

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İDRAR YOLU İNFEKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA
ESCHERICHIA COLI İZOLASYON SIKLIĞI, ANTİBİYOTİK
DİRENCİ VE ÇEŞİTLİ VİRULANS FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

123957

(UZMANLIK TEZİ)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DR. NEŞE URDOĞAN İNAN


İSTANBUL – 2002

123957



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fon'unca desteklenmiştir.

Proje No:T-1065/19022001

Uzmanlık eğitimim süresince sıcak ilgisini ve her konuda desteğini gördüğüm değerli hocam Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Emel Bozkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarımız Sayın Prof. Dr. Özdem Anđ'a ve Sayın Prof.Dr. Kurtuluř Töreci'ye çok teşekkür ederim.

Tez konumun belirlenmesinde ve yürütölmesinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık sürem boyunca özel ilgisini ve desteğini her an yanımda hissettiğim, hertürlü sorunumu yardımları ile en kısa sürede çözüme ulaştıran, en sıkıntılı anlarımda bile gülerüüzü, sıcak ilgisi sayesinde herşeye yeniden başlama ve çalışma isteğı uyandıran ve fikirleri ile her zaman yol gösteren değerli hocam Sayın Prof.Dr.Nezahat Gürlere çok teşekkür ederim.

Tez çalışma sürem boyunca her ihtiyaç duyduğumda yardım ve yakınlıklarını gördüğüm, her konuda yol gösteren Sayın Doç.Dr. Özden Büyükbaba Boral'a, Sayın Prof.Dr. Betigöl Öngen'e ve Sayın Prof.Dr. Çiğdem Bal'a öğrettikleri herşey için teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Rahmiye Berkiten, Sayın Prof. Dr. Ergene Büget, Sayın Prof. Dr. Selim Badur, Sayın Prof. Dr. şengöl Derbentli, Sayın Prof. Dr. Bülent Gürlere, Sayın Prof. Dr. Mine Anđ Küçüker, Sayın Prof. Dr. Yıldız Yeğenoğlu, Sayın Prof. Dr. Gülden Yılmaz, Sayın Prof. Dr. Ali Ağaçfıdan, Sayın Prof. Dr. Salih Türkoğlu, Sayın Doç. Dr. M. Derya Aydın, Sayın Doç. Dr. Ali Öner, Sayın Doç. Dr. Meltem Uzun, Sayın Doç. Dr. Zayre Erturan'a teşekkür ederim.

Değerli yardımlarını esirgemeyen Dr. Yaşar Nakipoğlu, Msc. Tolga Öğüt, Msc. Gökhan Şengür ve tüm Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD çalışanlarına çok teşekkür ediyorum.

Yaşamım boyunca hertürlü desteği esirgemeyen, her zaman hayallarime benim kadar inanıp onların gerçekleşmesi için beni teşvik eden, sevgili aileme; hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, en değerli varlığım canım ablam Selda Urdoğan Özev'e; sabrı ve desteği için sevgili eşime teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

SAYFA

İİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	24
İARTIŞMA	33
ÖZET	52
ÇAYNAKLAR	53

GİRİŞ

İdrar yolları infeksiyonu (İYİ) çocuklarda en sık görülen genitoüriner sistem hastalığıdır. Çocukluk çağında, solunum sistemi infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (82).

İYİ'leri tüm dünyada önemli bir morbitide kaynağı olmaya devam etmekte olup çocuklarda hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği sık gelişen komplikasyonlardır. Antibiyotik kullanımı öncesi piyelonefrit nedeni ile küçük çocuklarda akut mortalite oranı oldukça yüksekti. Antibiyotik kullanımı sonrası mortalite oranı hızla düşmekle beraber, akut mortalite ve ciddi böbrek hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde hala yaygın olarak görülmektedir (130).

İYİ'de en sık karşılaşılan etkenler kolon bakterileridir. Kız çocuklarında infeksiyon etkeni %75-90 Escherichia coli 'dir. Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia insleri, stafilokoklar, enterokoklar ve diğer bakteriler de infeksiyon etkeni olurlar. Erkek çocuklarda Proteus izolasyonu kızlara oranla daha sıktır (%30) (10, 76, 117).

Yenidoğan döneminde İYİ saptanması anatomik ve fonksiyonel anomalilerin östergesi olabileceğinden önemlidir. İYİ'lu çocuklarda %0-4 oranında obstrüktif anomaliler ulunabilir. İlk kez İYİ geçiren çocuklarda yapılan inceleme sonucu %8-40 oranında ezikoüretal reflü saptanmıştır (76).

Özellikle çocuk hastalarda çok sık rekürrens ve reinfeksiyonların görülmesi böbrek etmezliği gibi komplikasyonların gelişimi, İYİ tanı ve tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek lması, bilinçsiz gelişigüzel ve düzensiz ilaç kullanımı nedeni ile antibiyotiklere karşı hızla elişen direnç sorunu, İYİ'lerinin tanı ve tedavisinin önemini bir kez daha ortaya

koymaktadır. Bu yüzden İYİ tedavisinde mutlaka, antibiyotiklere direnç durumu saptanmalı, tedavi için doğru antibiyotikler seçilmelidir.

Çalışmamızda İYİ'lerinde *Escherichia coli* izolasyon sıklığının tespiti, antibiyotik direncinin saptanması, hemoliz, serum direnci, hemagglütinasyon gibi çeşitli virulans faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

İYİ genel olarak üriner sistemin her tipte infeksiyonu için kullanılır. İYİ patogeneğine göre (örn: obstrüksiyon), lokalizasyona göre (örn: üretrit, sistit) veya tedaviye göre (örn: ilk enfeksiyon, reinfeksiyon, relaps, rekürrent enfeksiyon) sınıflandırılabilceğı gibi genel olarak üst ve alt İYİ olarak tanımlanması klinik prezentasyon, patofizyoloji ve tedavi için yararlıdır. Yİ semptomatik ve asemptomatik veya basit ve komplike (altta yatan anatomik veya fonksiyonel anomali mevcuttur) olarak da sınıflandırılır (103, 130).

Kız çocuklarının yaklaşık %3-8 ile erkek çocuklarının %1-2'si çocukluk çağı boyunca Yİ'nu geçirmektedir (10, 76, 130, 123).

Yenidoğan bebeklerde İYİ'nu görülme insidansı %0.1 ile %1 arasındadır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu oran %10'a kadar çıkabilir. Yenidoğan erkek çocuklarında Yİ'ları sadece bu dönemde kızlardan daha sık görülür (%1). Kız çocuklarında ilk tanı ortalama 3 yaşıdır ki bu da tuvalet eğitimiyle aynı zamana rastlar. Erkek çocuklar ise ünnetsizlerde daha sık olmak üzere İYİ'lerin çoğunu hayatlarının ilk yılında geçirirler (10, 2, 123).

Asemptomatik bakteriüri saptanan hastaların %50'si daha önce semptomatik İYİ geçirmiştir (123).

İYİ sıklığı yaşa göre değişir. Hayatın ilk yılında erkek/kız oranı 2.8/5.4 iken 1-2 aşından sonra bu oran 1/10 olur. Yani okul öncesi ve okul çağı kız çocuklarında (%1.2) Yİ'leri erkeklerden (%0.03) çok daha sık görülür.

Normal üriner sistem sterildir. İYİ genellikle kolon bakterileri ile olur. Kızlarda enfeksiyon etkeni %75-90 E.coli'dir. Bunu Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter,

Proteus, Staphylococcus saprophyticus ve diğer bakteriler izler (76, 83).

E.coli İYİ'nin en sık etkeni olmakla birlikte basit üretritten semptomatik sistit, piyelonefrit hatta sepsise kadar uzanan çok çeşitli klinik tablolara neden olur (31). Piyelonefritik izolatlar belli serotiplere aittir ve serumun bakterisidal etkisine dirençlidirler, endoepitel hücrelere tutunurlar, hemolizin üretirler.

Konakta İYİ gelişimi için risk faktörleri; dişi olmak, sünnetsiz erkek, vezikoüreteral reflü, tuvalet eğitimi, idrar yapma bozuklukları, kabızlık, obstrüktif üropati, üretral kateter, ırtkadan öne doğru silme, anatomik bozukluklar (örn; labial adezyon) sayılabilir (10).

Üriner sistemin yapısal özellikleri İYİ prognozunda büyük önem taşır. Her İYİ'de basit ve komplike ayrımı yapılmalıdır. Komplike İYİ olgularında predispozan faktörler ortadan kaldırılmadan tedavide başarı sağlanamaz.

Komplike İYİ için predispozan faktörler ;

- a) Obstrüksiyon (malformasyon, taş, aberran damar, periüretral fibroz, arka üretral valf, vezikoüreteral reflü),
- b) Fonksiyonel bozukluklar (nörojen mesane, Prune Belly Sendromu),
- c) Metabolik hastalıklar (hiperkalsüri, hipopotasemi, diyabet, hiperürisemi),
- d) Travma,
- e) Papiller nekroz, polikistik böbrek, orak hücreli anemi gibi böbrek yapısını bozan hastalıklar,
- f) İmmun sistemin baskılanmış olması, yeni antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımıdır.

Hemen hemen tüm İYİ'ler asendan infeksiyonlardır. Fekal floradan gelen bakteriler periüretral bölgede kolonize olurlar ve üretradan mesaneye ulaşırlar. Daha nadir olarak hematogen yolla da İYİ'ye neden olabilirler. Lenfatik yolla ve direk yayılım da (örn; vajina ve ağırsaklarda fistül varlığında) bildirilmiştir. Sünnetsiz erkek çocuklarında patojen bakteriler ünnet derisinin altındaki flora bakterilerinden kaynaklanır. Yenidoğanlarda İYİ genellikle doğumda ya da doğum sonrası kazanılır. Kızlarda üretranın kısa olması, periüretral bölgede bakteri kolonizasyonu saptanması nedeni ile İYİ daha sıktır (10, 18, 100, 115, 117).

Üriner sistemin doğal savunma mekanizmaları mevcuttur. Bunlar:

- 1) İdrarın antibakteriyel özelliği (düşük pH, yüksek ozmolarite, yüksek üre içermesi)
- 2) İdrar akımının mekanik etkisi
- 3) İdrar yolu mukozasının antibakteriyel özelliği
- 4) Fagositik hücre içermesi, idrar immün globulinleri (sIgA), idrardaki Tamm-Horsfall proteini ve diğer immün mekanizmalardır.

İYİ tanısı idrar kültüründe 10^5 cfu/ml saf bakteri üremesi ile konur (76).

İYİ başlıca üç grupta toplanır :

- 1) Piyelonefrit : Üst İYİ olarak adlandırılır. Böbrek, renal pelvis, üreter tutulmuştur. Karın ağrısı, yan ağrısı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, yenidoğan sarılığı ve nadir olarak ishale karakterizedir. Yenidoğan döneminde kilo kaybı, zayıf beslenme, irritabilite, nöbet gibi nonspesifik semptomlar sayılabilir.
- 2) Sistit : Alt İYİ olarak adlandırılır. Sık idrara gitme, idrar yaparken yanma, acilen tuvalete gitme hissi, suprapubik bölgede ağrı, idrar tutamama, düşük derecede ateş gibi belirtilerle karakterizedir. Böbreklerde hasara yol açmaz.
- 3) Asemptomatik bakteriüri: Enfeksiyonun hiçbir belirtisi yokken idrar kültürünün pozitif olmasıdır (10, 82, 100, 103, 130).

İYİ, infekte konakta sitokin yanıtının oluşmasına yol açar. IL-6 ve IL-8 sekresyonuna neden olur (83).

İlk enfeksiyon sonrası kız çocuklarının yaklaşık yarısı ilk bir yıl dörtte üçü ise ilk iki yıl içinde tekrar infekte olur. Renal skar ilk İYİ sonrası yaklaşık bir-iki yıl içinde %5-15 oranında gelişir. Yeni renal skar oluşumu her enfeksiyon atağında artar. Ciddi vezikoüretal reflü ve ilk nuayenede renal skar saptanması kötü prognozu gösterir. Akut piyelonefrit sonucu infekte olmuş idrar immünolojik ve inflamatuvar cevabı uyarır. Sonuçta renal hasar ve skar dokusu oluşabilir. Böbreklerde gelişim bozukluğu rekürrent piyelonefrit, glomerüler fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Kronik renal hasar ise arteriyel hipertansiyona ve renal yetmezliğe kadar gidebilir (10, 76, 100, 130).

ESCHERICHIA CİNSİ BAKTERİLER:

Escherichia coli, ilk kez 1884 yılında Teodor Escherich tarafından kolon florasının bir üyesi olarak tanımlanmıştır (130). Escherichia coli bağırsak florasının büyük bölümünü oluşturan gram negatif bakterilerdir. Spor oluşturmazlar. Escherichia coli suşlarının

tamamında metil kırmızısı deneyi pozitifdir. Voges-Proskauer testi olumsuzdur. Simons'un sitratlı besiyerinde üremezler. Bunlar, IMVIC testleri adını alırlar. E.coli için IMVIC testleri (++--)'dir (14, 31). Fenilalanin deaminaz ve jelatin hidrolizi testlerinde negatif reaksiyon verirler. Üreaz negatiftirler. Triptofandan indol yaparlar. H₂S oluşturmazlar. Potasyum siyanürlü besiyerinde üremezler (9, 19, 31). Escherichia cinsi içinde E. coli, E. fergusonii, E. hermannii, E. vulneris ve insanda enfeksiyona neden olmayan E. blattae türleri vardır (19,73).

E. coli yaklaşık olarak 2 – 4 µm boyunda ve 1.0 – 1.5 µm eninde, düz uçları yuvarlak çomakcık şeklinde bakterilerdir. Bazı kültürlerde, koka benzer küçük, kısa; bazı kültürlerde de normalden uzun ve hatta Y harfi şeklinde dallanan flamanlı şekiller bulunabilir. Genellikle, peritirik kirpikleri sayesinde hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaştır (14).

Fakültatif anaerob olup optimal üreme ısısı 37°C'dir. 15-45°C'de de üreyebilirler. Ortalama pH 7.2'de iyi ürerler. Besiyerinde, hafif kabarık, yuvarlak, düzgün, 1-2 mm. çapında, parlak, S tipi koloniler yaparlar. Bazı kökenlerin kolonileri hafif mukoid (M) koloniler şeklinde olup R kolonileri de oluşabilir. Jelatinde kolonileri küçük, saydam ve sonradan beyazdır. MacConkey besiyerinde düz, parlak, kabarık, pembe koloni oluşturur, CLED (Cistein Laktoz Elektrolit Deficient agar) ve XLD (Xylose Lysine Deoxicholate agar) besiyerinde sarı koloniler oluşturarak ürerler. Bazı kökenler, özellikle idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilenler, kanlı jelozda hemoliz yapabilirler (14, 19, 44).

E. coli suşları birçok şekeri, asit ve gaz meydana getirerek parçalarlar. Laktoza olan etkileri bu şekere etki etmeyen diğer bağırsak bakterilerinden özellikle Salmonella ve Shigella türlerinden ayıracı bir özelliktir. Glikoz, maltoz, mannitol, ksiloz, ramnoz, arabinoz, sorbitol, rehaloz, mannoz ve gliserolü asit ve gaz yaparak parçalarlar. Sukroz, salisin, dulsitol ve afinoz üzerine etkileri değişken olup adonitol, inozitol ve sellobiyozu nadiren fermente ederler (14, 73).

E. coli dış koşullara oldukça dirençli bir bakteridir. 60°C ısıda 30 dakika, 55°C'de 60 dakika, oda ısısında uzun süre canlı kalabilir. Soğuğa karşı dirençlidir ve dezenfektanlara karşı duyarlıdır.

