bulunan glikoproteinler, glikolipidlerle fırçamsı epitellerdeki glikoproteinlerin reseptör özelliklerini ortak olarak paylaşabilmektedir (De Graf and Mooi,1986).

İYİ'ına neden olan *E.coli* suşları, genellikle dışkıdan orjin almaktadır (Vaisanen et al., 1981; Lichodziejewska et al., 1989; Kisielius et al., 1989; Wold et al., 1991). Bakteriler, dış genital bölgeye kolonize olduktan sonra üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ), zayıf veya farkedilmeyen asemptomatik bakteriüriden, semptomatik infeksiyonlara kadar; konağın hassasiyetine ve yayılan suşun virulans faktörlerine bağlı akut sistit veya piyelonefrit (PN) ortaya çıkmaktadır (Vaisanen et al., 1981; Westerlund et al., 1988; Kisielius et al., 1989).

İYİ 'li hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının bir çoğu adhesiv özellikler gösterir ve üroepitelyel hücrelere yapışabilme kapasiteleri, üriner sisteme kolonize olan fekal *E.coli* suşlarını belirleyen önemli bir faktör olarak bilinmektedir(Svanborg-Eden et al., 1976; Kallenius and Winberg, 1978;Virkola et al., 1988; Lomberg et al., 1989; Stamm et al., 1989; Foxman et al., 1995). Genellikle, İYİ'lerden izole edilen suşların adhesiv özelliği, fekal izolatlardan daha güçlüdür (Jacobson et al., 1986; Foxman et al., 1995). İn-vitro adhezyon, kişilerle adhezyon molekülleri arasında ve epitel hücrelerin canlılığı, ürediği ortam, üreme fazı, kullanılan epitel hücrelerin bakterilere oranı ve adhezyon testinin inkübasyon şartları ile değişmektedir (De Graf and Mooi, 1986).

Konağın bazı predispozan faktörleri, üropatojenik suşların kolonizasyonunda önemli bir role sahiptir. Bu suşlar, rekürrent İYİ'ler kadın veya kızların üroepitel hücrelerine daha kolay bağlanır. Bağlanma kapasiteleri hiçbir bakteriüri hikayesi bulunmayan kontrol kişilerden izole edilen hücrelere nazaran daha hızlı olur. Rekürrent infeksiyonların çoğu dışkıdan bakterilerin yeniden girmesiyle başlatılır (Foxman et al., 1995).

Sonuçta UPEC suşları, farklı kombinasyonda fimbriyal adhesinler üretirler. Hedef hücrelerdeki değişik reseptörlerin dağılımıyla birlikte, üretilen bu adhesinler, bakterinin belirli bir dokuya yapışma özelliğini belirlemektedir. Bağlanma, yalnızca uygun adhesin ve reseptör bulunduğu zaman ortaya çıkmaktadır (De Graf and Mooi, 1986).

2.10. Hemolizin Aktivitesi:

Bakteriyel hemolizinler bir grup ekstrasellüler sitotoksik polipeptidler olup, eritrositleri eritirler. Eritrosit üzerinde oluşturdıkları bu etkinin yanı sıra polimorf nüveli lökosit, monosit ve fibroblast gibi bir grup hücreye daha in-vitro toksik etki gösterirler (Evans et al., 1981; Tunçkanat, 1993).

E.coli suşlarının bir çoğu hemolitiktir. Çeşitli *E.coli* hemolizinleri vardır. Bunlardan biri hücreye bağlı olmayan, kültür sıvılarında bulunan, tripsine, duyarlı suda erir bir hemolizin olan α -hemolizindir (Tunçkanat, 1993). α -hemolizinin sentezi konjugatif plazmidlerle kontrol edilir. Diğer bir hemolizin ise hücreye bağlı olan β -hemolizindir. Her iki tok-

sin de bir çok hayvan eritrositini eritme özelliğindedir (Tunçkanat, 1994).

E.coli'nin α -hemolizini renal tübüler hücrelerde hasar oluşturucu etkiye sahiptir. α - hemolizin oluşturan *E.coli*'nin bu nedenle renal parankimde yayılabildiği düşünülmektedir (Köksal ve ark., 1990). α -hemolizin bütün memelilerin hatta balıkların eritrositlerini parçalar. Kültür süpernatında bulunan hemolitik maddenin tamamının proteinden oluştuğu saptanmıştır, az miktarda fosfolipid ya da lipopolisakkarit komponentleri de içermektedir. Tahminen 2×10^5 - 8×10^5 mol ağırlığındadır (Tunçkanat, 1994).

α -hemolizin üretimi(hemolizin) Hly A-D isimlendirilen 4 operon gen tarafından kodlanmaktadır. Bu genler *E.coli*'nin insan izolatlarında kromozomal, hayvan izolatlarında ise plazmidaldir (Evans et al., 1981; Tunçkanat 1993).

Hemolizinin eritrositlere bağlanması ve hemolitik aktivite gösterebilmesi için HlyA proteininin bir intrasellüler protein olan HlyC tarafından aktivite edilmesi gerekir. Hemolizin salgılanmasında birinci aşama enerjiye bağımlı bir süreçtir ve HlyB proteini ile ilgilidir. Oysa dış membrandan salgılanma pasiftir, ve HlyD proteinini gereksinir. HlyB mutantlarında HlyA hücre içinde veya periplasmik aralıkta kalır ve bakteri non hemolitik fenotip gösterir. Oysa HlyD mutantlarında hemolizin hücre yüzeyinde birikir ve sonuçta kanlı jelozda dar hemolitik zonlar meydana gelir(Johnson, 1991; Tunçkanat 1993). Düşük hemolizin/eritrosit oranlarında eritrositlerin az bir kısmı erir ya da hemoglobininin rengi

açılır,ki bu esnada eritrositler normal görünümünde kalır
(Tunçkanat,1994).



3.MATERYAL VE METOD

3.1.MATERYAL

3.1.1. Bakteriyel Suşlar:

Çalışmamızda İYİ şikayeti ile laboratuvarımıza gelen hastaların idrarlarında izole edilen 282 bakteri suşu kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Gereçler:

Tez çalışması süresince aşağıdaki araç ve gereçlerden yararlanıldı.

- | | |
|-------------------------|--|
| 1- Otoklav | 10- Değişik kimyasal malzemeler |
| 2- Etüv | 11- Bakteriyolojik hazır besiyerleri |
| 3- Vortex | 12- Deiyonize su cihazı |
| 4- Benmari | 13- Milipor membran filtresi |
| 5- Sallayıcı (Shaker) | 14- Değişik cam malzemeler |
| 6- Hassas Terazi | 15- Otomatik Pipetler |
| 7- İdrar stripleri | 16- Derin dondurucu (-20 ⁰ C) |
| 8- Ürine analizör | 17- Binoküler araştırma mikroskobu |
| 9- Manyetik Karıştırıcı | |

3.1.3.Nitrat Redüktaz ve Lökosit Esteraz Reaktifleri:

İdrarda nitrat redüktaz ve lökosit esteraz varlığını belirlemek için idrar stripi(Multistix, 10 SG Bayer Diagnostic) kullanıldı ve sonuçlar değerlendirildi.

3.1.4.Fimbriyasyon İçin Kullanılan Besiyerleri:

Fimbriyasyon için CFA agar kullanıldı. Bu besiyeri,%1Ca-samino acids (Difco 0230-01-1,Difco Laboratories, Detroit, Michigan USA), %0.15 Yeast extract (DIFCO 0127-01-7, Detroit, Michigan USA), %0,005 Mg SO₄ (Riedel-de Haen 31420), %0,0005 MnCl₂ (MERCK, Darmstadt, Germany), %2 Agar (OXOID L11, Basingstoke, Hampshire,England) ve PH 7,4 olacak şekilde hazırlandı.

3.1.5. Deneyleerde Kullanılan Tampon Solüsyonu:

Eritrosit ve epitel hücre solüsyonlarını hazırlamak, lam HA ve HA titrelerinin bulunması, adherens aktivitelerinin belirlenmesi için ticari olarak hazır PBS (= Phosphate Buffer Saline pH:7,2 [OXOID BR14a, England]) tabletleriyle hazırlanan tampon solüsyon kullanıldı. 100 ml distile suda 1 tablet çözüldü ve 1 atm basınç altında 121⁰C'de otoklavlandıktan sonra kullanıldı.

3.1.6.Eritrosit Süspansiyonu:

%2'lik Eritrosit Süspansiyonu hazırlamak için, 0 Rh⁺ kan grubuna sahip bir kişiden hazırlanmış eritrosit süspansiyonu kullanıldı.

3.1.7.Epitel Hücreler:

Çalışmada, adherens testleri için sağlıklı kişilerin yanak mukoza hücreleri (buccal cells) kullanıldı.

3.1.8.Antibiyotik Diskleri:

Suşların, ampisilin+sulbaktam (SAM), amoksisilin+klavulonik asit (AMC), sefazolin (KZ), sefoksitin (FOX), seftriakson (CRO), sefoperazon+sulbaktam (75/30), imipenem (IPM),gentamisin (CN), aztreonam (ATM), netilmisin (NET), siprofloksasin(CIP),norfloksasin (NOR) duyarlılıkları standart antibiyotik diskleri (OXOID) kullanılarak yapıldı.

3.2.METOD

3.2.1.Bakteriyel Suşların İzolasyonu ve Saklanması:

Hastalardan temin edilen orta akım idrar örnekleri mikroskopik olarak bakteriürüsü ($>10^5$ cfu/ml) olduğu saptananlar, halka çapı 4 mm,0.001 mm³ hacminde sıvı olabilen kalibreli bir öze ile % 5-7 koyun kanı katkılı MHA (=Mueller Hinton

Agar (OXOID cm 337, Basingstoke, Hampshire, England) ve Eosin Methylene Blue Agar with Lactose and Sucrose (BIOLIFE 14501 MİLANO, Italy) besiyerlerinin her ikisine birden ekimler yapıldı. 35-37 °C'de 18 saat inkübe edildi. Gram (-) bakterilerde $>10^5$ cfu/ml, gram (+) bakterilerde ise $<10^5$ cfu/ml altında da olsa saf üreme olması halinde infeksiyon etkeni kabul edildi. Üreyen bakteri kolonilerinden gram boyaması yapıldı. Katalaz ve oksidaz reaksiyonlarına bakıldı, bu bakterilerin identifikasyonları klasik mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak (İndol, Metilred, Voges-Proskauer, Triple Sugar Iron Agar=TSI, Üreli Jeloz, Hareket, Lizin, Arjinin, Ornitin) yapıldı. Üreyen bakteri kolonilerinden morfolojik (S tipinde, pembe-siyah ve metalik röfle veren koloniler) ve biyokimyasal özelliklerine (İndol, Metil Red, Voges-Proskauer, Sitrat) bakılarak *E.coli* olduğu saptanan bakteriler, testler yapılancaya kadar saklama besiyerinde (TSB=Tryptone Soya Broth). (OXOID CM 129 Basingstoke, Hampshire, England) - 20 °C 'de saklandı.

3.2.2. Lökosit Esteraz Aktivitesinin Saptanması:

İdrar örnekleri 2000 rpm'de 5 dk. santrifüj edildikten sonra oluşan süpernat döküldü. Sediment iyice karıştırıldıktan sonra bir damla alınarak lam-lamel arası preparatlar hazırlanmış ve 400 büyütme objektifle incelendi. 10 değişik alan taranarak lökosit sayısı 8 ve 8'den fazla bulunması piyüri olarak değerlendirildi (Murray et al., 1987; Flanagan et al., 1989).

3.2.3. Nitrat Redüktaz Aktivitesinin Belirlenmesi:

Multistix 10 SG (Bayer Diagnostic) test stripleri idrar örneğine bir saniye kadar batırıldıktan sonra ürün analizöre konularak otomatik olarak değerlendirildi.

3.2.4. Bakterilerin Fimbriasyonu:

Öncelikle -20°C 'de saklanan bakterilerin canlanması için % 5-7 koyun kanı katkılı MHA agar yüzeyine ekimleri yapıldı. $35-37^{\circ}\text{C}$ 'de 18 saat inkübe edildi. Üreyen bakteri kolonilerinden tek koloni olarak yeterli fimbriyal ekspresyonunun sağlanması için bir çok çalışmada önerilen CFA agar yüzeyine 3 kere pasajları yapıldı. 37°C 'de 18 saat inkübe edildi ve testlerde kullanıldı (Kallenius et al., 1981; Vaisanen et al.,1981; Evans et al.,1988).

3.2.5. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması:

3.2.5.1. Mikrotitre hemaglutinasyon deneyleri için bakteri süspansiyonu:

CFA Agar'da 3 kere pasaj edilmiş bakteriler, bakteri hücreleri steril öze ile agar yüzeyinden alınıp 5-10 ml PBS içinde 0,5 Mc Farland bulanıklığını verecek şekilde süspanse edildi, 3 kere PBS ile yıkandı (Evans et al.,1988).

3.2.5.2.Adherens testleri için bakteri süspansiyonu:

CFA Agar'da 3 kez pasaj edilmiş bakteri kolonilerinden bir tanesi öze ile alınarak 5 ml TSB içine ekim yapıldı ve 3 saat 37 °C'de inkübe edildi. 3 saat sonra 0.5 Mc Farland bulanıklığına sahip süspansiyon elde edildi (1.5×10^8 CFU/ml).Bu süspansiyondan 666 µl alıp 1 ml'ye tamamlandığında solüsyonda 10^8 CFU/ml hücre olduğu varsayılarak 3 kez PBS ile yıkandı ve deneylerde kullanıldı (Kallenius et al.,1981; Vaisanen et al., 1981).

3.2.6.%2'lik Eritrosit Süspansiyonunun Hazırlanması:

HA deneyleri için 5-10 ml eritrosit süspansiyonu tüp içinde PBS ile 3000 rpm'de 15-20 dk. 3 kez yıkandı. Elde edilen eritrosit pelletinden PBS kullanılarak % 5'lik stok eritrosit süspansiyonu hazırlandı (5 ml'ye 95 ml olacak şekilde). Daha sonra % 5 lik eritrosit süspansiyonundan HA deneylerinde kullanılacak olan % 2 lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı. İki tane hazırlanan eritrosit süspansiyonlarından birine % 3 olacak şekilde D-mannoz ilave edildi(Kallenius et al., 1981).

3.2.7.Hemaglütinasyon Aktivitelerinin Belirlemesi:

3.2.7.1.Lam üzerinde hemaglütinasyon aktivitelerinin belirlenmesi:

Hemaglütinasyon aktiviteleri Kallenius ve arkadaşlarının (1978) tariflerine göre lam aglütinasyonu ile yapıldı. İki mikroskop lamına birer damla PBS damlatıldı ve CFA agardan bir öze dolusu bakterinin PBS içinde yoğun bir süspansiyonu hazırlandı. Üzerine bir damla D-mannoz içermeyen eritrosit süspansiyonundan,diğer bir lam üzerine % 3 D-mannoz içeren eritrosit süspansiyonundan bir damla damlatıldı. Buz üzerinde 4-5 dk.dikkatli bir şekilde dairesel hareketler yaparak hemaglütinasyon özelliğine bakıldı.

3.2.7.2.Mikrotitre hemaglütinasyonu deneylerinin yapılması:

HA titreleri 96 kuyucuklu U-dipli mikroplateler kullanılarak yapıldı. Konsantrasyonu 10^{10} CFU/ml olacak şekilde hazırlanmış 25 µl bakteri dilüsyonlarına aynı hacimde % 3'lik eritrosit süspansiyonundan eklendi. Plate 4 °C'de 4 saat inkübe edildi. (Kallenius and Winberg,1978).Sonuçlar değerlendirildi.