E.coli benzilpenisilinlere karşı doğal dirençlidir. Bakterilerde direnç geçişi kromozom aracılı ya da plazmid aracılı olabilir. Kromozomal dirençte ya ilacın hedefinde ya da ilacın yakalanmasını denetleyen membran taşıma sistemini kodlayan gende mutasyon vardır. Direnç plazmidleri (R faktörleri) kromozom dışı, çembersel, çift iplikli DNA molekülleri olup antibiyotikleri yıkabilen ve membran taşıma sistemlerini değiştirebilen çeşitli enzimlere ait genleri taşırlar. Bakteriden bakteriye geçebilen bulaşıcı direnç plazmidlerini kazanması ile amoksisilin, tetrasiklin, aminoglikozid, florokinolon ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli hale gelirler (14, 17, 44).

Biyolojik önemi olan E. coli suşları başlıca üç grupta sınıflandırılabilir.

-) Normal flora suşları (Kommensal suşlar)
-) Bağırsak patojeni suşlar (enterik veya ishal etkeni suşlar)
-) Ekstraintestinal patojenik suşlar (bağırsak dışı infeksiyon etkeni suşlar; ExEC)

Kommensal E.coli suşları memelilerin ve kuşların bağırsak florasında bulunur. Diğer oral bakterileri ve konak organizma ile dengede kaldığı sürece hastalık yapmaz. Ancak bu dengeler bozulduğunda klinik olarak önemli infeksiyonlara neden olurlar. Bu suşlar virulans faktörleri taşımazlar.

Bağırsak patojeni suşlar nadiren normal florada bulunurlar. Oral yolla alındıklarında disenterite ve kolite neden olurlar. Enterik hastalık yapan bu suşlar genellikle intestinal sistem dışında hastalık oluşturmazlar. Altı farklı patojenik gruba ayrılmışlardır.

- ETEC (Enterotoksijenik E. coli)
- EPEC (Enteropatojenik E. coli)
- EIEC (Enteroinvaziv E. coli)
- EHEC (Enterohemorajik E. coli)
- EAEC (Enteroagregativ E. coli)
- DAEC (Diffüz olarak adhezyon gösteren E. coli)

Ekstraintestinal infeksiyonlar, hemen her yaşta ve her organda sık görülürler. Bağırsak dışındaki dokulara ulaşırlarsa patojen olup hastalık yapma yeteneğine katkıda bulunan adezinler (pili), konağın savunma mekanizmalarından kaçış (kapsül), demir sağlama mekanizmaları (aerobaktin), toksin üretimi (hemolizin) gibi virulans faktörleri sayesinde akut infeksiyonlara neden olurlar. Çoklu virulans faktörleri için genler büyük kromozomal

bloklar halinde bulunurlar ve bunlara patojenite ilişkili adalar (Pathogenicity associated islands: PAIs) denir. Oluşturdukları enfeksiyonlar sıklıkla üriner sistem, safra kesesi ve yolları, periton, akciğerler, kemikler, meninksler, prostat, yumuşak doku ve kan dolaşımı gibi başka doku ve organlarda ortaya çıkabilir. Bu suşlar enterik hastalığa yol açmadan konağın bağırsaklarında kolonize olurlar. Bu gruptaki suşlara UPEC (üropatojen E.coli)yerine ExEC (ekstraintestinal E. coli) tanımını kullanmak daha uygundur (15, 32, 105).

E. coli, üriner sistem enfeksiyonlarının % 50-90'ından sorumlu olup en sık rastlanılan mikroorganizmadır (10, 74, 103, 130). Gram negatif çomak sepsisinin ve neonatal nenenjitin önemli nedenlerindendir (31).

E. coli karmaşık bir antijen yapısına sahiptir. Kauffmann tarafından antijenik özelliklerine göre 1944 yılında sınıflandırılmıştır. Buna göre, hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdeki O-spesifik polisakkarit zincirine göre serolojik olarak serogruplara ayrılırlar. H ve K antijenine göre de serotiplere ayrılırlar. Bugüne kadar, 170'in üzerinde O-antijeni, 50'nin üzerinde H-antijeni ve 100'den fazla K-antijeni tanımlanmıştır. 1000'den fazla antijenik tip mevcuttur (17, 19, 130).

O-antijeni somatik antijendir. Isıya dayanıklı, kaynatmaya ve alkole dirençli, formole uyarlıdır. E. coli antijenleri ile Salmonella, Shigella, Citrobacter, Yersinia ve Providencia gibi bakterilerin O-antijenleri arasında birçok karışıklığa yolaçabilen sayısız çapraz reaksiyonlar vardır. Çoğu enfeksiyon sınırlı sayıdaki O-grubu ile olur. Bilinen tüm E. coli serotiplerinin sadece % 8-10'u tüm E. coli nedenli üriner sistem enfeksiyonlarının üçte ikisini oluşturur. En sık rastlanan üriner sistem enfeksiyon etkeni serotipler 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 18a, 3b, 22, 25, 50 ve 75'tir (14, 31, 44, 103, 117).

H antijeni kirpik antijenidir. 100°C'de ısıtmaya, alkole, proteolitik enzimlere duyarlı, formole dirençli ve protein yapısındadır. Diğer bakterilerin H-antijenleri ile çapraz reaksiyon göstermezler (14).

K antijeni kapsül antijenidir. Polisakkarit yapısındadır. Isıya duyarlıdır. K-antijenleri L, B harfleri ile gösterilen bir antijen grubudur. Bir E. coli suşunda K-antijenlerinin hepsi bulunmaz. L-antijeni ısıya dayanıksızdır. Bazı B-antijenleri ile fimbriyaların birçok özellikleri bakımından birbirine benzediği belirlenmiştir. Çoğunlukla hemolitik özellikte olan

L-antijenleri, fındık faresine toksik, tavşanlara ise nekrotik etkilidir. Özellikle 18, 9, 20, 101 antijenlerini taşıyan E. coli, suşları A-antijenini de oluşturma yeteneğindedir. 120°C'de 2,5 saatte harap olurlar. B-antijenleri, ısıya duyarlılık yönünden L-antijenine benzer. B-antijeni E. coli patojenitesi ile ilgili olan başlıca kapsül antijenidir. Isıtılmaya 100°C'de 1 saat dayanır (9). K 1, 2, 3, 5, 12 ve 13 kapsüller antijenleri içeren E. coli suşları % 70 oranında siyelonefritojeniktir. En sık saptanan K1 antijeni olup bu antijenin opsonizasyon ve fagositoza engel olma mekanizması bakteri hücre yüzeyini hidrofilik ve negatif yüklü özellik kazandırması ile olur. Alternatif kompleman yolunu inhibe ederek, kompleman sisteminin bakterisidal etkisini yokeder. K1 suşlarının % 80 oranında opsonofagositoza direçli olduğu belirtilmektedir. K1 antijenine sahip E. coli suşları neonatal menenjit ve sepsise neden olurlar (63, 130).

ESCHERICHIA COLI VIRULANS FAKTÖRLERİ:

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir, mikroorganizmanın patojenlik derecesini gösterir. Konağa giriş ve konağın primer savunma mekanizmalarından kaçış, konak hücrelerine tutunma (adezyon), mikroorganizmaların çoğalması ve yayılması, konak hücreye toksinlerle ya da inflamatuvar cevapla zarar verme, konağın sekonder savunma mekanizmalarından kaçış; bakteriyel patogenezin basamaklarını oluşturur. Mikroorganizmanın patojenliğinin başarısı bu basamakları kısmen ya da tamamen tamamlamasına dayanmaktadır (122).

Üropatojen E. coli suşlarının bilinen virulans faktörleri arasında kapsül oluşturma, roepitel hücrelere yapışma yeteneği (adezyon), idrarda üreme hızı, serum direnci, P fimbriya arlığı, siderofor üretimi, sitotoksik nekrotizan faktör-1 ve hemolizin varlığı, belirli O ve K serogrubuna ait olma, kolisin V üretimi, antimikrobiyallere direnç vb. biyolojik özellikler sayılabilir (31, 61).

Hemolizinler

Bazı E. coli suşlarının farklı memeli türlerinin eritrositlerini lizise uğratabilme özelliği ilk kez 1903'te Kaijser tarafından tanımlanmıştır (12). Hemolizin; filtre edilebilen, ısıya dayanıksız, çok az bir fosfolipid veya lipopolisakkarid komponenti olan protein makromolekölüdür (61). Bakteri hemolizinleri, ekstraselüler sitotoksik polipeptitlerdir. Eritrosit yanında polimorf nüveli lökosit, monosit ve fibroblast gibi hücrelere de in vitro

oksik etki gösterirler (12, 111). E. coli çeşitli tipte hemolizin üretir. Bunlar; alfa hemolizin, eta hemolizin, gama hemolizin ve enterohemolizindir. Hemolitik E.coli suşlarının, hemoliz apmayan suşlara göre insan serumunun öldürücü etkisine daha dirençli oldukları ve polimorf nüveli lökositler tarafından fagosite edildiklerinde de yüksek oranda canlı kaldıkları aptanmıştır (113).

Alfa hemolizin ekstraselüler, hücreye bağlı olmayan, kültür sıvılarında bulunan, ıpsine duyarlı, suda eriyebilen bir protein olup hly CABD operonun bir ürünüdür (12, 61, 11, 138). Ekstraselüler hemolizin aktivitesi için farklı genlere ihtiyaç vardır. Hly-A ailesine RTX: repeat toxin) ait toksinler konak hücredeki litik ve toksik etkilerine göre riplandırılırlar. Hly-A sitokin salınımını etkiler; monositlerden IL-1 β ve TNF salınımını, ndotel hücrelerinden ise LT -B4 ve nitrik oksit salınımını stimüle eder. Lökositlerden IL-1 β , L-6 ve TNF salınımını inhibe eder. Lenfositlerin apoptosizine neden olur (81, 118). Hly-A aktif olup hly-C ise bunun sitoplazmada aktif forma dönüşmesini sağlar. Hemolizinin hücre ışına salınması, hly genine yakın bir yerden kodlanan hly-B ve hly-D iç membran proteinleri e hly-A proteininin C terminal bölgesine lokalize olan ve hemolizin salgılanması için gerekli nyali içeren membran proteinleri yardımı ile olur. Hemolizinin hücre dışına taşınmasında ise ışı membranda bulunan TolC proteini görev almaktadır. Hemolizin İYİ sırasında in vivo larak üretilmektedir (119, 138).

Alfa hemolizin, çeşitli ekstraintestinal infeksiyon yapan suşlarda bulunan bir virulans ktörüdür. Aktivasyonu için genellikle kalsiyum iyonları gerekir. Lipid içeren membranlara rerek, katyon kanalları oluştururlar, bunlarda eritrosit membranının Ca²⁺, K⁺, mannitol ve kroza karşı geçirgenliğini artırır (61,120). Por oluşturucu aktivitesi sayesinde, eritrosit icrelerinde lizis yaparak hücreleri parçalar ve birçok insan hücresine karşı sitotoksiktir. olimorf nüveli lökositlerin kemotaksi ve fagositoz yeteneklerini inhibe eder.

Bakteriyemili ve piyelonefritli hastalardan izole edilen suşların alfa hemolizin etimi, dışkıda ve asemptomatik bakteriüri tablosundaki hastalardan izole edilen suşlardan ha fazladır (74). Ekstraintestinal infeksiyonlardan izole edilen suşlarda %50'den daha ğunda hemolizin saptanırken, dışkı suşlarının %10'undan azı hemolizin özelliğine sahiptir. lfa hemolizin lenfositler üzerinde daha çok sitotoksikken, beta hemolizin daha çok gositozu inhibe edebilir ya da nötrofillerin kemotaksisini inhibe edebilir (31). Bakterilerin mir elde etmelerinde, sideroforlara alternatif yol hemolizin oluşturmalarıdır (12, 58).

Bakteriler eritrositlerin hemolizi sonucu açığa çıkan hemoglobini demir kaynağı olarak kullanırlar. Çünkü konakçı hücrede demir, transferin ve laktoferine bağlı bulunur (58, 74, 35).

Hemolizin renal tübüler hücrelerden süperoksit ve hidrojen peroksit salınımını stimüle eder, sonuç olarak renal tübüler hücrelerde oksijen tüketimine neden olur. Mast hücreleri ve azofillerden histamin salınımını sağlar (61).

Beta hemolizin hücreye bağlı protein yapısındadır. Birçok hayvan eritrositlerini eritme özelliği vardır. Beta hemolizinin, bakterinin metabolik aktivitesi için gerekli olduğu belirlenmiştir (12).

Gama hemolizin nalidiksik aside dirençli mutant E. coli suşları tarafından üretilen bir hemolizindir (120).

Enterohemolizin, beta hemolizin gibi hücreye bağlı protein yapısındadır. Alfa hemolizinden farklı olarak PBS ile yıkanmış eritrosit içeren kanlı agar besiyerinde tespit edilebilirler. Kanlı agarda enterohemoliz tarafından oluşturulan lizis zonları, alfa ve beta hemoliz zonlarından daha küçük ve bulanıktır. Alfa hemoliz için üç saatlik inkübasyon yeterli, en enterohemolizinin belirlenmesi için 24 saatlik inkübasyona gerek vardır (12, 13).

Hemolizin üretimi, demir fazlalığında baskılanır. Buna karşın, demir miktarının düşük olduğu durumlarda arttığı belirlenmiştir (111, 120, 137).

Serum direnci

Mikroorganizma tarafından kompleman sistemi aktive olduğunda opsonik, notaktik, anaflotoksik ve bakterisidal aktiviteler başlar, bunların herbiri konağın savunma mekanizmaları olarak önemlidir (101).

Birçok gram negatif bakteri taze insan serumu ile karşılaştıklarında canlılıklarını kaybederler. Bakteriler komplemanın öldürücü etkisinden; kompleman şelalesinin aktivasyonunu engelleyerek, kritik membran hedef bölgelerine kompleman komponentlerinin tutunmasını engelleyerek (O polisakkaritler) veya dış membrana ulaşmış ve normal fonksiyon görüyor olabilir. Membran hücum kompleksinden (MAC) korunarak (tra T ve iss) kaçarlar. Serum direnci sıklıkla çok faktörlüdür (126). Bu da, klasik ya da alternatif yolla kompleman

isteminin aktivasyonu ile gerçekleşir. Serumun öldürücü etkisinde alternatif yol daha önemlidir. Kompleman mikroorganizmayı, lizozim enzimine daha duyarlı hale getirir. Lizozim (muramidaz) hücre duvarı peptidoglikan yapısını yıkar. Gram negatif bakteriyemi ve piyolonefritli hastalarda E. coli suşlarının serumun öldürücü etkisine direnci, asemptomatik bakteriyüri veya dışkı suşlarına göre daha fazladır. Seruma dirençli suşlarının neden olduğu bakteriyemilerde şok ve ölüm görülür. Serum direnci, suşun lipopolisakkarit yan zincirindeki karbonhidrat uzunluğuyla ilişkilidir. K1 antijenine sahip E. coli suşlarında serum direnci artmıştır (61, 74, 130). O ve K antijen polisakkaritleri organizmayı komplemanın bakterisidal etkisinden ve fagositozdan spesifik antikor yokluğunda bile korurlar (44).

Bakteriyal plazmid varlığında örneğin; ColV plazmidi ve antibiyotik direnç plazmidleri olan R1 ve R100, serumun bakterisidal aktivitesine karşı direnç artar (61, 120).

Adezinler:

Bakterilerin enfeksiyona yolaçabilmesi için öncelikle üroepitel hücrelere spesifik olarak bağlanması gereklidir. Bu da fimbriyal ve afimbriyal adezinler sayesinde gerçekleşir (Şekil-1;122). Bunlar plazmid veya bakteri genomu tarafından kodlanır. Fimbriyalar antijenik ve fonksiyonel olmak üzere 2 farklı yönde karakterize edilirler. Kolonizasyon faktörleri antijenik olarak tanımlanmıştır. Birçok E. coli suşu gastroenterit oluşumunda rol alır (102).

Fimbriyalar, bakterilerin epitel hücrelere tutunmasını sağlayan uzun, kıvrılabilen, protein yapıda, ipliksi organellerdir. Fimbriyalar, bakterinin yüzeyinde bulunan kirpiklerden daha kısa ve daha fazla sayıdadırlar. Bakterinin hareketi ile ilişkileri yoktur. Fimbriyalar bakteri yüzeyi ile konak hücre arasında ilişki sağlayarak, bakterinin kolonizasyonuna yardımcı olur, epitel hücresine tutunmasını sağlar. Bu nedenle de önemli bir virulans faktörüdür. Bunun için fimbriya antijenleri, kolonizasyon faktör antijenleri (Colonization factor Antigens – CFAs) olarak da tanımlanır. İnsan kaynaklı ETEC suşları CFA I, II, III ve V olmak üzere dört farklı antijen sentezleyebilir. Özellikle CFA I ve CFA II insan ve sığır eritrositleri ile mannoza dirençli hemagglütinasyon verirken, koyun eritrositleri ile agglütinasyon oluşturmazlar. CFA II CS1, CS2, CS3 (coli surface antijen) komponentlerinden oluşur. CFA V ise CS4, CS5, CS6 komponentlerine sahiptir. Hayvan kaynaklı ETEC suşlarında benzer şekilde K88, K99 ve 987P gibi kolonizasyon faktör antijenleri bulunur (44).

Bazı *E. coli* suşları ince bağırsağın peristaltik savunmasına karşı koyan, bağırsak mukozasına ve idrar yollarına yapışmalarını sağlayan fimbriyalara sahiptir. *E. coli*lerin fimbriyaları biyolojik, antijenik ve genetik farklılıklarına göre, tip1, P, S, M, F, G, Dr fimbriyaları olarak gruplandırılmıştır. Üriner sistemde, enfeksiyon oluşturan bazı suşlar F1 (tip1) fimbriya veya F7 – F13 fimbriya (P fimbriya) taşırlar. Bu suşlar, fimbriyaların yardımı ile hücrelere tutunup idrar akımına karşı koyarak patojenitelerini artırırlar. Böyle suşlara, patojen *E. coli* adı verilir (61, 74, 115).

Tip1 fimbriya, üretra ve mesaneye ilk kolonizasyonda rol alırlar. Mannoz duyarlı olarak adlandırılırlar. Çünkü, D-mannoz hemagglütinasyonu inhibe eder ve hedef hücrelere yapışmayı engeller. Mannan içeren mayaları ve kobay eritrositlerini aglütine ederler. İnsan mukozal mukosa hücresi ve üroepitel hücrelere yapışırlar. Polimorf nüveli lökositler tarafından anınırlar, sindirilir ve öldürülürler. Ayrıca, Tamm-Horsfall proteinine (THP) de bu maddenin mannazdan zengin olması nedeniyle tutunma özelliği gösterirler (61, 74, 76, 120, 130).

Tip 1 fimbriya, inflamasyona cevabı artırmada ve bakteri persistansında rol alır. Hayvan deneylerinde tip 1 fimbriya taşıyan suşların daha fazla sayıda hayatta kaldıkları ve daha fazla sayıda nötrofil göçüne yol açtığı belirtilmiştir (20).

P fimbriya, genellikle tek bir protein yapısında pilin adı verilen alt ünitelerden oluşur. P fimbriyalar, pilin protein alt ünitelerinin molekül ağırlıkları ve serolojik özellikleri bakılarak sınıflandırılmış ve F7₁, F7₂, F8-F13'e 8 farklı serotipi belirlenmiştir (27). Mannozu kullanırlar, THP ve polimorf nüveli lökositlere bağlanmazlar. Üroepitel hücrelere, Galα1 →4Galβ reseptörleri sayesinde bağlanırlar. Reseptörleri glomerüllerde, renal tübül hücrelerinde ve mesanede bulunur. Akut komplike olmayan piyelonefrit ve bakteriyemide önemli rolü oynar. P fimbriyaların antijenik yapısı kromozomal genlerde kodlanmıştır. Bu genlere, "pyelonephritis associated pili" (PAP) adı verilir. Bu bölgede major subünit PapA (papA), adezin proteinleri (papEFG), regülatuar proteinleri (papBI) ve diğer proteinleri (papCDHJ) kodlayan genler vardır (44, 61, 74, 130).

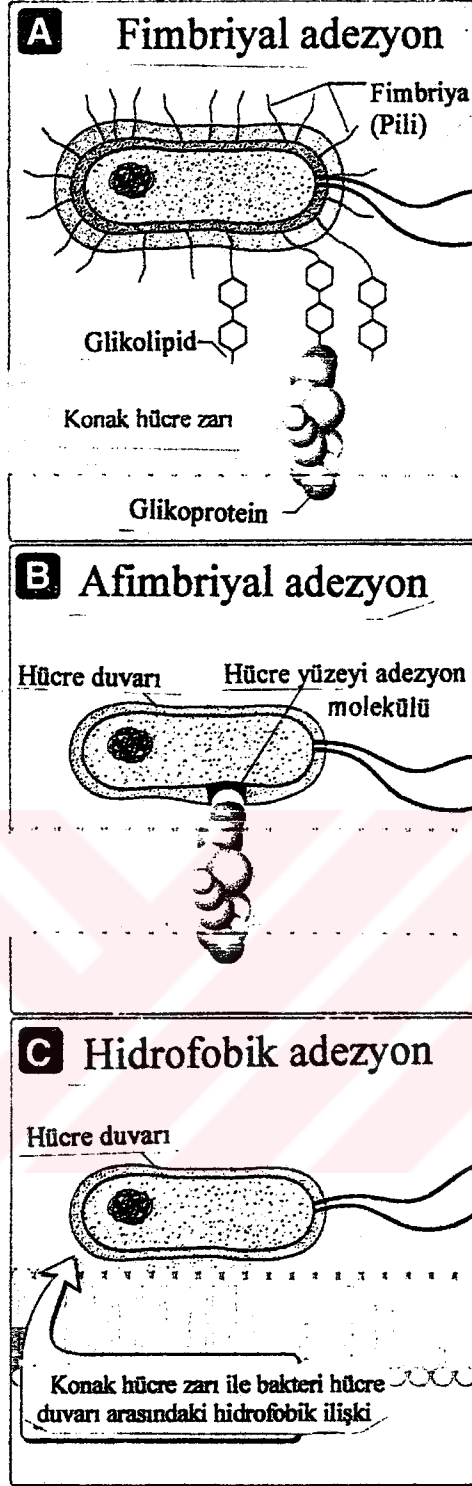
F1C fimbriyalarda hemagglütinasyon ve üroepitelyal hücrelere adezyon gözlenmez, fakat bukkal epitele ve bazı renal dokulara gangliotriaosilseramid (GgO3Cer =asioloGM2) ile bağlanır, foc gen operonu ile kodlanırlar. İYİ yapan *E. coli* suşlarının %14'ünde, dışkı suşlarının ise %7'sinde bulunurlar (61, 71).

S fimbriya yeni doğanlarda menenjit ve bakteriyemi ile ilgilidir. Mannoza dirençlidir. terminal sialil-galaktozid rezidülerine bağlanır. Renal tübüllerde, glomerüllerde ve mesane mukozasında reseptörleri bulunur. S fimbriya sfa gen operonu tarafından kodlanır.

Dr, M, G adhezinleri, mannoza dirençli hemagglütinasyon yapar ve yanlışlıkla P fimbriyalı suşlarla karıştırılabilirler. Fimbriyaları olmadığı için nonfimbriyal adhezinler olarak tanımlanırlar (61, 74, 130). Afimbriyal adhezinler AFA I ve AFA III olarak bilinirler (106).

İndirek İmmunofloresan yöntemi (IFA) ile idrar örneklerinde P fimbriya, Tip 1 fimbriya, Tip 1C fimbriya saptanabilir. Yüzey antijenlerinin faz varyasyonları bakterinin vüdağın özgül immün cevabından kaçmasına ve üriner sistemin bakteri ile kolonizasyonuna yardımcı eder (98).





Şekil-1:Konak hücre zarlarına bakteri adezyonu

GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2001 – Aralık 2001 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, çeşitli bölümlerinden Mikrobiyoloji laboratuvarına idrar yolu infeksiyonu şüphesiyle gönderilen çocuk hastalardan alınan 4621 idrar örneği incelenmiştir.

Hasta grubu seçimi:

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; Nefroloji, Hematoloji servisleri ile Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen idrar yolu infeksiyonu kuşkusu olan çocukların idrar kültürlerinden izole edilen 79 E. coli suşu yatan hasta grubu olarak ve ormal polikliniğe müracaat eden çocukların idrarlarından izole edilen 100 E. coli suşu ise oliv klinik hasta grubu olarak değerlendirilmiştir. E. coli şuşlarının, antimikrobik maddelere direnci, bazı karbonhidratlara etkisi, virulans faktörü olarak hemolizin, serum direnci ve emaglutinasyon özellikleri araştırılmıştır.

İdrar kültürlerinin değerlendirilmesi:

Bu çalışmada, 4.621 idrar örneği ölçülü öze ile Triptik soy agar (TSA) ve Mac Conkey esiyerine ekim yapılarak 24-48 saat 35° C 'de inkübe edilmiştir. İnfeksiyon göstergesi olarak 10^5 cfu/ml veya 10^3 - 10^5 cfu/ml üreme için tekrarlanan örnekte aynı organizmanın saptanması özönünde bulundurulmuştur. İdrar kültüründe, 10^3 cfu/ml altında üremeler veya üç tipten fazla bakteri olması kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin identifikasyonu ve antimikrobiklere duyarlılık durumunun saptanması:

Üreme olan idrar örneklerinden izole edilen bakteriler rutin bakteriyolojik yöntemler kullanılarak identifiye edilmiştir. Üreyen kolonilerden hazırlanan preparatlar Gram yöntemiyle boyanmış, Gram pozitif kok olarak belirlenen kolonilerden saf kültür alınıp katalaz ve oksidaz özelliklerine bakılarak; Gram negatif çomak olarak belirlenen koloniler ise çeşitli biyokimyasal özellikleri incelenerek tür düzeyinde tanımlanmıştır.

Identifikasyon için yapılan testler:

- 1. Hareket testi: Bakterinin saf kültüründen hareket besiyerine iğne yardımı ile tek bir ekim hattı oluşturacak şekilde ekilmiştir. 24 saat 35 °C’de inkübasyon sonrası ekim hattını aşarak üreme gösteren suşlar hareketli olarak kabul edilmiştir.
- 2. Oksidasyon – Fermantasyon testi: Bu test bakterilerin karbonhidratları fermentatif veya oksidatif olarak kullanımlarını göstermek için uygulanır. Bu amaçla OF besiyeri kullanılmıştır. OF besiyeri hazırlandıktan sonra son konsantrasyonu % 1 olacak şekilde glikoz ilave edilmiş, her bir suş için iki ayrı tüpe ekim yapılmıştır. Birinin üzeri hava almayacak şekilde sıvı parafinle kapatılıp, 35 °C’de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Fermantatif bakteriler hem aerob hem de anaerob koşullarda glikozu fermente ettiklerinden her iki tüpteki besiyerini sarıya dönüştürmüştür.
- 3. TSI (Triple sugar Iron agar) testi: Üç şekerli demirli besiyeri (TSI) glukoz, laktoz, sukroz içerir. Bakteriler bu besiyerindeki karbonhidratları fermente ederek asit, gaz ve H₂S oluşturabilirler.
- 4. İndol testi: Bakterinin saf kültürlerinden Ferguson besiyerine ekim yapılarak 37°C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Kovaks ayırıcı damlatılmıştır. Besiyeri yüzeyi ile ayıraç arasında kırmızı halka oluşması bakterilerin bir aminoasit olan triptofanı indol, piruvik asit ve amonyak oluşturarak metabolize ettiğini göstermiştir.
- 5. Voges-Proskauer testi: Bazı bakterilerin karbonhidrat metabolizmalarının ara ürünü olan asetil-metil-karbinol oluşturup oluşturmadıklarının saptanması tanıda önemlidir. Bu amaçla uygulanan Voges-Proskauer reaksiyonunun temeli, oluşan asetil-metil-karbinolün diasetile dönüşümünü göstermektir. Clark-Lubs besiyerine ekim yapıldıktan 24 saat sonra, 0.6ml %5’lik alfa naftol çözeltisi ve 0.2 ml %40’lık potasyum hidroksit çözeltisi

- **Sitrat testi:** Bakterinin saf kültüründen Simmons'un sitratlı agar besiyerine ekim yapılmıştır. Besiyerinin yeşilden maviye dönmesi sitratın kullanıldığını ve alkali ürünlerin açığa çıktığını göstermiştir.
- **Üreaz testi:** Bazı bakteriler sentezledikleri üreaz enzimi ile üreyi hidroliz ederek amonyak ve karbondioksit oluştururlar. Amonyak amonyum karbonata dönüşür ve ortam alkalileşir. Christensen'in üreli eğri jeloz besiyerine ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Besiyerinin renginin pembeye dönüşmesi pozitif olarak yorumlanmıştır.
- **Dekarboksilaz testleri:** Dekarboksilazlar, aminoasitlerin karboksil gruplarına bağlanarak alkali reaksiyonlar veren aminler oluşturan substrat-spesifik enzim grubudurlar. Her dekarboksilaz enzimi belli bir aminoasit için spesifiktir. Özellikle Enterobacteriaceae ailesi üyesi bakteriler için rutin olarak denenen üç aminoasit lizin, arjinin ve ornitindir. Dekarboksilasyon reaksiyonu ile lizin kadaverine, arjinin sitrulline, ornitin deputressine dönüşür. Moeller dekarboksilasyon buyyonu (bromkrezol moru ve incelenen aminoasitin %1'lik L-formunu içerir) bu amaçla kullanılmıştır.

İzole edilen suşların glikoz, laktoz ve sukrozun dışında sorbitol, rafinoz, dulcitol ve mannitol içeren peptonlu besiyerlerinde asit oluşturmaları araştırılmıştır.

İzole edilen *E. coli* suşları idrarların gönderildiği yere göre Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; yatan hasta ve poliklinik hastaları olmak üzere gruplandırılmıştır. Suşlar, 24 saatlik kültürlerinden 1ml'lik saklama besiyeri içeren ependorf tüplerde (-70°C)'de saklanmıştır.

Kullanılan antibiyotikler: E. coli olarak tanımlanan suşların ampisilin (10 µg), cefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), sefoksitin (30 µg), seftriakson (30 µg), sefepim (30 µg), ampisilin-sulbaktam(20 µg), amoksisilin-klavulanik asit (30 µg), sefoperazone-sulbaktam

105 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), gentamisin (10 µg), tobramisin (10 µg), etilmisin (30 µg), amikasin (30 µg), ko-trimoksazol (25 µg), nalidiksik asit (30 µg), floksasin (5 µg) ve siprofloksasin (5 µg)'e (Oxoid) duyarlılıkları NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır (86).

Disk Difüzyon Deneyi:

E. coli suşlarının 24 saatlik saf kültürlerinden glukozlu buyyona ekim yapılarak bulanıklığı, 0.5 McFarland tüpü bulanıklığında olacak şekilde 37°C etüvde bekletilmiş veya remiş kültürden aynı yoğunlukta süspansiyon hazırlanmıştır. Bu bulanıklık sağlandıktan sonra, steril eküvyon yardımı ile 4 mm kalınlığında dökülmüş olan Mueller-Hinton besiyerinin her tarafına eşit inokulum sağlanacak şekilde sürülmüştür. Antibiyotik diskleri yerleştirilmeden önce nemin absorbe olması için yaklaşık 5 dakika beklendikten sonra disklerin merkezi birbirlerinden 2-2,5 cm ve petri kenarından 1,5 cm olacak şekilde (Kirby-Bauer yöntemi) dispenser yardımı ile yerleştirilmiştir. Bir gecelik inkübasyondan sonra, disklerin etrafında oluşan zon çapları NCCLS'in önerilerine göre yorumlanmıştır (86). Beş ve üzerinde antibiyotiğe dirençli suşlar çoklu direnç pozitif kabul edilmiştir.