3.2.8.Epitel Hücre Süspansiyonunun Hazırlanması:

Hücreleri alınacak kişinin ağızı temizlendikten sonra, steril dil basacağı yanak mukozasına sürtülerek alınan hücreler 4 °C'de PBS içinde süspanse edildi. Testler yapılmadan önce 250 g'de 10 dk üç kez PBS ile yıkandı. Adherans testleri

Eden ve ark (1976), Kallenius ve ark (1978) önerilerine göre hazırlandı. 10^5 hücre / ml solüsyon hazırlandı. Mililitredeki hücre sayısı Thoma lamı kullanılarak ayarlandı. Hazırlanan hücre solüsyonu üç saat içinde kullanıldı.

3.2.9. Epitel Hücrelere Adherans Aktivitelerinin Belirlenmesi:

Adherans deneyleri Kallenius ve arkadaşları (1978) ile Eden ve arkadaşlarının (1976) tariflerine göre yapıldı.

Önceden hazırlanmış 10^5 bakteri ile 10^8 hücre karşılaştırıldı. 37°C 'ye ayarlı bir sallayıcıda (shaker) 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra yapışmamış bakterileri yıkamak için 5.0 μm Membrane Filters (WHATMAN 7195 004,- Meidstone, England) kullanılarak süzüldü. Yıkanamamış bakterileri de temizlemek için 10-15 ml daha steril PBS geçirildi. Filtre kağıdı temiz bir lam üzerine ters olarak yerleştirildi ve hücreler metanolle tespit edildikten sonra 1 dk metilen mavisıyla boyandı. Işık mikroskopunda 1000' lik büyütme ile epitel hücreleri incelendi. 40 tane epitel hücrelerine yapışmış bakteri ortalaması belirlendi. Tüm bakteri suşları aynı şekilde test edildi.

3.2.10. Antibiyotik Duyarlılığın Belirlenmesi:

Suşların, ampisilin+sulbaktam (SAM), amoksisilin+ klavulonik asit (AMC), sefazolin (KZ), sefoksitin (FOX), seftriakson (CRO), sefoperazon+sulbaktam (75/30), imipenem (IPM), gentamisin (CN), aztreonam (ATM), netilmisin (NET),

siprofloksasin (CIP), norfloksasin (NOR) duyarlılıkları NCCLS önerilerine göre standart yöntem ile belirlendi. Besiyeri olarak MHA agar kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda; laboratuvarımıza idrar yolu şikayeti ile farklı polikliniklerden gönderilen değişik yaş ve cinsiyette toplam 2863 hastanın idrar örnekleri incelendi. Bu inceleme sonucunda, 282 hasta örneğinde (%9.85) idrar yolu infeksiyonu etkeni bakteri izole edildi. Bu bakterilerin 126'sı *E.coli* (% 44.68) olarak identifiye edilmiştir. İzole edilen diğer bakterilerin ise *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* cinslerine ait oldukları belirlendi. *E. coli* dışı infeksiyon etkeni bakterilerin oranı % 55.32 olarak bulundu. Yapılan çalışmada en sık infeksiyon etkeni olarak izole edilen *E. coli* şuşlarının virulans ve antibiyotik dirençlilikleri incelendi. Diğer bakteriler ise çalışma kapsamı dışında tutuldu. Çalışmamızda incelenen hastaların klinik ve polikliniklere göre dağılımı Çizelge 4.1'de gösterildi.

Çizelge 4.1. Hastaların klinik ve polikliniklere göre dağılımı

BÖLÜM	POLİKLİNİK		SAYI(%)		TOPLAM	
	SAYI	(%)	SAYI	(%)	SAYI	(%)
ÜROLOJİ	1079	(45.52)	260	(52.73)	1345	(46.97)
PEDİATRİ	578	(24.38)	92	(18.66)	670	(23.40)
KADIN DOĞUM	443	(18.69)	32	(6.49)	475	(16.59)
F.T.R	117	(4.93)	13	(2.63)	130	(4.54)
DAHİLİYE	71	(2.99)	38	(7.70)	109	(3.80)
DİĞER	82	(3.45)	58	(11.76)	34	(4.68)
TOPLAM	2370	(100.00)	493	(100.00)	2863	(100.00)

Çizelge 4.1'den de anlaşılacağı gibi en fazla hasta idrar örneğinin üroloji klinik ve polikliniğinden (%45.52 ve

%52.73, toplam % 46.97) laboratuvarımıza gönderildiği gözlemlendi.

İdrar örnekleri incelenen hastaların cinsiyet dağılımları Çizelge 4.2'de gösterildi. Çizelgeye göre kliniklerden gönderilen örneklerde erkek, polikliniğe başvuranlarda ise kadın hasta oranı daha yüksek bulundu.

Çizelge 4 2. İncelenen idrar örneklerinin hasta cinsiyetine göre dağılımları

HASTA	SAYI(%)				TOPLAM	
	POLİKLİNİK		KLİNİK			
KADIN	1398	(86.94	210	(13.06)	1608	(56.16)
ERKEK	972	(77.45	283	(22.55)	1255	(43.84)
TOPLAM	2370	(82.78	493	(17.22)	2863	(100.00)

İYİ etkeni olarak izole edilen bakterilerin dağılımları Çizelge 4.3'de gösterildi. Çizelgede görüldüğü üzere çalışmada 17 farklı bakteri türü infeksiyon etkeni olarak izole edildi. İYİ etkeni olarak en sık izolasyon %44.68 oranı ile *E.coli*'de, ikinci sıklıkla %15.95 *Staphylococcus aureus* belirlendi. Bu bakterileri *Pseudomonas aeruginosa*(%7.09) ve diğer bakterilerin izlediği görüldü. Cins sıralamasında ilk sırada *Escherichia* cinsine ait bakteriler, bunları sırasıyla *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ve diğer bakteri cinslerinin takip ettikleri saptandı. İzole edilen bakteriyel ajanlardan *Enterobacteriaceae* familyasına ait olanların oranı %70.17, *Micrococcaceae* familyasına ait olanların

oranı ise % 19.85 şeklinde belirlendi. "Nonfermentatif bakteriler" le ilgili familyalara ait olan bakterilerin oranı da % 8.49 olarak bulundu.

Çizelge 4.3. İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı

BAKTERİ İSMİ	SAYI	(%)
<i>Escherichia coli</i>	126	(44.68)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	(7.09)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13	(4.60)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	11	(3.90)
<i>Enterobacter cloaca</i>	7	(2.48)
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	(0.35)
<i>Klebsiella ozaenae</i>	11	(3.90)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10	(3.54)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	(2.12)
<i>Proteus vulgaris</i>	5	(1.77)
<i>Proteus mirabilis</i>	11	(3.90)
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	(0.70)
<i>Citrobacter freundii</i>	1	(0.35)
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	(0.35)
<i>Serratia spp.</i>	1	(0.35)
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	(15.95)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	(3.90)
TOPLAM	282	(100.00)

Çalışmamızda incelenen örnekler nitrat redüktaz ve lökosit esteraz pozitifliği, idrar kültüründe üreme açısından değerlendirildiğinde çizelge 4.4'de gösterilen sonuçlar elde edildi.

Çizelge 4.4. Nitrat redüktaz ve lökosit esteraz pozitifliğinin kültür sonuçlarına göre değerlendirilmesi.

Test Adı	Kültür		Toplam	P değeri (ki-kare)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)
	Pozitif	Negatif				
N.redüktaz						
pozitif	221	129	350			
negatif	61	2542	2513	p<0.05	95.00	78.36
TOPLAM	282	2581	2863			
L. esteraz						
pozitif	165	169	334			
negatif	117	2412	2529	p<0.05	58.51	93.45
TOPLAM	282	2581	2863			
N. red.+L. est.						
pozitif	127	54	181			
negatif	155	2527	2682	p<0.05	45.03	97.90
TOPLAM	282	2581	2863			

*N. Red.: Nitrat redüktaz

**L. est. : Lökosit esteraz

Nitrat redüktaz pozitifliğinin idrar kültürüne göre değerlendirilmesinde duyarlılık % 78.36, özgüllük %95 (p<0.05), lökosit esteraz pozitifliğinin idrar kültürüne göre değerlendirilmesinde ise, duyarlılık % 93.45, özgüllük % 58.51 (p<0.05), nitrat redüktaz ve lökosit esteraz'ın birlikte pozitifliğinin idrar kültürüne göre değerlendirilmesinde de duyarlılık % 97.90, özgüllük % 45.03 (p<0.05) şeklinde bulgular elde edildi.

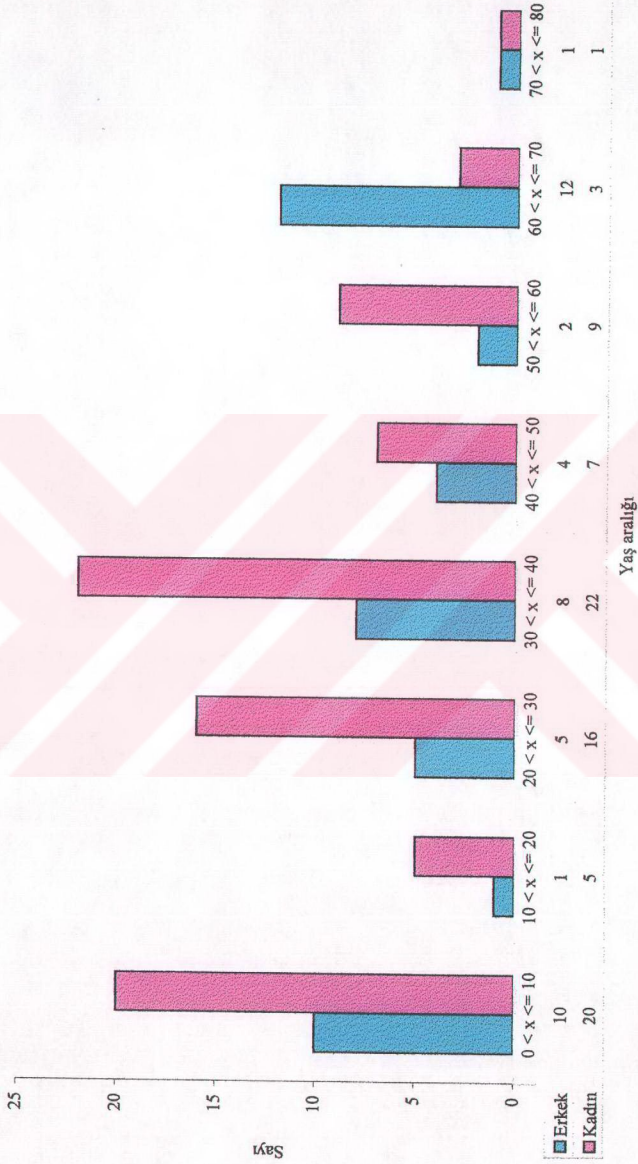
Çalışmamızda idrar örnekleri incelenen toplam 2863 (klinikte yatan veya polikliniğe başvuran) hastadan 126 *E.coli* suşu izole edildi. Bu izolatların klinik ve poliklinik-

lere göre dağılımları Çizelge 4.5’de, hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları da şekil 4.1’de gösterildi.

Çizelge 4.5. İzole edilen *E.coli* suşlarının klinik ve polikliniklere göre dağılımı

KLİNİK ADI	POLİKLİNİK	KLİNİK	TOPLAM	(%)
ÜROLOJİ	47	13	60	(47.61)
PEDİATRİ	22	4	26	(20.63)
KADIN DOĞUM	19	7	26	(20.63)
DİĞERLERİ	5	9	14	(11.11)
TOPLAM	95	31	126	(100.00)

En sık *E.coli* izolasyonu Üroloji kliniğinde yatan veya üroloji polikliniğine başvuran hasta örneklerinden yapıldı (%47.61). Bunu yirmialtışar izolatla Pediatri ve Kadın-Doğum klinik ve poliklinik hastaları izledikleri belirlendi.



Şekil 4.1 E. coli izole edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Kadınlarda görülen *E.coli* etkenli İYİ oranı (%65.87) erkeklerdekine göre (%34.12) daha yüksek bulundu. İncelenen kadın hastalarda İYİ görülme sıklığı en yüksek ve 30-40 yaş arasında (%26.50) bulundu. İkinci yüksek oran %24.09 ile 0-10 yaş arasında bulundu. Erkeklerde ise İYİ görülme sıklığına 60-70 yaşları arasında en yüksek (%27.90), 0-10 yaş arasında ise ikinci sıklıkta olduğu saptandı (%23.25). Her iki cins dikkate alındığında çalışmamızda en sık İYİ görülme sıklığı 0-10 ve 30-40 yaş arasında ve eşit oranlarda (%23.80) bulundu.

Çalışmamızda İYİ etkeni olarak izole edilen olan *E. coli* suşlarının virulansla ilgili bazı özellikleri incelendi ve çizelge 4.6'da verilen sonuçlar elde edildi.

Çizelge 4.6. İzole edilen *E. coli* suşlarının virülans özellikleri

VİRÜLANS TESTLERİ	α-HEMOLİZİN		EPİTEL BAĞLANMA	
	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF
SADECE MRHA	1	1	-	2
SADECE MSHA	3	2	-	5
MRHA+MSHA	12	-	11	1
HİÇBİRİ	8	99	-	107
TOPLAM	24	102	11	115

Çizelge 4.6'da görüldüğü üzere MRHA ve α-hemolizin oluşturan suş sayısı 1, MSHA ve α-hemolizin oluşturan suş sayısı 3, MRHA ve MSHA birlikteliğinde α-hemolizin oluşturan suş sayısı ise 12 olarak bulundu. Toplam α-hemolizin oluşturan suş sayısı 24, MRHA ve MSHA birlikteliğinde

epitel hücrelerine bağlanan suş sayısı ise 11 olarak belirlendi.

İzole edilen *E.coli* suşlarının incelenen antibiyotiklere karşı dirençlilikleri çizelge 4.7’de gösterildi.

Çizelge 4.7. İzole edilen *E.coli* suşlarının (n=126) antibiyotik dirençlilikleri

ANTİBİYOTİK İSMİ	GRUBU	DİRENÇLİ SUŞLAR	
		SAYI	(%)
Netilmisin	Aminoglikozit	5	(3.96)
Gentamisin	“	10	(7.93)
Aztreonam	Monobaktam	7	(5.55)
Siprofloksasin	Kinolon	6	(4.76)
Norfloksasin	“	6	(4.76)
Ampisilin+Sulbaktam	β-Laktamaz inhibitörü	42	(33.33)
Amoksisilin+KlavulonikAsit	“	25	(19.84)
İmipenem	Karbapenem	0	(0.00)
Sefazolin	Sefalosporin	19	(15.07)
Sefoksitin	“	3	(2.38)
Seftriakson	“	5	(3.96)
Sefotaksim	“	4	(3.17)
Sefaperozon+sulbaktam	“	3	(2.38)
Seftazidim	“	5	(3.96)

E. coli suşlarında en yüksek antibiyotik dirençliliği β-laktamaz inhibitörü grubuna [SAM (% 33.33) ve AMC (% 19.84)] karşı gelişmiş olduğu belirlenirken, karbapenem grubuna (IPM) karşı direnç gelişimine hiç bir suшта rastlanamadı.

5.SONUÇLAR

1-Çalışmamızda; toplam 2863 idrar örneğinin 282'inde(% 9.85) infeksiyon etkeni olduğu belirlenen mikroorganizma izole edildi.

2-İdrar kültürlerinden en sık izole edilen bakteri *E.coli* (%44.68) olup, bunu *Staphylococcus* (%19.85), *Enterobacter* (%11.28), *Klebsiella* (%9.56) ve *Pseudomonas* (%7.09) cinslerine ait bakteriyel ajanların takip ettikleri gözlemlendi.