Deneylerde E.coli ATCC 25922 suşu kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

Hemoliz Özelliklerinin Araştırılması :

Hemolizinin belirlenmesi:

E. coli suşlarında hemolizin üretimini belirlemek için %5 koyun kanı içeren kanlı agar besiyerine ekim yapılmıştır. 24 saat 37°C'de inkübasyondan sonra kolonilerin etrafında şeffaf hemoliz zonu beta (β) hemoliz olarak değerlendirilmiştir.

Alfa (α) hemolizin belirlenebilmesi için fosfat tamponlu tuzlu su ile üç kez yıkanmış %5 koyun eritrositleri ile 10mM CaCl₂ içeren kanlı agar besiyeri kullanılmıştır. 37°C'de 3 saat inkübe edildikten sonra koloniler etrafında oluşan hemoliz zonu alfa hemoliz olarak değerlendirilmiştir. Aynı petrilerin 24 saatlik inkübasyonu tamamlandıktan sonra oluşan yeni hemoliz zonu enterohemolizin olarak değerlendirilmiştir.

Gama (γ) hemolizinin saptanması için suşlar, iki farklı besiyerine nokta ekim yöntemi ile ekilmiştir. 37 °C’de 24 saatlik inkübasyon sonucu % 5 koyun kanı içeren Colombia agar da lar bir hemoliz oluşturup % 5 insan kanlı agar da hemoliz oluşturmeyen E.coli suşları gama hemoliz açısından olumlu değerlendirilmiştir.(12, 13)

Serum direncinin belirlenmesi:

Bakterilerin normal insan serumuna karşı duyarlılığının ölçümünde Olling ve ark. (89)’nın geliştirdiği yöntem kullanılmıştır.

Normal insan serumu: Sağlıklı kan donoründen elde edilen taze serumların karıştırılması ile elde edilmiştir. Kanlar oda sıcaklığında bekletilmiştir. Santrifüj edilerek üstteki serum alınmıştır.

Bakterisidal test: Çalışmaya alınan 179 suş beyin kalp infüzyon (BHI) buyyon besiyerine ekilmiştir. Bir gece 37°C’de inkübe edildikten sonra bu besiyerlerinden 0.1 ml alınarak 0.5 ml BHI buyyon besiyerine eklenmiştir. 30 dakika 37°C’de inkübasyondan sonra Hanks solüsyonu ile 1/100 oranında sulandırılmıştır. 0.2 ml bakteri solüsyonundan alınarak, 0.2 ml taze insan serumu ile karıştırılıp, 30 dakika 37°C’de inkübe edilmiştir.

Örneklerin absorbansları 600 nm’de 3. ve 5. saatlerde spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Hanks ile hazırlanan bakteri süspansiyonu % 1, % 10, % 50 oranlarında dilüe edilerek serum yerine Hanks solüsyonu eklenmiştir. Aynı işlemlerden geçirilerek optik dansiteleri okunmuştur. Duyarlılık sonuçları Tablo 1’de olduğu gibi derecelendirilmiştir. 0 ve 1 dereceleri serum dirençli kabul edilmiştir.

Tablo 1. Serum direncinin derecelendirilmesi

DUYARLILIK DERECESİ	ÖLEN BAKTERİ ORANI
0	≤ 50
1	51-90
2	91-99
3	> 99

Hemaglutinasyon Deneyi:

Bakterilerde fimbriya tiplerinin saptanması için in vitro yöntemlerden biri hemaglutinasyon deneyleridir. Bu deneyde, suşların kültürleri için kolonizasyon faktör antijen agar (CFA agar) besiyeri kullanılmıştır.

CFA agarın hazırlanışı:

Lazamino asit	10 gr
Maya özeti	1.5 gr
MgSO ₄	0.05 gr
MnCl ₂	0.005 gr
Agar	20 gr
Distile su	1.000 ml
pH = 7.4	

121°C’de 15 dakika steril edilmiştir.

PBS (fosfat tamponlu tuzlu su) hazırlanışı:

NaCl	8 gr
KCl	0.2 gr
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	0.2 gr
Distile su	1.000 ml

Eritrosit süspansiyonu hazırlanışı:

Distile su ile % 3.8’lik sitrik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiden, ayrı ayrı insan ve kobay kan örneklerine 1/10 oranında eklenmiştir. Tavuk ve sığır kanları için 1/10 oranında heparin ilave edilmiştir. Elde edilen kan örnekleri PBS ile ¼ oranında sulandırılmıştır. Eritrosit süspansiyonu 2’ye bölünerek birine % 1 oranında metil- α – D mannosid eklenmiştir.

Am hemaglutinasyon testi:

CFA besiyerinde 18 – 24 saat süreyle üretilen bakteri, steril kürdan ile alınarak nannozlu ve mannozsuz birer damla kan ile karıştırılmış ve 1 dakika süresince dairesel hareketlerle çevrilmiştir. Süre sonunda zayıf hemaglutinasyon görülen lamalar buz üzerinde en az 2 dakika bekletilerek hemaglutinasyonun belirginleşmesi gözlenmiştir.

Hemaglutinasyon sonuçlarının değerlendirilmesi:

İnsan kaynaklı E.coli suşlarının mannoza duyarlı ve mannoza dirençli hemaglutinasyon karakterlerine göre hemaglutinasyon tiplendirme sistemi geliştirilmiştir. Buna göre 7 farklı hemaglutinasyon tipi tanımlanmıştır. Tablo 2’de hemaglutinasyon tipleri gösterilmiştir. Mannoza varlığında devam eden hemaglutinasyon tipi mannoza dirençli hemaglutinasyon (MRHA); mannoza varlığında inhibe olan hemaglutinasyon tipi ise mannoza duyarlı hemaglutinasyon (MSHA) olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2 – Klasik hemaglutinasyon tipleri

H.A.tipi	İNSAN	SIĞIR	TAVUK	KOBAY
I-A	MR	MR	MR	-
I-B	MR	MR	MR	MS
II-A	-	MR	MR	-
II-B	-	MR	MR	MS
II-C	MS	MR	MR	MS
III-A	-	-	MS	MS
III-B	MR	-	MS	MS
IV-A	MS	-	MS	MS
IV-B	-	-	-	-
V-A	MR	-	-	-
V-B	-	MR	-	-
V-C	-	-	MR	-
V-E	-	-	-	MR
V-F	MR	-	MS	MS
V-G				
VI-A	MR	-	MR	-
VI-B	MR	-	MR	MS
VI-C	MR	-	-	-
VI-D	MR	-	MS	MS
VI-E	MR	-	MR	MR
VI-F	MR	-	MS	MR
VI-G				
VII-A	MR	MR	-	-
VII-B	MR	MR	-	MS
VII-C	MR	MR	MS	MS
VII-D				

MR – Mannoza dirençli hemaglutinasyon

MS – Mannoza duyarlı hemaglutinasyon

Hemaglutinasyon sonuçlarının yorumlanması:

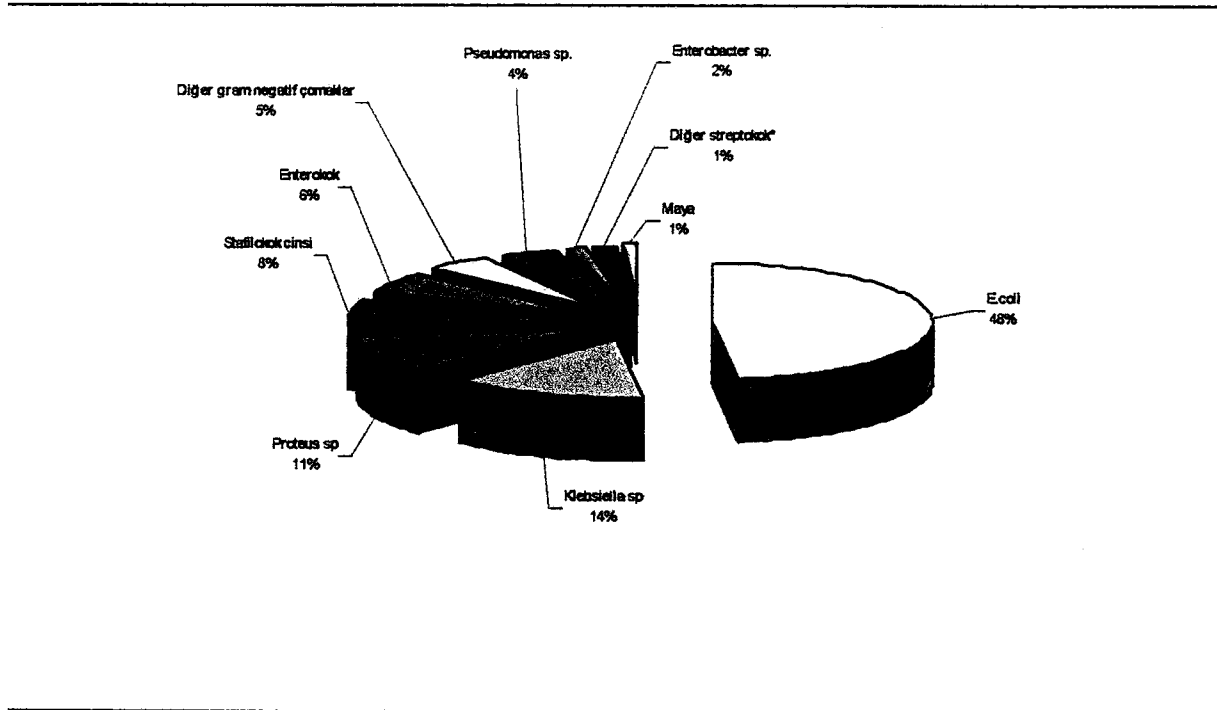
- 1 – İnsan, sığır ve tavuk eritrositleri ile MRHA veren E.coli suşları CFA – I fimbriya çermekte olup Tip I-A hemaglutinasyon tipidir.
- 2 – İnsan, sığır, tavuk eritrositleri ile MRHA kobay eritrositleri ile MSHA veren E.coli suşlarının meydana getirdiği Tip I-B hemaglutinasyon tipidir.
- 3 – Sadece sığır ve tavuk eritrositleri ile MRHA veren ve CFA-II fimbriya taşıyan E.coli suşlarının meydana getirdiği hemaglutinasyon Tip II-A’dır.
- 4 – İnsan eritrositleri ile aglutinasyon vermeyen, sığır ve tavuk eritrositleri ile MRHA gösteren, kobay eritrositleri ile MSHA veren E.coli suşlarının meydana getirdiği hemaglutinasyon Tip II-B’dir.
- 5 – İnsan ve kobay eritrositleri ile MSHA, sığır ve tavuk eritrositleri ile MRHA veren E.coli suşlarının meydana getirdiği hemaglutinasyon , Tip II-C’dir.
- 6 – İnsan ve sığır eritrositleri ile hemaglutinasyon vermeyen, tavuk ve kobay eritrositleri ile MSHA veren E.coli suşlarının meydana getirdiği hemaglutinasyon, Tip III-A’dır. Bu suşlar genellikle EPEC grubuna aittir.
- 7 – İnsan eritrositleri ile MRHA, tavuk ve kobay eritrositleri ile MSHA veren, sığır eritrositleri ile aglutinasyon vermeyen hemaglutinasyon. Tip III-B’dir.
- 8 – İnsan, tavuk ve kobay eritrositleri ile MSHA veren tip, Tip IV-A’dır. Bu suşlar, genellikle Tip I fimbriya içermektedir.
- 9 – İnsan, sığır, tavuk ve kobay eritrositleri ile hemaglutinasyon vermeyen suşların meydana getirdiği hemaglutinasyon, Tip IV-B’dir.
- 10 – Tip V-A insan; Tip V-B sığır; Tip V-C tavuk ve Tip V-E kobay eritrositleri ile MRHA vermektedir. Tip V-F ise insan eritrositi ile MRHA verirken tavuk ve kobay eritrositleri ile MSHA vermektedir. Sadece insan eritrositleri ile MRHA veren suşlar büyük bir olasılıkla P fimbriya içermektedir.
- 11 – İnsan eritrositleri ile MRHA veren ve sığır eritrositleri ile hemaglutinasyon vermeyen; tavuk ve kobay eritrositleri ile ise MRHA ve/veya MSHA veren hemaglutinasyon, Tip VI’dır. Özellikle bakteriyemi olgularındaki fakültatif enteropatojen E.coli (FEEC) suşlarının, büyük bir çoğunluğu bu gruba aittir.
- 12 – Tip VII, insan ve sığır eritrositleri ile MRHA yaparlar.
- 13 – FEEC suşlarının neden olduğu menenjit, idrar yolu infeksiyonu, bakteriyemi gibi bağırsak dışı infeksiyona neden olan suşlar genellikle Tip III ve Tip VI hemaglutinasyon özelliği gösterirler. (36, 37, 38)

BULGULAR

İ.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının çeşitli ölümlerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na idrar yolu infeksiyonu şüphesi ile gönderilen çocuk hastaların idrar kültürleri yapılmıştır. Bu amaçla, Ocak 2001 – Aralık 2001 tarihleri arasında 4621 idrar örneği değerlendirilmiştir. Kültür sonuçlarına göre 3613 örnekte enfeksiyon yapacak sayıda üreme saptanmamış, 1008 örnekte ise idrar yolu infeksiyonunu destekleyecek sayıda bakteri üremesi saptanmıştır.

E.coli izolasyon sıklığı 485 (% 48), diğerleri ise Klebsiella pneumoniae 104 (% 10), Klebsiella oxytoca 42 (% 4), Proteus mirabilis 89 (% 9), Proteus vulgaris 17 (% 2), Pseudomonas sp 32 (% 3), Pseudomonas aeruginosa 10 (% 1), Enterobacter sp 16 (% 2), diğer Gram negatif çomaklar 46 (%5), MRKNS 20 (%2), MSKNS 37 (%4), MRSA 4 (% 0.3), MSSA 17 (% 2), enterokok 62 (% 6), diğer streptokok cinsi bakteriler 14 (%1) ve maya 2 (%1) olarak saptanmıştır.

Şekil 2 – İdrar yolu infeksiyonu etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar.



Tablo 3 – İdrar yolu infeksiyonu etkeni olarak izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.

	n	%
E.coli	485	48
C.pneumoniae	104	10
C.oxytoca	42	4
P.mirabilis	89	9
P.vulgaris	17	2
Pseudomonas sp.	32	3
P.aeruginosa	10	1
Enterobacter sp.	16	2
MRKNS	20	2
MSKNS	37	4
MRSA	4	0,3
MSSA	17	2
Enterokok	62	6
Diğer streptokoklar	15	1
Diğer Gram (-) çomaklar	46	5
Maya	12	1
TOPLAM	1008	100

İzole edilen suşlardan 100 E.coli suşu poliklinik hasta grubundan ve 79 E.coli suşu yatan hasta grubundan olmak üzere çalışmaya alınmıştır

Tablo 4 – Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.

YAŞ	YATAN		POLİKLİNİK		TOPLAM
	K	E	K	E	
0-1	6	4	8	3	21
1-6	25	11	33	20	89
7-12	22	3	24	6	55
12+	6	2	4	2	14
TOPLAM	59	20	69	31	179

K: kız / E: erkek

Olguların yaşları 20 gün-14 yaşları arasında olup 128 (% 72)'i kız, 51 (% 28)'i erkekti. Çalışmaya 1 yaş altında 14'ü kız ve 7'si erkek olmak üzere toplam 21 olgu; 1 – 6 yaşları arasında 58'i kız ve 31'i erkek olmak üzere toplam 89 olgu; 7-12 yaşları arasında 6'sı kız ve 9'u erkek olmak üzere toplam 55 olgu; 12 yaş üzeri ise 10'u kız ve 4'ü erkek olmak üzere toplam 14 olgu alınmıştır.