3-İdrar kültüründe gram negatif ve pozitif bakteri üremesi halinde nitrat redüktaz testinin duyarlılığı % 78.36, özgüllüğü % 95, lökosit esteraz testinin duyarlılığı % 93.45, özgüllüğü % 58.51, nitrat redüktaz ve lökosit esteraz testlerinin her ikisinin birlikte pozitifliği ise tanı için esas alındığında duyarlılık % 97.90,özgüllük % 45.03 olarak belirlendi. Her üç teste ki-kare testi uygulandığında sonuçlar anlamlı bulundu ($p<005$).

4-Çalışmamızda İYİ etkeni en sık olarak *E.coli* izolasyonuna 30-40 yaş arası kadınlarda rastlanırken (%26.50), erkeklerde en yüksek izolasyon 60-70 yaş grubundan (%27.90) elde edildi.

5- *E. coli* suşlarında MSHA aktivitesi negatifliğinin kadın hastalardan izole edilenlerde yüksek olduğu gözlemlendi.

6-*E.coli* suşlarından 24'ünde (%19.04) hemoliz aktivitesi belirlendi. Hemolitik *E.coli* suşlarından 19'unda (%15.07) hemaglutinasyon özelliğine rastlandı. 107 suшта (%84,92) ise hemaglutinasyon özelliği belirlenemedi.

7-Hemaglutinasyon yapan suşlardan 14'ünde (%11.11) MRHA ve 17'inde (%13.49) MSHA, 12 suшта (%9.52) da MRHA ve MSHA özelliğinin birlikte bulunduğu gözlemlendi.

8-İYİ etkeni *E.coli*'lerde; MR fimbriya taşınım oranı % 11.11, MS fimbriyaların taşınım oranı ise %13.49 olarak bulundu. Hem α -hemolizin oluşturan hem de MR fimbriya taşıyan suşların oranı % 4.16 olarak belirlendi.

9-*E.coli* suşlarından 12'inde MRHA ve MSHA birlikte olup, 11 suшта epitel hücrelerine bağlanma şeklinde çoğul virülans özelliği saptandı.

10-Antimikrobiyal maddelere karşı direnç en fazla SAM (%33.33) ve AMC'de (%19.84) belirlenmiş olup IPM'ye dirençli suşta rastlanamadı.

11-Yapılan antibiyotik testleri sonucunda hastane kaynaklı ve hastane dışı suşlar arasında dirençlilik açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

6. TARTIŞMA

Günümüzde teknolojik gelişmeler ve yeni keşfedilen antibiyotiklere rağmen üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) halen önemli bir sağlık problemidir. Üriner sistem infeksiyonlarından genellikle Gr(-) çomaklar sorumludur. En sık izole edilen bakteri türü *E.coli*'dir. Bunu, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus* cinsi bakteriler izlemektedir. Bizim çalışmamızda da *E.coli* birinci sırada olup bunu *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* cinsleri takip etti. Yapılan araştırmalarda da bu bakterilerin sorumlu olduğunu göstermiştir (Akbaş ve ark.,1994). Çeşitli araştırmalarda tüm ÜSİ'lerinde Gr(-) bakterilerin ilk sırayı aldıkları gösterilmiştir (Childs, 1995; Koneman et al. 1992). Çalışmamızın sonucunda izole edilen bakterilerde Gr(-) enterik bakteriler (%70.17), non-fermantatif bakteriler (% 8,49) olarak bulundu (Childs, 1995; Koneman et al., 1992).

ÜSİ kız çocuklarında erkek çocuklarından daha fazladır. Okul çağındaki kız çocuklarında %5, erkek çocuklarında ise %3 oranında görülür. Erişkin yaşta ÜSİ kadınlarda evlilik ve seksüel aktivite ile birlikte artar. Erişkin kadınlarda ÜSİ erkeklere oranla daha fazla olur. ÜSİ bir kadın hastalığı yapan faktör uretranın anatomik yapısıdır. Kadın uretrası kısa olup (4 cm) bakterilerin yoğun şekilde kolonize olduğu vulvaya çok yakındır. Bu nedenle bakterilerin mesaneye girişi kolay olur. Kız çocuklarında 10 yaşına kadar sık görülmesinin nedeni bunlarda trigonal yetmezlik varlığıdır. Puberteden

seksüel çağa kadar düşük olan insidans tekrar yükselmeye başlar (Childs, 1995).

Erkeklerde üretranın uzun (16 cm) ve perineal bulaşmanın daha az oluşu assendan yayılımı güçleştirmektedir. Ayrıca erişkin erkeklerde prostat antibakteriyel faktör etkinliği de koruyucu özellik göstermektedir. Ancak 50 yaş üzerinde insidans artmaktadır (Nicole, 1992; Childs, 1995). Çalışmamızdaki bulgular da literatürlerle paralellik göstermektedir. Kadınlarda en fazla 30-40 (%26.50) yaş grubunda görülmüş olup, bunu 0-10 (%24.09) yaş grubu izlemektedir. Erkeklerde ise 60-70 (%27.90) ve 0-10 (%23.25) yaş grupları arasında görülmektedir.

İdrarda dip stikle nitrat testi, bakteriüri varlığında idrardaki nitratın nitrite dönüşmesi ile pozitif sonuç verir. *Enterobacteriaceae* ailesinden pek çok bakteri nitratdan nitrit oluşturabilir. Ancak bu özelliği göstermeyen bakteriler de (Örneğin *Enterococcus*'lar) bulunmaktadır (Flanagan et al., 1989). Flanagan ve arkadaşları(1989) tarafından semptomatik bir grupta yapılan çalışmada nitrat testinin duyarlılığı %89.3, özgüllüğü %79.0 olduğu bildirilmiştir (Flanagan et al., 1989). Çalışmamızda testin duyarlılığı %78.36 özgüllüğü %95 olarak belirlendi.

İdrardaki esterazın tek kaynağı granülositler olduğundan, onun gösterge kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir. İdrarda nitrat testi nasıl ki bakteriye ait bir özelliğin simgesiye, lökosit esteraz testi de konakçıya ait reaksiyonun simgesidir. Flanagan ve arkadaşları bu testin duyarlılık ve özgüllük oranlarını sırasıyla %68 ve %99 olarak bulmuşlar

(Flanagan et al.,1989). Çalışmamızda testin duyarlılığı %93.45 , özgüllüğü %58.51 olarak belirlendi.

Nitrat redüktaz ve lökosit esteraz testlerinin her ikisinin de birlikte pozitifliği tanı için esas alınırsa özgüllük oranı oldukça düşük (duyarlılık %97.90, özgüllük %45.03) kalmıştır. Sonuçlar ki-kare testine göre değerlendirilmiş olup her üç testte de anlamlı bulundu($p<0,05$).Flanagan ve arkadaşları aynı durum için özgüllüğü %96.1, duyarlılığı %45.04 olarak bulmuşlardır.

Ucuz, basit ve çabuk sonuç veren dip stiklerin klinik bulguların da uyumu halinde idrar yolu infeksiyonu için karar vermede yararlı olacağı; bunun aynı zamanda ikinci basamak laboratuvar hizmet ve masraf yükünü azaltabileceği düşünülmüştür.

İYİ'lerinde etken olan *E.coli* suşlarında çeşitli virülans faktörleri belirlenmiştir. Bunlardan en ilginç olanlar; fimbriyal adhesinler ve α -hemolizindir. Genelde birçok bakteri infeksiyonu patojenik mikroorganizmaların konak epitelyel yüzeylerine yapışmasıyla başlatılır. Bakterilerin konak epitel hücre yüzeyine yapışarak kolonize olması, infeksiyon hastalıklarının patogeneğinde ilk adım olarak kabul edilmektedir. Bakterilerin epitel hücre yüzeyine yapışmasını saptamak güç olduğu için, bu amaçla mikrobiyolojide daha çok hemaglutinasyon yöntemi kullanılmakta, hemaglutinasyon yöntemiyle bakterilerin epitel hücre yüzeylerine yapışarak kolonizasyon oluşturma özelliğinin bir indikatörü olarak yorumlanmaktadır. Hemaglutinasyon tetkikleri bakteriyel yapışmanın değerlendirilmesi için uygun bir yöntem olduğu önerilmektedir. Bak-

teriyel pililerin bakteriyel yapışmaya olduğu kadar he-
maglütinasyona da aracılık ettiği düşünülmektedir (Schaffer
et al., 1979; Gander et al.,1985).

E. coli fimbriyaları, yapışmaları mannoz tarafından ön-
lenen MS (tip 1) ve yapışmaları mannoz tarafından önleneme-
yen MR fimbriyaları olarak iki gruba ayrılırlar (Duguid and
Anderson,1969;Vaisanen et al.,1981; Çakır ve ark., 1987).

Çalışmamızdaki 126 *E.coli* suşunun 14'ünün (%11,11)
MRHA aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. MRHA yapma-
ları büyük olasılıkla P fimbriyaya sahip olduklarını göster-
mektedir.Ayrıca bazı kişilerin ve özellikle kadınların daha
sık üriner sistem infeksiyonu geçirmesi, diğer bazı kişilerin
ise bu infeksiyona yakalanmasının nedeni henüz tam açıklığa
kavuşmamışsa da, idrar yolu infeksiyonuna yatkın kadınların
epitel hücrelerinde P fimbriya reseptörlerinin daha fazla
bulunduğu saptanmıştır (Lomberg et al.,1983; Sandberg et
al.,1988).

P fimbriya idrar yolu infeksiyonlarının, özellikle piye-
lonefrit olgularının patogenezinde önemlidir; çünkü üroepitel
hücrelere yapışarak, idrarın akışına karşı bakteriyi dirençli
kılar ve bakterinin Gal-Gal (globozid) spesifik reseptörleri
taşıyan böbrek hücrelerine tutunarak kolonizasyonuna ve so-
nunda inflamasyona neden olur. Ayrıca tip 1 fimbriya taşıyan
suşların insan idrar yolu epitel hücrelerine zayıf olarak ya-
pıştığı oysa MR fimbriyaya sahip olan suşların daha güçlü
olarak bağlandığı bildirilmiştir (Gander et al. 1985).

Çeşitli araştırmalarda idrar yolundan izole edilen *E.coli* suşlarından %18-84'ünün MR fimbriya taşıdığı bildirilmektedir (Gander et al.,1985). Çalışmamızda incelenen UPEC suşlarında MR fimbriya taşınım oranı (%11.11) olarak bulunmuştur. MS fimbriya taşınım oranları ise UPEC suşlarında (%13.49) olarak saptanmıştır. Literatürde belirtildiği gibi İYİ'ında MR fimbriyaların MS fimbriyalara oranla daha büyük önem taşıdığını göstermektedir. Bu sonuç, MS fimbriyanın idrarda bulunan Tamm-Horsfall proteinine bağlanarak bakterilerin idrarla dışarı atılması ve bu nedenle MS fimbralı suşların daha az oranda İYİ oluşturduğu teorisini de desteklemektedir. Ancak orta yaşın üstündeki kişilerin idrarında bu proteinin azaldığı ve yaşlılıkta MS fimbriyalı suşların da İYİ'ına neden olduğu bildirilmektedir (Sobel and Kaye 1985).

Hemolitik *E.coli* suşları, yaşamlarını sürdürmek için (üremek için) hemolizin sentezleyerek eritrositleri parçalamakta ve bu surette demir gereksinimi hem ve hemoglobinden sağlamaktadır. Ayrıca hemolizinlerin, polimorf nüveli lökositler, monositler ve fibroblastlar üzerine toksik etkili olduğu gösterilmiştir (Köksal ve arkadaşları 1990; Tunçkanat 1994).

E.coli suşlarında en az iki değişik hemolizin (α ve β) saptanmıştır. α - hemolizin hücreye bağlı olmayan, suda eriyebilen, tripsine duyarlı bir ekzotoksindir (Köksal ve Zark.,1990; Tunçkanat, 1994).

β -hemolizin ise hücreye bağlı bir toksindir. β -hemolizinin klinik önemi ve bulunuş sıklığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır; ancak β -hemolizinin aktivitesi çeşitli yöntemlerle inhibe edildiğinde nükleik asitlerin ve proteinlerin

sentezinin inhibe olduğu saptanmıştır, bu nedenle β -hemolizinin bakterinin metabolik aktivitesi için gereken bir madde olduğu sonucuna varılmıştır (Köksal ve ark., 1990; Tunçkanat, 1994).

Çalışmamızda *E.coli*'lerin α -hemolizin oluşumu incelenmiştir. Buna göre 126 *E.coli*'nin 24'ü hemoliz (%19,04) oluşturmuştur.UPEC suşlarının yüksek oranda hemolitik olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Israele ve ark. (1987) İYİ izolatlarında % 37 oranında saptamışlardır.

Hemolitik UPEC suşların genellikle MRHA verdiği bildirilmektedir (Evans et al.,1981). Bazı araştırmacılar *E.coli* suşlarında bakteriyel adhesinlerin başlıca virlans faktörü olduğunu savunurken (Sobel and Kaye, 1985) başka bir grup ise α -hemolizinin, İYİ'ların patogenizinde daha önemli olduğunu iddia etmektedirler (Smith ,1963).

Farelerde P fimbriya ve α -hemolizine sahip suşlarla geliştirilen assendan infeksiyonlar incelendiğinde bakterilerin mesane ve böbrekte kolonize olduğu ve deney hayvanlarının 2/3'sinin öldüğü belirlenmiştir. Buna karşılık sadece P fimbriya taşıyan suşlarla geliştirilen infeksiyonlarda kolonizasyon meydana gelmiş, ancak böbrek hasarı ve ölüm görülmemiştir. Her iki virlans faktörünü de taşımayan suşların farelerde kolonize olmadığı bildirilmiştir (Smith, 1963).

Bu bulgular, hemolizinlerin böbrek hasarında önemli rol oynadığını, P fimbriya ve α -hemolizin oluşturan *E.coli* suşlarında fimbriyalar bakterilerin kolonizasyonunu sağlarken, he-

molizinin de doku hassasiyetine neden olduğunu ve bu yolla her iki virülans faktörünün birbirinin etkisini güçlendirdiğini bildirmişlerdir (Salyers and Whitt, 1994).

Vaisanen ve ark. (1981) inceledikleri UPEC suşlarından %67,'sinin hem hemolizin ürettiğini hem de insan O grubu eritrositlerini aglütine ettiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda incelenen 126 UPEC suşundan 13'ünün (%10.31) hem hemolitik olduğu, hem de MR fimbriya taşıdığı belirlenmiştir.

Bir infeksiyonun gelişmesi üç faktör tarafından belirlenir. Bunlar 1-inokülüm miktarı 2-bakterinin virülansı 3-konağın savunma mekanizmasıdır. Bunlar aynı zamanda İYİ'nin lokalizasyonu da belirler. Üriner sistemde konağın savunmasının baskılanmasına neden olan yapısal ya da işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda virülansı düşük bir bakterinin çok küçük miktarı bile ciddi bir infeksiyon oluşmasına neden olabilirken, altta yatan major bir anomalinin bulunmadığı, konağın savunma mekanizmasının yeterli olduğu durumlarda esas rolü inokülüm miktarının ve bakteriyel virülans faktörlerinin oynadığı bildirilmektedir (Tunçkanat, 1993; Tunçkanat, 1994) .

E.coli suşlarının α -hemolizin aktivitesine sahip olduğunu ve α -hemolizin ve MR fimbriya'nın birlikte bulunması her iki virülans faktörünün birbirinin etkisini güçlendirdiğini birçok araştırmacı bildirmiştir(Sandberg et al.,1988; Rota ve ark., 1990; Schoolnik, 1990; Schaeffer et al., 1981).

Bizim çalışmamızda da çoklu virülans faktörü %8.73 oranında bulunmuştur.