Antimikrobiyallere direnç durumu:

Yatan ve poliklinik hasta gruplarından izole edilen toplam 179 E.coli suşunun, disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antimikrobiyallere direnci saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek farklılık araştırılmıştır. Suşların antimikrobiyallere direnç durumları Tablo 5 'de gösterilmiştir.

Tablo 5 – Escherichia coli'nin antimikrobiyallere direnç durumu ve (%) oranları.

KROBİYAL	YATAN						POLİKLİNİK					
	DU	(%)	O	(%)	Di	(%)	DU	(%)	O	(%)	Di	(%)
	17	21	2	3	60	76	32	32	1	1	67	67
	56	71	6	8	17	21	85	85	12	12	3	3
1 sodyum	68	86	2	3	9	11	97	97	0	0	3	3
1 aksetil	30	38	40	51	9	11	93	93	4	4	3	3
	77	98	0	0	2	3	98	98	1	1	1	1
1	70	87	1	1	8	10	99	99	0	0	1	1
	73	92	2	3	4	5	99	99	0	0	0	0
+Sulbaktam	37	47	5	6	37	47	41	41	17	17	42	42
n+Klavu.a.	28	35	19	24	32	41	62	62	19	19	19	19
n+Sulbak.	74	94	5	6	0	0	99	99	1	1	0	0
	79	100	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0
n	79	100	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0
n	69	87	0	0	10	13	95	95	1	1	1	1
1	70	89	1	1	8	10	96	96	1	1	4	4
	75	95	1	1	3	4	98	98	1	1	3	3
	79	100	0	0	0	0	100	100	0	0	1	1
sazol	33	40	0	0	46	58	33	33	2	2	65	65
asit	61	77	4	5	14	18	83	83	5	5	12	12
asin	69	87	0	0	10	13	91	91	1	1	8	8
	69	87	0	0	10	13	91	91	0	0	9	9

Not: Orta dirençli suşlar, dirençli suş olarak değerlendirilmiştir.

Buna göre yatan hasta grubunda 62 (% 78) suшта ampisiline direnç saptanırken bu oran poliklinik hasta grubunda 68 (%68) bulunmuştur. Aynı şekilde sefazoline sırasıyla yatan ve poliklinik hasta grubu olmak üzere 23 (%29) ve 15 (% 15) suшта; sefuroksim sodyuma 11 (% 14) ve 3 (%3) suшта; sefuroksim aksetile 49 (%62) ve 7 (%7); sefoksitin 2 (%3) ve 2 (%2) suшта; seftriaksona 9 (%11) ve 1 (%1) suшта; sefepime 6 (% 8) ve 1 (% 1) suшта; ampisilin-sulbaktam 42 (%53) ve 59 (%59) suшта; amoksisilin-klavulanik aside 51 (%65) ve 38 (% 38)

suştaki; sefoperazon-sulbaktama 5 (%6) ve 1 (%1) suştaki; gentamisine 10 (%13) ve 5 (%5) suştaki; klavulanik aside 9 (%11) ve 4 (%4) suştaki; netilmisine 4 (%5) ve 2 (%2) suştaki; kotrimoksazole 46 (%58) ve 67 (%67) suştaki; nalidiksik aside 18 (%23) ve 17 (%17) suştaki; siprofloksasin ve floksasine 10 (%13) ve 9 (%9) suştaki direnç saptanmıştır.

Amoksisilin – klavulanik aside, sefazoline, sefuroksim aksetile, sefuroksim sodyuma, eftriaksona, sefoperazon – sulbaktama dirençli suşların sıklığı, yatan ve poliklinik hasta grubunda ile karşılaştırıldığında, yatan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna karşılık, gerek yatan gerek poliklinik hasta grubunda nopeneme, meropeneme ve amikasin dirence rastlanmamıştır.

Yatan hasta grubunda, 10 (%12,7) suştaki ve poliklinik grubunda 1 (%1) suştaki enişlemiş spektrumlu β laktamaz üretimi pozitif olarak saptanmıştır.

Yatan hasta grubunda 36 (%45,6) suştaki, poliklinik grubunda 19 (%19) suştaki ve toplam 55 (%30,7) suştaki çoğul dirence rastlanmıştır. İki grup arasında ki-kare testi ile çoğul direnç pozitifliği yatan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Carbonhidratların fermentasyonu:

Tüm suşlar sorbitol, rafinoz, dulsitol, mannitol içeren besiyerlerine ekilmiş ve fermentasyon sonuçları değerlendirilmiştir. Bunlara ek olarak Tablo 6 'da suşların laktoza etkisi, hareketliliği ve lizin, arjinin, ornitin aminoasitlerine etkisi de gösterilmiştir.

Tablo 6 – E.coli suşlarının çeşitli biyokimyasal özellikleri.

	YATAN		POLİKLİNİK		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
LAKTOZ (-)	7	9	9	9	16	9
SORBITOL (-)	1	1	3	3	4	2
MANNİTOL (+)	79	100	98	98	177	99
DULSİTOL (+)	20	25	39	39	59	33
RAFİNOZ (+)	33	42	49	49	82	46
HAREKET (+)	64	81	68	68	132	74
LİZİN (+)	78	99	95	95	173	97
ORNİTİN (+)	53	67	69	69	122	68

Tüm suşların % 9'u laktoz negatif, % 2'si sorbitol negatif, % 99'u mannitol pozitif, % 33'ü dulsitol pozitif, % 46'sı rafinoz pozitif saptanırken; suşların % 74'ünün hareketli olduğu tespit edilmiştir. Lizin ve ornitin dekarboksilasyon reaksiyonları ise sırasıyla % 97 ve % 68 pozitif olarak gösterilmiştir. Arginin dekarboksilasyon reaksiyonu pozitif olan suşa rastlanmamıştır.

Hemolizin:

Yatan hasta grubunda 36 (%46) suş hemolizin oluştururken, poliklinik hasta grubunda 41 (%41) suşta olmak üzere toplam 77 (%43) suşta hemolizin saptanmıştır. (Tablo 7) Hemolizin pozitif suşların dağılımında ki-kare testi ile iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7 - E.coli suşlarının hemolizin sonuçları ve % oranları

	YATAN		POLİKLİNİK		TOPLAM	
	N	%	N	%	N	%
α – hemoliz	9	11	15	15	24	13
β - hemoliz	27	34	26	26	53	30
γ – hemoliz	2	2	5	5	7	4
Enterohemoliz	0	0	0	0	0	0
Hemolizin pozitif suş	36	46	41	41	77	43
Hemolizin negatif suş	43	54	59	59	102	57

Not: Poliklinik hasta grubunda 3 suşta hem α , hem γ hemolizin; 2 suşta ise hem α , hem β hemolizin saptanmıştır. Yatan hasta grubunda ise 3 suşta hem α , hem β hemolizin saptanmıştır.

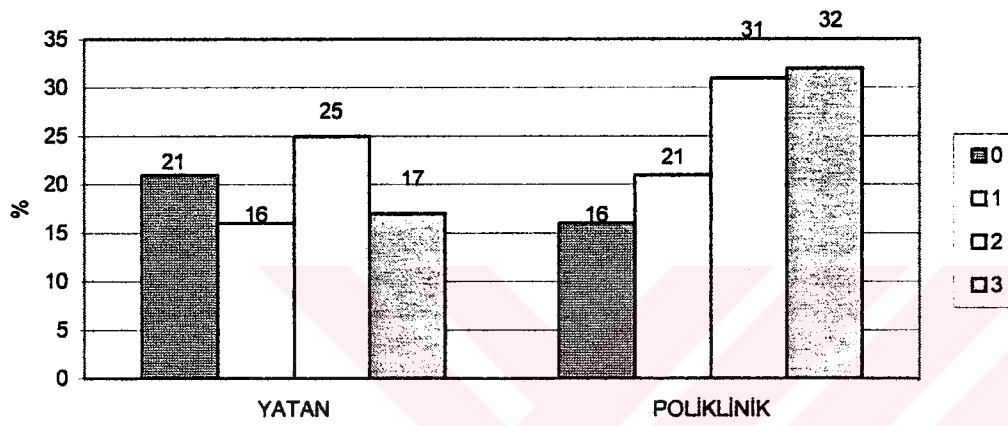
Serum direnci:

Serum direnci saptanırken ölü bakterilerin oranı gözönünde bulundurulmuştur. Eğer bakterinin % 50 ve daha azı ölmüşse "0" değeri, % 51- % 90'ı ölmüşse "1" değeri, % 91 - % 99'u ölmüşse "2" değeri ve % 99'dan fazlası ölmüşse "3" değeri olarak sınıflandırılmıştır. 0 ve 1 olarak gruplandırılan suşlar seruma dirençli olarak saptanmıştır. Yatan hasta grubundan izole edilen suşların, 21'inde (% 26.6) 0 değeri; 16'sında (% 20.3) 1 değeri; 25'inde (%31.6) 2 değeri ve 17'sinde (% 21.5) 3 değeri saptanırken; poliklinik hasta grubundan izole edilen suşların 16'sında (%16) 0 değeri; 21'inde (%21) 1 değeri; 31 'inde (%31) 2 değeri; 32 'sinde (%32) 3 değeri gözlenmiştir. (Tablo 8)

uşların 16'sında (%16) 0 değeri; 21'inde (%21) 1 değeri; 31 'inde (%31) 2 değeri; 32 'sinde %32) 3 değeri gözlenmiştir (Tablo 8).

E. coli suşlarının 74'ü (%41.3) seruma dirençli olarak saptanmıştır. Yatan hasta grubunda 37 (%47) suş seruma dirençli saptanırken; poliklinik grubunda ise 37 (%37) suş seruma dirençli bulunmuştur. Ki-kare testi ile 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 8 – Serum direnci değerlerinin dağılımı



Hemagglütinasyon:

Çalışmamızda, 179 E. coli suşunun insan 0 ve A grubu, sığır, tavuk ve kobay eritrositleri ile hemagglütinasyon özellikleri araştırılmıştır. MRHA ve MSHA özelliklerine akılarak Evans ve ark. (36, 38) kullandığı HA tiplendirme sistemine göre suşlar tiplendirilmiştir. Tüm suşlar gözönüne alındığında toplam 78 (%44) olmak üzere, yatan hasta grubunda 32 (%41), poliklinik hasta grubunda 46 (%46) suşın kullanılan çeşitli eritrositlerle hemagglütinasyon yaptığı saptanmıştır.

MRHA ve/veya MSHA suşlar hemagglütinasyon pozitif kabul edilmiştir. Hemagglütinasyon yapma özelliği açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 9 – E.coli suşlarının klasik hemaglutinasyon paternine göre dağılımı.

H.A.tipi	İNSAN	SIĞIR	TAVUK	KOBAY	YATAN	POLİKLİNİK
I-A	MR	MR	MR	-		
I-B	MR	MR	MR	MS		
II-A	-	MR	MR	-		
II-B	-	MR	MR	MS		
II-C	MS	MR	MR	MS		
III-A	-	-	MS	MS	1	3
III-B	MR	-	MS	MS		
IV-A	MS	-	MS	MS	2	5
IV-B	-	-	-	-	47	54
V-A	MR	-	-	-	9	16
V-B	-	MR	-	-	1	1
V-C	-	-	MR	-		
V-E	-	-	-	MR	1	1
V-F	MR	-	MS	MS	1	2
V-G						
VI-A	MR	-	MR	-	3	0
VI-B	MR	-	MR	MS	1	0
VI-C	MR	-	-	-		
VI-D	MR	-	MS	MS	1	0
VI-E	MR	-	MR	MR	1	0
VI-F	MR	-	MS	MR		
VI-G						
VII-A	MR	MR	-	-		
VII-B	MR	MR	-	MS		
VII-C	MR	MR	MS	MS		
VII-D						

Tablo 10 – Klasik tabloya göre HA tiplmesi yapılamayan 29 suş ayrıca gruplandırılmıştır.

	İNSAN	SIĞIR	TAVUK	KOBAY	YATAN	POLİKLİNİK
1	-	-	-	MSHA	5	6
2	MSHA	-	-	MSHA	0	2
3	MSHA	-	-	-	4	11
4	MRHA	MRHA	-	MRHA	1	0
	TOPLAM				10	19

Kobay eritrositleri ile MSHA veren suşlar ve siğir eritrositleri ile hemaglutinasyon veremeyen suşlar Tip 1 fimbriya olarak değerlendirilmiştir. Buna göre yatan hasta grubunda 9 (%11), poliklinik hasta grubunda 18 (%18) olmak üzere toplam 27 (%15) hastada Tip 1 fimbriya saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İnsan eritrositleri ile MRHA veren ve sığır eritrositleri ile hemaglutinasyon vermeyen suşlar büyük bir olasılıkla P fimbria taşımaktadır. Buna göre yatan hasta grubunda 12 (%15) ve poliklinik hasta grubunda 17 (%17) olmak üzere toplam 29 (%16) suшта P fimbriya taşımıştır.

Hemoliz oluşturan 77 suşun 47 (%60)'si aynı zamanda hemaglutinasyon pozitif bulunmuştur. Bu bulgular hemoliz özelliği ile hemaglutinasyon özelliği arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Yine aynı şekilde hemoliz pozitif suşların serum direncine bakıldığında, hemoliz oluşturan 77 suşun 41 (%53)'ünün aynı zamanda serumun bakterisidal etkisine dirençli olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11 – Serum direnci ve hemoliz özelliklerinin karşılaştırılması

	SERUM DİRENÇİ	
	Du	Di
HEMOLİZ (+)	36 (% 47)	41 (% 53)
HEMOLİZ (-)	69 (% 68)	33 (% 32)
TOPLAM	105 (% 59)	74 (%41)

Hemaglutinasyon pozitif 78 suşun 15 (%27)'inde çoklu direnç saptanmıştır. 63 suшта (%51) ise çoğul dirence rastlanmamıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hemoliz özelliği ve seruma dirençlilik yönünden çoğul dirençli suşlarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12 – Çoklu direnç gösteren suşların hemaglutinasyon, hemoliz ve serum direnci özelliklerinin karşılaştırılması

	ÇOKLU DİRENÇ (+)	ÇOKLU DİRENÇ (-)	TOPLAM
HEMAGLÜTİNASYON	15 (%27)	63 (%51)	78 (% 44) $P<0.05$
HEMOLİZ	23 (%42)	54 (%44)	77 (%43) $P>0.05$
SERUM DİRENÇİ	11 (%24)	26 (%27)	37 (%26) $P>0.05$

Çalışmamızda saptanan sonuçlar Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13 – Yatan ve poliklinik hasta gruplarında sonuçların değerlendirilmesi

	YATAN		POLİKLİNİK		TOPLAM		P
	n	%	n	%	n	%	
LA ve/veya MRHA	32	41	46	46	78	44	p>0.05
fimbriya	9	11	18	18	27	15	p>0.05
olizin	36	46	41	41	77	43	p>0.05
m direnci	37	47	37	37	74	41	p>0.05
il direnç	36	46	19	19	55	31	P<0.05

TARTIřMA

İdrar yolu infeksiyonları (İYİ) çocukluk yaşlarında en sık görülen bakteriyel infeksiyonlar arasında sayılmaktadır. Hastalığın genellikle gizli kalması, semptom ve klinik bulguların belirgin olmaması (asemptomatik infeksiyon) ve yinelenmeler göstermesi (rekürrens) en belirgin özellikleridir.

Hastalık erken tanınmadığı ve doğru tedavi edilmediğinde böbrekte skar oluşumu ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi sorunlarla karşılaşılabilir. Ülkemizde de kronik böbrek etmezliklerinin en başta gelen nedeni İYİ ve piyelonefritlerdir. Bu da ülkemizde İYİ hastalığının ne denli önemli olduğunu göstermektedir. (83)

Dünyada ve ülkemizde özellikle erken çocukluk yaşlarında İYİ riski altında olan çocukların belirlenmesi, İYİ tanısının erken konması, doğru ve zamanında tedavi ve profilaksi protokollerinin belirlenmesi, İYİ geçiren çocukta varsa-altta yatan nedenlerin (anatomik veya fonksiyonel üriner sistem anomalileri örn; obstrüksiyon, vesikoüreteral reflü, nörojenik mesane, divertikül, üretrosel, taş vb.) saptanması; piyelonefritik skar, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gelişimini önleyeceğinden büyük önem taşımaktadır. (18, 76, 80, 130)

Şirin ve ark(124) yaptığı bir çalışmada kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeninin (%32.4) reflü nefropatisi olduğu bildirilmiştir.

Her ülkenin veya bölgenin kendi epidemiyolojik verilere sahip olması, İYİ etkenlerinin izolasyon sıklığı ve antimikrobiyallere direnç paternlerinin bilinmesi, komplikasyonların önlenmesi, tedavi ve profilaksi açısından önemlidir.

Bu amaçla, çalışmamızda İÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın çeşitli bölümlerinden gönderilen idrar örnekleri değerlendirilmiş ve bir yıllık süre içerisinde İYİ etkenlerinin sıklığı belirtilmiştir. İYİ etkeni olarak 485 (% 48) idrar örneğinde

E.coli izole edilmiştir. Bu suşlardan 179'u çalışmaya alınmıştır (79'u yatan hasta, 100'ü poliklinik hasta) E.coli suşlarının çeşitli antimikrobiyal maddelere direnç durumu saptanmıştır. Ayrıca, virülans faktörleri olarak; hemolizin, serum direnci ve hemagglütinasyon özellikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, idrar yolu infeksiyonu etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar; E.coli 485 (%48), K.pneumoniae 104 (%10), Proteus mirabilis 89 (% 9), enterokok 62 (%6), Cloxytoca 42 (%4), MSKNS 37 (%4), Pseudomonas sp. 32 (%3), MRKNS 20 (%2), P.vulgaris 17 (%2), MSSA 17 (%2), Enterobacter sp. 16 (%2), P.aeruginosa 10 (%1), maya 12 (%1) ve diğerleri 65 (%6) olarak saptanmıştır.

Ülkemizde çeşitli bölgelerde 1990'lı yıllardan günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda idrardan izole edilen E.coli izolasyon sıklığı % 24.2 – 76 arasında değiştiği görülmektedir. (Tablo 14)

Karabiber ve ark. (65), nozokomiyal ve hastane dışı idrar yolu infeksiyon etkenlerinin görülme sıklığını karşılaştırmışlar; yatan ve poliklinik hasta grubunda en sık görülen patojenin % 38 ve % 54 oranında olmak üzere E.coli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, yatan hasta grubunda Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Staphylococcus aureus, Candida ve Proteus mirabilis etkenlerini, poliklinik hasta grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptamışlardır.

Klebsiella pneumoniae suşlarının epidemiyolojik tiplendirmesi için yapılan bir çalışmada ise çocuk hastaların idrar kültürlerinden 1307'sinde infeksiyon etkeni olabilecek mikroorganizmalar izole edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların % 37'sinin E.coli, % 18'inin K.pneumoniae, % 11'inin Proteus sp., % 10'unun Pseudomonas sp., % 9'unun enterokok, % 5'inin Enterobacter sp., % 3'ünün S.epidermidis ve % 3'ünün Candida sp. olduğu bildirilmiştir (97).

AKAŞ İNFAÇLARI	YER	YIL	E.coli	Klebsiella sp		Proteus sp		Enterobacter sp		Pseudomonas sp		Staphylococcus sp		Enterococcus sp
				K.pneumoniae	K.oxyfoca	P.mirabilis	P.vulgaris			Pseudomonas sp	P.aeruginosa	KNS	S.aureus	
Kılıç ve ark. (72)	Elazığ	1990	60	0.7		12.5	14.3	9.7		3.6			3.2	7.5
Kaynar ve ark. (70)	Edirne	1990	38	2.5				8		4			12.5	
Çelabi ve ark. (24)	Erzurum**	1990	53.9			1.8		12.2		9.5			3.5	7.8
Çoşkun (22)	İzmir	1991	51.5	3.9		8.5		1.3		7.1		6.3	3.6	-
Sönmez ve ark. (116)	Erzurum	1992	35.9			1.5		6.7		6.3			3.7	0.7
Karabiber ve ark. (65)	Ankara	1992												
	Yatan		38	9		5		8						
	Poliklinik		54	7		1.6		3.4			12	5.3	6.4	10.3
Tabak ve ark. (125)	İstanbul	1993	60			26				7	6.2	14.4	2.3	10.5
Yaylı ve ark. (141)	İstanbul	1994	63							5		3	4	
Akbaş ve ark. (2)	Ankara	1994											21	
	Yatan		24.2	16		19.3					16		0.9	
	Poliklinik		52.7	6		5.1					4.8		14.7	
Alpay ve ark. (4)	İstanbul*	1995	66.4	4.7		16.4					5.5			
Yüce ve ark. (143)	İzmir*	1995	43	6.9	6.3	9.5	5.2	5.9			3.4	6.5	2.5	1.8
Tezeren ve ark. (128)	Ankara	1995	51	19		12				9				
Yorgancıgil ve ark. (142)	İsparta	1995	76	4		5		3						3
Dökmetaş ve ark. (29)	Sivas**	1995	28.7	8.1		3.7		50.7		11		9.6	5.9	8.8
Kurutape ve ark. (75)	Manisa	1998	74.8	6.6		10.5				6.6				
Tekereköğlu ve ark. (127)	Malatya	1998	48	9		17		16			6			
Aktan ve ark. (6)	İsparta*	1998	63	18		10								
İndüz ve ark. (46)	Ankara*	1998	51	14		6		26		3				
gür ve ark. (34)	Sivas*	1999	66.6					20.8			5	7.5		
ırın ve ark. (129)	İstanbul	1999	65	7		3		17						
ır ve ark. (47)	Ankara	1999	67	18		9		1		3				
Saraçlı (108)	Ankara	1999	63.6	7.9	1.2	5.9	1.4	0.3		4.6	0.2	3.2	4.9	3.9
Kaya (67)	Bolu	1999	49.7	8		3.7					3.4	18.8	7.4	5
Urbani ve ark. (134)	İzmir	2001	71	7		5	1	2			11			
	Yatan		60	12		5		3			18			
	Poliklinik		75	5		5	1	1			8			
Erayman ve ark. (32)	Konya	2001	56	11		23		4		6				
Bu çalışmada	İstanbul	2002	48	10	4	9	2	2		3	1	6	2	6

() KAYNAK

* Çocuk hasta grubu

** Nozokomial infeksiyon etkeni

Belçika’da yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre % 73.3 oranıyla E.coli’nin en sık izole edilen etken olduğu, bunu % 10.9 Proteus mirabilis, % 4.5 Enterobacter sp. ve % 4.3 oranıyla Klebsiella sp.’nin izlediği bildirilmiştir. (51)

Ghiro ve ark. (42) çocuk hastalarda yaptıkları çalışma sonucunda % 89.9 E.coli, % 6.6 P.mirabilis ve % 2.1 oranında K.oxytoca izole etmişlerdir.

Kahlmeter’in İsveç’ten bildirdiği çok merkezli, uluslararası epidemiyolojik çalışmaya göre % 80 oranında E.coli en sık izole edilen etken olmuş; bunu diğer Enterobacteriaceae yeleri (% 12.7) ve S. saprophyticus (%36) izlemiştir (62).

Diğer birçok araştırmacının İYİ etkenlerine yönelik çalışmalarında görüldüğü gibi bu alısmada da en sık izole edilen etkenin E.coli (%48) olduğu tesbit edilmiştir.

Diğer bakterilerin izolasyon sıklığı sıraları araştırmalar arasında farklılık göstermekle birlikte, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas, enterokok ve stafilokok cinslerinin en sık izole edilen bakteriler olduğu belirtilmiştir (42, 51, 62,97) .

Benton ve ark.(11),kateterli hastalarda %17.8 Enterococcus fecalis, %17.1 Klebsiella pneumoniae izole ederken,sadece %14.5 sıklıkla E.coli saptamışlardır.Ayrıca vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda ve spinal kord zedelenmesi olan hastalarda hemoliz,MRHA gibi virulans faktörlerini piyelonefritli hastalara göre daha düşük oranda saptamışlardır.Bu hastalarda konak özelliklerinin araştırılması piyelonefrite progresyonun erken tespiti açısından bakteri özelliklerinden daha fazla önem kazanmaktadır.

Antimikrobiyal etkenlere direnç; kromozomal, plazmid ya da transpozon geçişli olup -laktamaz gibi modifiye edici enzim sistemleri, membran permeabilitesinin, porinlerin değişimi nedeni ile modifikasyonu veya penetre olan ilacın hücre içinde birikmeden dışarı pompalanması (eflüks) ile gelişebilir (17).

Çocukluk döneminde iyi tedavinin temel amacı, piyelonefritik bir hasar ile sonuçlanan progresif renal hastalığın önlenmesidir. Bu nedenle, etkenin duyarlı olduğu bir antimikrobiyalle tedavi gereklidir.

Çalışmamızda, 79 suş yatan hasta grubu ve 100 suş poliklinik hasta grubu olmak üzere 20 farklı antimikrobiyal maddeye karşı E.coli suşlarının direnç durumu değerlendirilmiştir.

E.coli suşlarının yatan hasta grubunda; % 78 ampisilin, % 29 sefazolin, %14 efuroksim sodyum, % 62 sefuroksim aksetil, % 3 sefoksitin, % 11 seftriakson, % 8 sefepim, % 53 ampisilin-sulbaktam, % 65 amoksisilin-klavulanik asit ve % 6'sı ise sefoperazon-sulbaktam'a dirençli bulunmuştur. Poliklinik hasta grubunda ise % 68 ampisilin, % 15 efazolin, % 3 sefuroksim sodyum, % 7 sefuroksim aksetil, % 2 sefoksitin, % 1 seftriakson, % sefepim, % 59 ampisilin-sulbaktam, % 38 amoksisilin-klavulanik asit ve % 1'i ise efoperazon-sulbaktam'a dirençli bulunmuştur. Kotrimoksazol'e direnç ise % 58 ve % 67'dir. sefuroksim sodyum, sefuroksim aksetil, seftriakson, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam dirençli suşların sıklığı, yatan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit ve kotrimoksazol'e yüksek oranda direnç saptanırken, karbapenem grubundan imipenem ve meropenem dirence rastlanmamıştır. Tablo 15'da ülkemizde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda izole edilen E.coli suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnci bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonucuna göre en yüksek direncin % 53 - 92 oranı ile ampisiline ve % 36.3 - % 100 oranı ile kotrimoksazol'e karşı olduğu gözlenmiştir.

Kotrimoksazol'un E.coli suşlarına antibakteriyel etkisi son yıllarda azalmakla birlikte, Yİ tedavisinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, gerek bizim çalışmamızda gerekse bu konuda yapılan diğer çalışmalarda elde edilen yüksek direnç oranları, bu antimikrobiyal ajanın ampirik olarak yaygın şekilde kullanılmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Aminoglikozidler penisilin ya da sefalosporin grubu antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında Gram negatif çomakların yol açtığı infeksiyonlarda sinerjistik etki gösterirler. Nefrotoksik ve ototoksik özellikleri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdırlar.

Aminoglikozidlere karşı direnç mekanizmaları; bakterinin ilaca olan geçirgenliğinde azalma, bakteriyel ribozomun 30S alt biriminde hedef proteini kodlayan gende mutasyon ve

laçların plazmidle veya transpozonlarla kodlanan fosforilasyon, adenilasyon ve asetilasyon yapan enzimler tarafından değişikliğe uğratılmasıdır. (17)

Bu çalışmada, başta amikasin, netilmisin olmak üzere aminoglikozid antibiyotiklerin E.coli'ye karşı oldukça iyi etki gösterdikleri görülmektedir. Yatan hasta grubunda % 13 gentamisin, % 11 tobramisin, % 5 ise netilmisin direnç saptanırken; poliklinik hasta grubunda bu oranlar sırası ile % 9, % 4 ve % 2'dir. Amikaside dirençli suşa rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmalarda, % 0 – 80 arasında değişen oranlarda aminoglikozid direnci saptanırken, gentamisin ve tobramisine dirençli suşların oranının, netilmisin ve amikaside oranla daha yüksek olduğu gözlenmektedir. (Tablo 15)

Kinolonlarda direnç gelişimi; bakteriyel DNA girazı değiştiren kromozomal mutasyonlara bağlı olabildiği gibi ilacın bakteri içine girişini azaltmak üzere bakteri dış zar proteinlerindeki değişikliklere de bağlı olabilir. Bu çalışmada üç farklı kinolona karşı direnç oranları yatan hastada nalidiksik asit için % 23, ofloksasin ve siprofloksasin için % 13 oranlarında saptanırken; poliklinik hasta grubunda ise sırasıyla % 17, % 9 ve % 9 oranında bulunmuştur. Pediatrik hastalarda, yan etkileri nedeniyle sınırlı kullanım alanı olan kinolon grubu antibiyotiklere de % 9 - % 23 arasında direnç saptanması dikkat çekicidir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çeşitli antimikrobiyallere karşı oldukça farklı direnç oranları göze çarpmaktadır. (Tablo 15) Bu farklılıklar, yatan veya poliklinik hasta olmasına, yatan hastaların bulundukları servislere, infeksiyon bölgelerine, çalışmaların yapılış zamanlarına ve farklı coğrafi bölgelere bağlı olabilirse de, duyarlılık deneylerinde standardizasyon gereğine de işaret etmektedir(5).

Belçika'da yapılan bir çalışmada E.coli suşlarının % 39 ampisilin, % 14.8 sefazolin, % 4.4 sefüroksim, % 6.5 amoksisilin-klavulanik asit, % 23 kotrimoksazol ve % 8.9 ise siprofloksasin'e karşı dirençli bulunmuştur (51).

Alon ve ark.(3)'ün çocuk hastalarda yaptığı çalışmada, E.coli insidansı poliklinik hastalarda % 80'nin üzerinde iken bu oran hastane kaynaklı suşlarda % 50'dir. Buna ek olarak, hastane kaynaklı üropatojenlerde kotrimoksazol direncinin % 46'dan (1980) % 63'e

(1984); poliklinik hastalarında ise bu oranların % 27 'den (1981) % 51'e (1985) yükseldiği bildirilmektedir.

Akut komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarından izole edilmiş E.coli suşlarının antimikrobiyal maddelere direncinin, değişik yıllarda ve çeşitli ülkelerdeki durumu tabloda gösterilmiştir. (Tablo 16)

TABLO16- Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda E.coli antimikrobiyal direnç durumu (%).

ÜLKE	YIL	AMP	AMC	TMP ^o	SXT	CN	Kinolon	
							NA	CiP
NORVEÇ (136)	1979-80	5,7			1,3	0	2,4	
FRANSA *	1988	24					0,1	
İSVEÇ *	1994	17		0,8			0,3	
İSPANYA *	1989	56			37		<1	
İRLANDA *	1980	51		36			0	
*	1990	59		30			1	
GÜNEY AFRIKA *	1985	56		40			0	
*	1991	71		62			2,8	
KANADA *	1998	18,2			8,3		0	
(144)	2000	41			18,9		1,2	
İSRAİL (3)	1981	49			25		0	
(3)	1984	57			45	9,5	0	
(3)	1985	82			52		0	
HOLLANDA *	1982	25		15	14		0	
*	1992	34		29	28		0	
İNGİLTERE *	1971	9		1,5	0,8		0	
*	1992	40		22	20		0	
ABD *	1993	34		0	11		0	
(45)	1992	26			9	2	0,2	
(45)	1993	29			10	1	0	
(45)	1994	31			9	1	0,1	
(45)	1995	32			12	0,4	0	
(45)	1996	34			18	1	0,2	
(109)	2001	47,9			23		4	
AVUSTURYA, ALMANYA, HOLLANDA **	2000	27	1,8	14,6	13,7	0,9	4,4	2,2
BELÇİKA, FRANSA, LÜKSEMBURG, İSVİÇRE**	2000	23,1	0,9	15	13,7	0,4	6,4	2,6
İNGİLTERE, İRLANDA **	2000	41,1	3,7	16,7	15	0,4	2	1,2
DANİMARKA, FİNLANDİYA, NORVEÇ, İSVEÇ**	2000	16,8	2,9	11	8,7	0	2,9	0
KANADA **	2000	30,8	2,5	10,8	11,7	0	0,8	0
RUMANİSTAN **	2000	22,2	1,4	13,9	12,5	1,4	6,9	2,8
PORTEKİZ, İSPANYA **	2000	54,3	0	33,7	34,8	5,4	35,9	19,6
BELÇİKA (51)	2001	39	6,5		23		8,9	
İTALYA (42)	2002		4		11	2,4		

^oTMP: Trimetoprim

* Kaynak:87 **Kaynak:62

Kanada’da yapılan bir çalışmada hastane kaynaklı E.coli suşlarının % 50’si ampisiline dirençli saptanırken; toplum kaynaklı suşlarda ise bu oran % 30 olarak belirtilmiştir (144).