Günümüzde üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı invitro dirençlilikleri de araştırılmıştır. Bunlar içersinde gitikçe artan oranları nedeniyle bir β -laktamaz inhibitörü olan SAM'ın dirençlilik oranı artmakta ve ÜSİ'nin tedavisinde yeterli etki gösterememektedir (Kılıç ve Karahan,1981).Çalışmamızda bu sonuçla paralellik göstermektedir. SAM'a karşı %33.33 oranında direnç gelişimi saptanmıştır.

Sefalosporin grubu antibakteriyeller de İYİ tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.Ancak gittikçe artan dirençlilik oranları 1.kuşak sefalosporinlerin bu infeksiyonlardaki kullanım alanını kısıtlamaktadır(Kılıç ve Karahan,1991). Nitekim bizim çalışmamızda da KZ'ye karşı direnç %15.07 olarak bulunmuş 3.kuşak sefalosporinler içersinde ise en fazla direnç seftadizim(% 3.96) ve seftriaksona(%3.96) rastlanmıştır.

Buna karşılık bir karbapenem grubu antimikrobiyal ajan olan IPM' e direnç gelişimi saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

- Abrutyn, E., Kaye, D., (1987); Asymptomatic bacteriuria in elderly persons: Treat or do not treat. *Ann Intern Med*, 106:764-769.
- Akbaş, E., Levent, B., Dalkılıç, İ., Güvener, E., (1994); Üriner sistem örneklerinde hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı M.O'ların Dağılımı. *Klinik Dergisi*, 7:32-34.
- Baron, E.J., Finegold, S.M., (1990); *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. St. Louis, The CV Mosby Company, 253: 262.
- Bilgehan, H., (1994); Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları. 9. Baskı, İzmir, Şafak Matbaacılık, 4.
- Çakır, N., Bahar, H., Şaşmaz, E., Karamızrak, T., Okuyan, M., (1987); Üropatojen *E. coli* kökenlerinin hidrofobik özellikleri ve bunun hemaglutinasyon ve *Candida* aglutinasyonu ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 16:74.
- Caprioli, A., Luzzi, I., (1992); Hemolytic-Uremic Syndrome and cytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in Italy. *J Infect Dis*, 166:154-158.
- Caprioli, A., Luzzi, I., (1993); Community wide outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome associated with non-O:157 verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 169:208-211.
- Cavalieri, S.J., Bohach, G.A., Snyder, A.S., (1984); *Escherichia coli* α -hemolysin: Characteristic and probable role in pathogenicity. *Microbiol Rev*, 48:326.
- Childs, S., (1995); Current diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Urology*, 40:295.

- Chinyu Su, M.D., Lawrence, J., Brand, M.D., (1995);
Escherichia coli O:157 H:7 infections in humans. Ann Intern Med, 123:698-714.
- Coşar, G., (1988); Bakteri fimbriyaları. İnfeksiyon Dergisi, 2:429.
- De Graf, F.K., Mooi, F.R., (1986); The fimbrial adhesins of *Escherichia coli*. Adv Microbiol Physiol 28:65-143.
- De Ree, Y.M., Schwillens, P., Vaden Bosch, J.F., (1986); Monoclonal antibodies for serotyping the fimbriae of uropathogenic *E. coli*. J Clin Microbiol, 24:121.
- Duguid, J.P., Anderson, E.S., (1969); Terminology of bacterial fimbriae, or pili and their types. Nature, 215:89.
- Duguid, J.P., Gillies, R.R., (1957); Fimbriae and adhesive properties in dysantery bacilli. J Pathol Bacteriol, 74:397.
- Evans, J.D., Evans, D.G., Hohne, C., Noble, M.A., Haldone, E.V., Li or, H., Young, L.S., (1981); -Hemolysin and K antigens in relation to Serotype and hemagglutination type of *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections. J Clin Microbiol, 13:171-174.
- Ewing, W.H., (1996); : Edwards in Ewing's Identification of *Enterobacteriaceae*. (fourth ed), New York, 93.
- Farmer, J.J., Kelly, M. T., (1991); *Enterobacteriaceae* . Manual of clinical microbiology (5 th ed), Balows, A., Hausler W.J., Herrman K.L., Isenberg H.D., Shadomy, H.J., (eds), ASM Press, Washington DC, 360.
- Flanagan, P.G., Rooney, P.G., Davies, E.A., Staut, R.W., (1989); Evaluation of four screening tests for bacteriuria in elderly people. Lancet, 8642: 1117.-1120
- Foxman, B., Zhang, L., Palin, K., Tallman, P., Marrs, C.F. (1995); Bacterial virulence characteristics of

- Escherichia coli* isolated from first-time urinary tract infection. *J Infect Dis*, 171:1514-1521.
- Gander, R.M., Thomas, V.L., Forland, M., (1885); Mannose-resistant hemagglutination and P receptor recognition of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from adult patients. *J Infect Dis*, 151:508.
- Greatores, J.S., Thorne, G.M., (1994); Humoral immune responses to shiga-like toxins and *Escherichia coli* O:157 lipopolysaccharide in Hemolytic-Uremic Syndrome patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol*, 32:1172-1178.
- Holmes, B., Gross, R.J., (1990); Coliform bacteria; various other members of the *Enterobacteriaceae* appeared in Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Parker MT, Collier LH, Duerden BL(eds), London Melbourne Auckland, (eight ed), 416.
- Holt, J.G., Krieg, N.R., Sneath, P.H., Staley, J.T., Williams, S.T., (1990); Facultatively anaerobic gram negative rods appeared in. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, Baltimore, Maryland USA (9th ed), 179-225.
- Howard, J.B., Wlaas, J., Rubin, J.S., Wiessfeld, S.A., Tilton, C.R., (1987); Clinical and Pathogenic Microbiology. Toronto, CV Mosby Company, 138:227-228.
- Israele, V., Darabi, A., Mc Cracken, G., (1987); The role of bacterial virulence factors and Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of *E. coli* urinary tract infection in infant. *Am J Dis Child*, 141: 1230.
- Jacobsen, S. H., Kallenius, G., Lins, L.E., Svenson S.B., (1986); P fimbriae receptors in patients with chronic pyelonephritis. *J Urol* 139:900-904.

- Johnson, J.R. (1991); Urinary tract infection in women. :Diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 111:906-908.
- Joklik, W.K., Willett, H.P., Amos, D.B., Wilfert, G.M., (1988); *Zinsser Microbiology*. (19.ed), Connecticut, - Appleton and Lange, 464.
- Kallenius, G., Svenson, S.B., Mollby, R., Cedergren, B., Hultberg, H., Winberg, J., (1981); Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *Lancet*, :604-606
- Kallenius, G., Winberg, J., (1978); Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary-tract infections. *Lancet*, 540-543.
- Kaye, D., Gill, F.A., Hook, E.W., (1967); Factors influencing host resistance to *Salmonella* infections: the effects of hemolysis and erythrophagocytosis. *Ann J Med Sci* , 254: 205-207
- Keane, W.F., Welch, R., Gekker, G., Peterson, P.K., (1980); Mechanism of *E. coli* α -hemolysin induced injury to isolated renal tubular cell. *Am J Pathol*, 126: 350-359
- Kisielius P.V., Schwan, W.R., Amundsen, S.K., Duncan, J.L., Schaeffer A.J., (1989) ; In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type 1 and pili in the urine of adults with acute urinary tract infections. *Infect Immun*, 57:1656-1662.
- Köksal, I., Mocan, H., Berkman, E., Saltoğlu, N., (1990); Üri-ner sistem infeksiyonu olan çocukların idrarlarından izole edilen *Escherichia* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiol Bült* , 24: 241-242.
- Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreekenberger, P.C., Winn, W.C., (1992); *Diagnostic Microbiology*. 4th edition , Philadelphia, JB Lippicott Co, 105.