İYİ tedavisinde sıkça kullanılan ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-ulbaktam ve kotrimoksazol’a direnç oranları ülkemizde ve çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi her geçen gün artmaktadır. Antimikrobiyallerin gereksiz ve yanlış kullanımı sonucu direnç gelişimi hızla artmaktadır. İYİ’den izole edilen etkenlere neredeyse etkisiz hale gelen bu antimikrobiyal maddelerin duyarlılık deneyi yapılmaksızın kullanılması hatalı olacaktır.

3. kuşak sefalosporinlere ve monobaktamlara değişik seviyelerde direnç sağlayan plazmid kaynaklı beta-laktamazlara, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) denir. Bunlar TEM ve SHV enzimlerinden üretildikleri gibi, TEM ve SHV türevi olmayan plazmid kaynaklı GSBL’ler sefamisinlere de direnç sağlarlar (84, 114).

TEM ve SHV kökenli GSBL’lerin en önemli özellikleri kolaylıkla yayılıyor olmaları ve bu nedenle de hastane infeksiyonlarında önemli bir sorun oluşturmalarıdır. GSBL üreten bakteriler, genellikle altta yatan ciddi hastalığı olan ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, epidemilere neden olurlar. Bu tipte enzim üreten bakterilerin sıklığı genellikle yoğun bakım ünitesinde kullanılan geniş spektrumlu penisilin veya sefalosporinlerin kullanımı ile doğru orantılıdır. GSBL üreten bakterilerin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda geliştirdikleri infeksiyonlarda mortalite oranı % 30-50 arasında değişir. Uygunsuz antibiyotiklerin kullanımı halinde bu oranın daha da yükseleceğine dikkat çekilmektedir (99).

Bu çalışmada, yatan hasta grubunda 10 (%12.7) suşun ve poliklinik grubunda ise 1 (%1) suşun GSBL oluşturduğu saptanmıştır.

Çetin ve ark. (25) yaptığı çalışmada, hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilmiş E.coli suşlarında % 15.8; Özsoy ve ark. (95) çalışmasında ise % 8.7 oranında GSBL saptanmıştır. Gürdoğan ve ark. (48), hastane suşlarında % 9, poliklinik suşlarında ise % 7.8 oranında; Tünger ve ark. (132) idrar yolu infeksiyonu etkeni olarak saptanan E.coli suşlarında yaptıkları çalışmada ise hastane ve hastane dışı suşlarda sırası ile % 13.4 ve % 6.7 oranında GSBL üretimi bildirmişlerdir.

Bu çalışmada yatan hasta grubunda 36 (% 46) suşta, poliklinik grubunda ise 19 (%19) suşta antimikrobik bakterilere karşı çoğul dirence rastlanmıştır. Çoğul direnç pozitifliği yatan hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Ürosepsisli hastalardan izole edilen E.coli suşlarının en az bir antimikrobik maddeye dirençli olma oranını, Johnson ve ark. (60) % 55; Hull ve ark. (54) sistitli hastalarda % 37 ve asemptomatik bakteriüri (ABU)'li hastalarda % 29 oranında saptamışlardır.

İYİ etkeni olarak izole edilmiş Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin direnç fenotiplerinin belirlenmesi için yapılan çalışmada, E.coli suşlarının % 19,7'sinin çoğul dirençli olduğu bildirilmiştir (131).

Ruhi ve ark. (104) piyelonefrit (PN), sistit ve ABU suşlarında sırasıyla % 43, % 31 ve % 44 oranında çoğul direnç saptamışlardır.

ABD'de yapılan sürvalans çalışmasında çoğul dirençli üropatojen E.coli sıklığı ve hasta özellikleri araştırılmıştır. E.coli suşlarının % 7.1'i üç veya daha çok antimikrobiyale dirençli bulunmuş ve çoğul dirençli olarak kabul edilmiştir. Çoğul dirençli suşların % 97.8'i ampiciline, % 92.8'i kotrimoksazole, % 86.6'sı sefazolin ve % 38.8'i ise siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Çoğul dirençli suşların neden olduğu infeksiyonlarda, erkek hastaların bayanlara (% 10.4 / % 6.6); yatan hastaların poliklinik hastalara (% 7.6 / %6.9); 65 yaş üstündeki hastaların ise 17 yaş altı ve 18-65 yaş arası hastalara (% 8.7 / % 6.8, % 6.1) oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir. (109)

İYİ uygun antimikrobiyal ile tedaviye rağmen sıklıkla tekrarlar. Reinfeksiyonda ikinden farklı bir suş ile İYİ gelişmesi relaps, yani nükste ise aynı patojen ile yeni bir infeksiyon sözkonusudur. (59) Yineleyen İYİ geçiren kişilerde tedavinin tam olarak yapılabilmesi için relaps ve reinfeksiyon ayrımı önemlidir. Bunun için güvenilir ve tekrarlanabilen yöntemlere ihtiyaç vardır. Suşların identifikasyonu için başlıca yol serotiplemedir. Serotipleme için antiserum sağlanmasına ve referans bir laboratuvara ihtiyaç vardır. Suşlarının identifikasyonu için biyotipleme, rezistotipleme, hemagglütinasyon tiplemesi ve kolisin tiplemesi gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Buna ek olarak antibiyotik direnç paternlerinin karşılaştırılmasının da yararlı olduğu görülmüştür. Biyotipleme için suşların dulsitol, rafinoz, ramnoz, sorbitol, lizin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz, eskülin

hidrolizi, hareket gibi özelliklerine bakılmıştır. Çoğul tiplene yaklaşımı ile enfeksiyona aynı veya farklı suşların neden olup olmadığına karar verilebilmektedir (23, 140).

Çalışmamızda suşların % 90'ından fazlasının laktozu, sorbitolu ve mannitolü ferment ettiği gözlenmiştir, % 70'inin ise hareketli olduğu saptanmıştır.

E. coli suşlarının neden olduğu ekstraintestinal enfeksiyonların %50'den fazlasında hemolizin saptanırken, gastrointestinal sistemden izole edilen E. coli suşlarının %10'nundan daha azında hemolizin tespit edilmiştir. Üropatojen E. coli suşlarının çoğu P fimbria ile birlikte hemolizin üretirler. Hemolizinin önemi laboratuvarında deney hayvanları üzerinde yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Hemolitik suşların, hemolizin geni inaktive edilmiş suşlardan daha virulan olduğu gösterilmiştir (31).

E. coli suşlarında alfa hemolizin, beta hemolizin, gama hemolizin ve enterohemolizin olmak üzere farklı tipte hemolizinler tanımlanmıştır (12).

Bu çalışmada, yatan ve poliklinik hastalarından izole edilen 179 E. coli suşunda alfa, beta, gama ve enterohemoliz varlığı araştırılmıştır. Yatan hasta grubunda 36(%46) suş hemolizin oluştururken, poliklinik hasta grubunda 41(%41) suşta olmak üzere toplam 77(%43) suşta hemolizin fenotipi saptanmıştır. Yatan ve poliklinik hasta grubu suşlarının hemoliz özellikleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yatan hasta grubunda 9(%11) suşta alfa hemolizin, 27(%34) suşta beta hemolizin, 2(%3) suşta gama hemolizin saptanırken, suşta alfa ve beta hemolizine birlikte rastlanmıştır. Poliklinik hasta grubunda ise 15 (%15) suşta alfa hemolizin, 26 (%26) suşta beta hemolizin ve 5(%5) suşta gama hemolizin saptanırken, 3 suşta alfa ve gama hemolizine, 2 suşta alfa ve beta hemolizine birlikte rastlanmıştır. E. coli suşlarında enterohemolizine rastlanmamıştır.

Enterohemolizin, özellikle Shiga toksin (Verotoksin) üreten Enterohemorajik E. coli suşlarında %90 oranında saptanmıştır. Alfa hemolizinden farklılık gösteren bu toksin normal anlı jelozda hemoliz oluşturmazken, Ca^{+2} eklenmiş ve PBS ile üç kez yıkanmış koyun eritrositleri eklenmiş besiyerinde, bir gecelik inkübasyondan sonra dar, bulanık bir hemoliz zonu oluşturur (13, 96).

Özellikle hemorajik kolit ve hemolitik üremik sendromu (akut renal yetmezlik, rombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile karakterizedir) gibi ciddi klinik tablolara neden olan O157:H7 suşlarının hemen hepsinde ve diğer O157 olmayan shiga toksin üreten E. coli suşları plazmid geninde bu toksini kodlar (85, 96).

Enterohemolizin shiga toksin üreten suşların erken tespitinde epidemiyolojik bir gösterge olarak önemlidir. Çalışmamızda bu toksinin saptanmaması bu gruba ait bir suşun olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çeşitli çalışmalarda idrar yolu infeksiyonu etkeni olan E. coli suşlarında hemolizin fenotipi %38-%45 oranları arasında değişmektedir (21, 39, 52, 53). Bu çalışmada saptanan %43 oranı ile uyumlu bulunmuştur.

İdrar ve dışkı kaynaklı suşların karşılaştırmalı yapıldığı çalışmalardaki hemolizin dağılımı; İsraele ve ark. (56), Green ve ark (43), Stapleton ve ark. (119), idrar suşlarında sırasıyla %37, %38, %37, ve dışkı suşlarında ise %25, %6, %22 oranında bildirilmiştir. Ülkemizde ise Ögüt (92) yaptığı çalışmada %48 ve %24, Karabiber ve ark. (65) %21 ve %12 oranında saptamışlardır. Hoşgör ve ark. (50) idrar suşlarında %29 oranında hemolizin saptamışlardır.

İdrar yolu infeksiyonunu klinik tanılara göre ayıran çalışmalardaki E. coli suşlarının hemolizin dağılımı; Stenqvist ve ark. (121) piyelonefritik suşlarda (PN) %37, asemptomatik bakteriyuri suşlarında (ABU) %25, Vesterlund ve ark. (139) PN suşlarında %68, sistit suşlarında %22, O'Hanley ve ark. (88) PN suşlarında %75, sistit suşlarında %58, ASB suşlarında %33 ve dışkı suşlarında %14 oranları gözlenmektedir. Ulleryd ve ark.(133) erkek hastalarda; PN suşlarında %73, febril İYİ'de %76 ve sistit suşlarında %50 oranında hemolizin saptamışlardır. Erkeklerde üretral meatus ile perianal bölge arasındaki mesafenin fazla olması üzerinden infeksiyonu zorlaştıran faktörlerdir. Bunun yerine kateter kullanımı ve sünnetsizlik gibi risk faktörleri önem kazanır.

Sandberg ve ark. (107) komplike PN suşlarında %48 hemolizin, %63 oranında serum klirenci belirtirken, komplike olmayan PN suşlarında %51 hemolizin ve %43 oranında serum klirenci saptamışlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise PN suşlarında %27-43, sistit suşlarında %11-42 ve ABU suşlarında ise %11-40 oranında hemolizin saptamışlardır (8, 104, 110).

Hughes ve ark.(52) semptomatik idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen E. coli suşlarında %60, asemptomatik İYİ'den izole edilen suşlarda %6 oranında saptarken, Hull ve ark. (54) semptomatik ve asemptomatik İYİ suşları sonucu %36 ve %6 oranında hemolizin fenotipinin bulunduğu gösterilmiştir.

Ikaheumo ve ark. (55) nozokomiyal İYİ etkeni suşların %33 'nün hemoliz ürettiğini belirtirken, özellikle O6 ve O75 serogrubundan olan dışkı suşlarında bu oranı % 79 olarak bildirmişlerdir.

Videtto ve ark. (135) İYİ'nu olan hastalardan izole ettikleri E. coli suşlarında %32 oranında beta hemoliz, dışkı suşlarında ise %15 beta hemoliz saptamışlardır.

Blanco ve ark. (16) 41 idrar suşunda (%40) hem fenotipik hem de genotipik olarak hemolizin saptamışlardır.

Opal ve ark. (90) ekstraintestinal E. coli suşlarının hemolizin ve aerobaktin üretimi yönünden karşılaştırmışlar, hemolizin üretimini kan, idrar ve dışkı suşlarında sırasıyla %22, %38, %22 saptarken, aerobaktin özelliğini ise %76, %73 ve %52 olarak belirtmişlerdir. Ekstraintestinal E.coli suşlarında demir temini için temel mekanizma aerobaktin üretimidir. Aerobaktin geni yokluğunda hemolizinin alternatif yol olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada; hemoliz oluşturan 77 suşun 47(%60)'sinin hemagglütinasyon özelliği de pozitif bulunmuştur. Hemolizin oluşturan 77 suşun 41 (%53)'nin serumun bakterisidal etkisine dirençli olduğu saptanmıştır. İnsan eritrositleri ile MRHA verip sığır eritrositleri ile hemagglütinasyon vermeyen ve büyük olasılıkla P fimbria taşıyan suşların 29(%69)'u aynı zamanda hemoliz özelliği göstermektedir. Hemoliz özelliği ile hemagglütinasyon, serum lisisi ve P fimbria varlığı arasındaki bu korelasyon anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hemoliz özelliği ve çoğul direnç arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Siegfried ve ark. (112) hemolitik E. coli suşlarının, nonhemolitik suşlara göre; insan serumunun öldürücü etkisine daha dirençli olduklarını ve polimorf nüveli lökositler tarafından fagosite edildiklerinde de yüksek oranda canlı kaldıklarını saptamışlardır.

Hemolitik üropatojen E. coli suşlarının genellikle MRHA özelliği gösterdiği bildirilmiştir (37, 43,50).

Farelerde P fimbriya ve alfa hemolizine sahip suşlarla geliştirilen asendan enfeksiyonlar incelendiğinde bakterilerin mesane ve böbrekte kolonize olduğu ve deney hayvanlarının 2/3'sinin öldüğü belirlenmiştir. Sadece P fimbriya taşıyan suşlarla geliştirilen enfeksiyonlarda kolonizasyon meydana gelmiş, ancak böbrek hasarı ve ölüm görülmemiştir. Her iki virulans faktörünü de taşımayan suşların farelerde kolonize olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak; hemolizinin böbrek hasarında önemli rol oynadığı, P fimbriya ve alfa hemolizin oluşturan E.coli suşlarında, fimbriyanın bakteri kolonizasyonunu sağladığı, hemolizinin ise doku harabiyetine neden olduğu ve bu yolla her iki virulans faktörünün birbirinin etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir(106).

Green ve ark. (43) inceledikleri İYİ etkeni suşların %67 'sinin hem hemolizin ürettiği hem de insan O grubu eritrositlerini aglütine ettiğini bildirmişlerdir. Çoşar(21)'ın yaptığı bir çalışmada ,uropatojen E.coli suşlarında hemolizin yapımı ile hemagglütinasyon aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Shokouhizadek(110), 115 üropatojen E.coli suşundan %13.9'nun hem hemolitik hem de MRHA özelliği olduğunu bildirmiştir.