- Kovarik, J.M., Hoepelman, I.M., Verhoef, J., (1989); Influence of fluoroquinolones on expression and function of P fimbriae in uropathogenic *E.coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 33:684-688.
- Kılıç, H., Karahan, M., (1991); İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Gr (-) bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül*, 21:29-34
- Lichodziejewska, M., Topley, N., Steadman, R., Mackenzie, K.V., Williams, J.D., (1989); Variable expression of P fimriae in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Lancet*, 1414-1417.
- Lipsky, B.A., (1989); Urinary tract infections in men. epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*, 110:138-143
- Lomberg, H., Hanson, L.A., Jacobson, B., Jodal, U., Leffler, H., Svanborg Eden, C., (1983); Corelaion of P blood group, vesicouretral reflux and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N Engl J Med*, 308: 1189-1192.
- Lomberg, H., Jodal, U., Svanbog- Eden, C., (1981); PI blood group and urinary tract infection. *Lancet*, 1:551-553.
- Lomberg, H., Hellström, K., Jodal, U., Orskov, L., Svanbog- Eden, C. (1989); Properties of *Escherichia coli* in patients with renal scarring. *J Infect Dis*, 159:579-581.
- Lupski, J.M., Feign, R.D., (1988); Molecular evolution of pathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 157:1120-1123.
- Quadri, F., Haque, A., Faruque, S.M., Bettelheim, K.A., Robins-Browne, R., Albert, J.M., (1994); Hemagglutinating properties of enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*, 32:510-514.

- Mariani-Kurkdjan, P., Denamur, E., (1993); Identification of clone of *Escherichia coli* O:103 H:2 as a potential agent of Hemolytic-Uremic Syndrome in France. J Clin Microbiol, 31:296-301.
- Mulholland, S.G., Mooreville, M., Parson, C.L., (1984); Urinary tract infections and P blood group antigens. Urology, 24:232.
- Murray, P.R., Smith, T.B., Mc Kinney, T.C., (1987); Clinical evaluation of three urine screening tests. J Clin Microbiol, 25: 4467-4469
- Neidhard F.C.,(1987); Chemical composition of *Escherichia coli*. *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* cellular and molecular biology. ASM, Neidhard, F.C., Ingraham, J.L., Low, B.L., Magasanik, B., Schaecter, M., Umberger, H.E.,(eds), Washington DC,USA, (first ed) ,1:3-19.
- Nicolle, L.E., (1992); Urinary tract infection in the elderly, how to treat and when? Infection, 20 (supple4): 261-264
- Ofek, I., Mirelman, D., Sharon, N., (1977); Adherence of *E. coli* to human mucosa cells mediated by mannose receptors. Nature, 265:623-626
- Öktem, Z., (1967); Tıbbi Bakteriyoloji.II. cilt 3. Baskı, İstanbul, Menteş Matbaası, 188.
- Pfaller, M.A., Koontz, F.M.,(1989); Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite tests for the detection of bacteriuria. J Clin Microbiol, 21:840-843
- Roberts, R.B., Abelson, D.B., Bolton, E.T., Britten, R.J., (1955); Studies of biosynthesis in *Escherichia coli*.Carnegie Inst Wash Publ, 607:1521-1526
- Rota, S.,Kuştımur, S.,Türet, S.,Gülsayın, C.,(1990);İdrar yolu infeksiyonu yapan *E.coli*'lerin Mannoze Sensitif (MS) ve

- Mannoz-Rezistan (MR) adhezineri bakımından incelenmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, 4(4):563-570.
- Salyers, A.A., Whitt, D.D., (1994); *Bacterial Pathogenesis. A Molecular Approach*, Washington DC, ASM press, 205.
- Sandberg, T., Kaijser, B., Lidin-Janson, G., Lincoln, K., Orskov, I., Stokland, E., Svanborg-Eden, C., (1988); Virulence of *Escherichia coli* in relation to host factors in women with symptomatic urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 25:1471-1473.
- Schaeffer, A.J., Amundsen, S.R., Schimid, L.M., (1979); Adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun*, 24:753-759
- Schaeffer, A.J., Jones, J.M., Dunn, J.K., (1981); Association of in vitro *E. coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*, 304:1062-1069.
- Schumann, G.B., Schweitzer, S.C., (1991); Examination of Urine In ,*Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Henry, J.B., (ed), New York, WB Saunders Comp, 416-418.
- Schoolnik, G.K., (1989); How *E:coli* infects the urinary tract. *N Engl J Med*, 320:804-810.
- Schoolnik, G.K., (1990); The role of bacterial adherence in urinary tract infections. *New antibacterial strategies*. Neu, H.C., (ed), London, Churchill Livingstone 111.
- Siitonen, A., (1992); *Escherichia coli* in fecal flora of healthy adults: Serotypes, P and typ 1C fimbriae, non-P mannose-resistant adhesins, and hemolytic activity. *J Infect Dis*, 166:1058-1065.
- Smith, H.W., (1963); The hemolysins of *Escherichia coli*. *J Pathol Bacteriol* 85:197-199.

- Sobel, J.D., Kaye,D.,(1985);Reduced uromucoid excretion in the elderly.J Infect Dis 152:653-655.
- Stamm,W.,Hooton,J.R.,(1989);Urinary tract infections:From pathogenesis to treatment.J infect Dis,159:400-406
- Stroom, B.L., Collins, M., West, S.L., Kreisberg, I., Weller, S., (1987); Sexual activity contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. Ann Intern Med, 107:816-818.
- Svanborg -Eden,C., Hanson,L.A., Jodal,U., Lindberg,U., Sohl-Akerlund,A.(1976);
Variable adherence to normal human urinary tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary tract infections .Lancet,490-492.
- Tunçkanat, F.,(1994); Üriner sistem infeksiyonu patogenezinde konakçı savunma mekanizmalarının rolü.Klimik Dergisi. 7:24-27.
- Tunçkanat,F.,(1993);Üriner sistem infeksiyonu patogenezinde bakteriyal virülans faktörleri,Kimik Dergisi, 6: 3-5.
- Vaissanen, V., Elo. J., Tallgren, L.G.,(1981); Mannose-resistant hemagglutination and P antigen recognition are characteristic of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. Lancet, 1366-1369.
- Vaissanen,V.,Korhonen,T.K.,Jokinen,M.,Gahmberg,C.G.,Ehnholm,C(1982);Blood group M specific haemagglutinin in pyelonephritogenic *Escherichia coli* Lancet,:1192.
- Virkola,R.,Westerlund,B.,Holthöfer,H.,Parkkinen,J.,Kekomaki ,M.,Korhonen,T.K. (1988);-Binding characteristic of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder.Infect Immun,56:2615-2622.

- Vosbeck, K., Bohn, J., Huber, U., (1980); Adhesiveness, hemagglutination and piliation of *Escherichia coli* grown in sub-MIC concentrations of antibiotics. *Experientia*, 36:494.
- Westerlund, B., Siitonen A., Elo, J., Williams P.H., Korhonen, T.K, Makela, P.H., (1988); Properties of *Escherichia coli* isolated infections in boys. *J Clin Microbiol*, 158: 996-1002.
- Wilkie, M.E., Almond, M.K., Marsh, F.P., (1992); Diagnosis and management of urinary tract infections in adults. *BMJ*, 305: 1137.-1137
- Wold, A.E., Caugant, D.A., Lidin-Janson, G., De Man, P., Svanborg, -Eden C., (1991); Resident colonic *Escherichia coli* strains frequently display uropathogenic characteristics. *J Infect Dis*, 165: 46-52.
- Yoh, M., Narita, I., Honda, T., Miwatani, T., Nishibuchi, M., (1991); Comparison of preservation methods for enterotoxigenic *Escherichia coli* producing heat-labile enterotoxin. *J Clin Microbiol*, 29:2326-2328.

ÖZGEÇMİŞ:

1971 Trabzon'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı. Lise öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 1988 yılında girdiği Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1992 yılında Biyolog olarak mezun oldu. Ekim-1992-Temmuz 1994 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrencisi olarak bulunmuş olup, 1994 Ekim ayından bu yana Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak Yüksek Lisans öğrenimine devam etmektedir.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**