Bakterilerin mukoza ve deri gibi konağa ait doğal bariyerleri geçip özellikle ciddi, sistemik enfeksiyonlar oluşturması, kompleman sisteminin litik etkisine direnç geliştirmesi ile mümkün olmaktadır. Konak infekte edici etkenlere karşı doğal bir savunma sistemi olan alternatif kompleman yolun aktivasyonu sayesinde daha antikor üretilmeden çeşitli patojenleri nötralize edip etkisiz hale getirebilir. Bakteriler değişik mekanizmalarla komplemanın öldürücü etkisinden kaçabilirler. Örneğin, bakteri kapsülünde polisialik asidin ipopolisakkarit O antijeni ile bağlanması C3 konvertaz oluşumunu engeller, ya da ipopolisakkarit O antijenin yan zincir uzunluğundaki değişim membran hücum kompleksinin (MAK) oluşumunu engeller(101, 106).

Çalışmamızda yatan hasta grubundan izole edilen suşların 37(%47)'si , poliklinik hasta grubunda ise 37(%37)'si seruma dirençli bulunmuştur. Toplam 74(%41) suşun serumun bakterisidal etkisine dirençli olduğu saptanmıştır.

Olling ve ark.(89), yaptıkları çalışmada PN suşlarının %63 , sistit suşlarının %70 , ABU suşlarının %19 ve dışkı suşlarının %63'ünün seruma dirençli olduğunu bildirmiştir. Marild ve ark. (79) yaptıkları çalışmada febril üriner sistem enfeksiyon etkeni suşlarda %69 , ABU suşlarında ise %68 oranında, Hull ve ark (54) sistitli hasta suşlarında %61 , ABU suşlarında %67 oranında, Jacobson ve ark.(58) PN suşlarında % 88 ve dışkı suşlarında ise %57

anında, Siegfried ve ark. (112) çocuk hastalardan izole edilen idrar suşlarında %57 ve dışkı suşlarından %32 oranında serum direnci saptamışlardır. Otto ve ark. (91) bakteremik akut PN hastalarda %48, bakteremisi olmayanlarda ise %45 oranında serum direnci bildirmişlerdir.

Ülkemizde ise Ruhi ve ark. (104) PN suşlarında %62, sistit suşlarında %47, ABU suşlarında %63 ve kontrol dışkı suşlarında ise %43 oranında bildirilmiştir.

Çalışmamızda sonuçlar daha çok dışkı suşlarındaki direnç oranlarına yakın çıkmıştır. Yatan ve ayaktan hasta grubu oranları arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Eşitli çalışmalarda serum direncinin virulans faktörü olmadığı, kontrol ve patojen suşları arasında anlamlı fark saptanmadığı sonucuna varılmıştır (54, 79, 104, 135).

E. coli'de çok sayıda fimbriya yapısı bulunur. Fimbriyalar birbirlerinden belli türlerin eritrositlerini hemaglutine etme ve bazı kimyasallarla, oluşan hemaglutinasyon inhibe edilmesi ile birbirlerinden ayrılabilir. Üropatojen E.coli suşlarında bulunan fimbriya yapıları ısıta mannoz varlığında hemaglutinasyonun devam edip (MRHA) etmemesine (MSHA) göre i gruba ayrılır.

MSHA üropatojen E. coli suşlarında tip 1 fimbriya aracılığı ile ve MRHA ise P fimbriya ve X adezinler denilen ve sayıları gün geçtikçe artan fimbriyalar aracılığı ile maktadır. Hemaglutinasyon testleri çeşitli türlerin eritrositleri ile; lam, tüp veya mikropiplaklarda yapılabilmektedir. Çalışmamızda hemaglutinasyon deneyleri insan A ve O kan grubu, kobay, sığır ve tavuk eritrositleri ile lam aglutinasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

İYİ patogenezinde, MRHA oluşturan adezinlerden en önemlisi P fimbriyadır. P fimbriya dışındaki MRHA oluşturan fimbriyal ve nonfimbriyal adezinlere genel olarak X adezinler denilmektedir. X adezinler Dr ailesi adezinleri, S fimbriya, FIC fimbriya, M adezin, fimbriya ve diğer adezinler oluşturur (61).

Fimbriya antijenleri hücrelere tutunma ve dokuda kolonizasyona neden olduğundan kolonizasyon faktör antijenleri olarak da adlandırılırlar. Genellikle insan kaynaklı ETEC suşlarının CFA I, II, III ve IV olmak üzere dört farklı kolonizasyon faktör antijeni sentezlediklerini gösterilmiştir. CFA I ve CFA II antijenleri farklı türlere ait eritrositleri D-

mannoz varlığında aglütine etme yeteneğindedir, yani MRHA özelliği taşırlar. CFA I, A rubu insan, sığır ve tavuk eritrositlerini; CFA II, sığır ve tavuk eritrositlerini; D-mannoz arlığında aglütine eder. Çeşitli çalışmalarda CFA I ve CFA II antijeni taşıyan E.coli uşlarının çoğunlukla ETEC grubundan olduğı bildirilmiştir. (36, 85)

Bizim çalışmamızda, CFA I ve CFA II antijeni taşıyan suş bulunmamıştır. Bu da ETEC grubu bir suş bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Evans ve ark. (37), MRHA österen 31 ETEC suşundan sadece birinin CFA II içerdini göstermiştir.

Çalışmamızda yatan hasta grubundan elde edilen suşlarda % 25, poliklinik hasta rubunda ise % 19 oranında MRHA saptanmıştır. Yine yatan ve poliklinik hasta suşlarının irası ile % 24 ve % 28 oranında MSHA yaptıkları, yatan hasta grubunda hemaglütinasyon ranının % 41, poliklinik grupta ise % 46 olduğı tesbit edilmiştir. Yatan hasta grubunda % 5 e poliklinik hasta grubunda ise % 1 oranında MRHA ve MSHA birlikteliğı gözlenmiştir.

Kobay kanı ile MSHA verip, insan kanı ile hemaglütinasyon saptanmayan suşların tip fimbriya taşıdığı belirtilmiştir. Yatan ve poliklinik hastaların tip 1 fimbriya pozitifliğı oranı % 10 ve % 18 oranında düşük bir düzeyde saptanmıştır.

MRHA yapan suşlar, başta P fimbria olmak üzere, farklı X fimbriyalar taşırlar. İnsan anı ile MRHA verip, sığır kanı ile hemaglütinasyon vermeyen suşların büyük bir olasılıkla P imbriya pozitif olduğı varsayılarak, yatan hastada % 15 ve poliklinik hasta grubunda ise % 7 oranında saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda idrar yolu infeksiyonu etkeni olarak izole edilen E.coli suşlarının % 18 – 84'ünün MRHA verdiği, dışkı izolatlarında ise bu oranın % 2-36 oranında değıştiğı ildirilmektedir. (41, 43, 106,56,49)

İkâheimo ve ark. (55), nozokomiyal İYİ geçiren hastalarda izole edilen E.coli uşlarında % 11.5 oranında P fimbriya saptarken; bu suşların % 17'sinin P fimbriya olmayan nannoza dirençli adezinleri taşıdıklarını, % 15.2 'sinde ise tip 1 fimbriya olduğunu ildirmişlerdir.

Gander ve ark. (41), Stenqvist ve ark. (121) yaptıkları çalışmalarda, PN suşlarında sırasıyla % 83, % 63, ; sistit etkeni suşlarında % 61, % 19, ve ABU suşlarında ise % 52, % 19 oranlarında MRHA saptamışlardır.

Ülkemizde yapılan çalışmada, Shokouhizadeh (Çam) (110), PN suşlarında % 36, sistit % 22, ABU ise % 23 oranında MRHA saptamıştır. Aynı şekilde Ruhi (104), PN suşlarında % 81, sistit % 58, ABU % 47 oranında saptamıştır. Coşar (21) yaptığı çalışmada % 39 oranında MRHA ve % 12 oranında MSHA saptamış, bu çalışmada olduğu gibi hemoliz yapan suşlarla hemagglütinasyon pozitif suşlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ögüt(92) idrar suşlarında % 31, dışkı örneklerinde ise % 1.3 oranında MRHA saptamıştır. MSHA oranı ise % 49 ve % 51'dir.

P fimbriyalar insan P1 grubu eritrositleri ile MRHA göstermektedir. Bu P fimbriya fenotipini araştırmak için yeterli olmamaktadır. Çünkü, MRHA'nu X adezinler de yapmaktadır. P fimbriya fenotipinin İYİ etkeni E.coli suşlarında X adezinlere göre çok daha yaygın olması nedeniyle MRHA göreceli olarak bir fikir vermektedir.

Doming ve ark. (28) yaptığı çalışmada İYİ'de P fimbriyalı E.coli suşlarının patojenik önemini araştırmışlardır. Bakteriürisi olan hastalardan izole ettikleri 2010 şusun 206'sında %10.2) P fimbriya saptamışlardır. İzole edilen 956 E.coli suşundan 206'sı (% 21.5) P fimbriyalı bulunmuştur. İzole edilen etkenler içinde sadece E.coli suşları P fimbriyalı saptanmıştır. Komplike olmayan akut pyelonefritte P fimbriyanın patogeneze rolü olduğunu, obstrüktif üropati gibi durumlarda ise bakterinin P fimbriya özelliği olmaksızın akut piyelonefrite neden olabildiğini göstermişlerdir.

İsviçre'de yapılan bir çalışmada çocuk hastalardan izole edilen suşlarda P fimbriya oranını akut PN 'de %91, akut sistitde %19 , ABU'da %14 ve fekal suşlarda %7 olarak saptamışlardır. P fimbriyanın piyelonefrit patogenezinde öneminin yanında, akut piyelonefritli çocukların fekal flora ve periüretal bölge florasında piyelonefritojenik E.coli suşlarının baskın olduğunu göstermişlerdir. Yeni piyelonefrit atakları geliştirmek üzere bu bölgede kolonizasyon uzun süreli antibiyotik profilaksisini gündeme getirmektedir(64).

Karkkinen ve ark(66), immun sistemi baskılanmış kişilerde ve sağlıklı kişilerde E.coli suşlarının virulans faktörlerini karşılaştırmışlardır.İmmun sistemi baskılanmış kişilerde %76, immun sistemi normal kişilerde %95 oranı ile E.coli en sık izole edilen etken olarak saptanmış olup, G adhesin, hemolizin üretimi, belli O-K antijenlerinin varlığı ve MRHA pozitifliği gibi E.coli'ye ait virulans özelliklerini immun sistemi baskılanmış hastalarda çok daha düşük oranda bulmuşlardır. Özellikle G adezinleri (%35/%65) ve MRHA (%32/%55) özelliklerinin görülme sıklığı bakımından önemli bir fark saptamışlardır. Hastanın immun sistemi baskılanmış ise E.coli suşlarının, virulans faktörlerinin yokluğunda bile sıklıkla İYİ'ye neden olabileceğini göstermişlerdir.

Tekrarlayan piyelonefritli çocuk hastalarda %47 oranında vezikoüreteral reflü saptamışlardır.Reflüsü olan çocuklarda MRHA, serum direnci ve hemolizin gibi virulans faktörlerini anlamlı olarak daha az saptamışlardır.(78)

Foxman ve ark.(39,40) ilk kez İYİ geçiren kadın hastalardan izole ettikleri E.coli suşlarının virulans özelliklerini genotipik olarak incelemişlerdir.%37.5 oranında alfa hemolizin(hly geni), %52.8 oranında P fimbriya (pap ve prs geni),%30.6 oranında S fimbriya (sfa geni) ve %100 oranında Tip1 fimbriya (fim geni) saptamışlardır.İkinci kez İYİ geçiren hastaların %58'nin aynı suşla infekte olduklarını göstermişlerdir.Dr adhesinin (drb geni) ikinci kez İYİ riskini 2 kat artırdığını, CNF1(sitotoksik nekrotizan faktör),hemolizin ve S fimbriyal adezinin (sfa) ise ikinci İYİ riskini azalttığını belirtmişlerdir.Kadın hastaların %25'nin ilk 6 ay içinde ikinci kez ve %3'nün ilk 6 ay içinde üçüncü kez İYİ geçirdiklerini saptamışlardır.

E.coli 'de kobay eritrositleri ile MSHA oluşturan tek fimbriya tip 1 fimbriyadır. Tip 1 fimbriya genotipi çeşitli çalışmalarda % 92 - % 100 oranında oldukça yüksek bulunurken serotip % 14 - % 90 arasında gözlenmektedir(39, 54, 139).

Fimbriya ekspresyonu tip 1 fimbriya operonu ile kontrol edilmektedir. Bakteri fimbriyalı durumdan fimbriyasız duruma genomik bir değişimle geçebilir. Çevresel koşullar tip 1 fimbriyanın fenotipik olarak saptanmasında farklı sonuçlara neden olabilir. Bu çalışmada tip 1 fimbriyanın düşük oranda saptanması bu şekilde açıklanabilir.Sıvı besiyerinde seri pasajlar sonucu mannoza bağlanma oranının arttığı bildirilmiştir(30,88).

Bu çalışmada hemaglutinasyon tiplmesi sonucu hem yatan hem poliklinik hasta grubunda tipIVB, tipV, tipIVA, tipVIA ve tipIIIA olduğu saptanmıştır. ETEC grubu suşların hip olduğu CFA I ve CFA II antijenine sahip (tipI ve tipII) suşa rastlanmamıştır.

Evans ve ark. (36, 37, 38) hemaglutinasyon tiplmesi ile ilgili çalışmalarında idrardan elde edilen suşların büyük bir bölümünün tipIVB, tipVIA, tipIII ve tipIVA grubuna ait olduğunu saptamışlar, ekstraintestinal sistemden izole edilen suşların hemaglutinasyon tiplerinin daha çok tipVI, tipIVB ve tipIII olduğunu göstermişlerdir.

Blanco ve ark. (15, 16) üropatojen E. coli suşlarının genotipik ve fenotipik özelliklerini incelemişler, MRHA yapan suşların %90'ında pap ve/veya sfa operonunu taşımışlardır. Pap ve/veya sfa operonuna sahip olma ile belli O serogruplarına ait olma, hemolizin, CNF1 gibi toksin üretimi, tipIII ve tipIVA hemaglutinasyon tiplerine ait olma arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada antimikrobiyallere çoğul dirençli olma özelliklerinin dışında araştırılan diğer virulans özellikleri yatan hasta ve poliklinik hasta grubunda anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Antimikrobiyal maddelere karşı özellikle hastane kaynaklı suşlarda artan oranlarda direnç gelişimi söz konusudur. Çocuk hasta grubu ile yapılan çalışmaların yetersiz sayıda olduğu gözlenmekte olup çocuklardaki direnç sorununun belirlenebilmesi için; uygulanan tedavi ve profilaksi protokolleri gözönüne alınarak, klinisyenlerle işbirliği içinde, hastaların yaş ve cinsiyet dağılımının da değerlendirildiği, geniş kapsamlı, çok merkezli ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz

ÖZET

Bu çalışmada idrar yolu infeksiyonu şüphesi ile çocuk hastalardan gönderilen idrar örneklerinin kültürleri sonucunda 1008 örnekte İYİ destekleyecek sayıda bakteri üremesi saptanmıştır. İYİ etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalar; E. coli(%48.1), K. pneumoniae (%10), K. oxytoca (%4) ve P. mirabilis saptanmıştır.

79 suş yatan hasta ve 100 suş poliklinik hasta grubundan izole edilen 179 E.coli şunun antimikrobiyallere direnci ve çeşitli virulans özellikleri araştırılmıştır.

Ampisiline, ampisilin-sulbaktama, amoksisilin-klavulanik asit ve kotrimoksazole karşı %100 oranında direnç saptanırken, imipenem, meropenem ve amikasin direncine rastlanmamıştır. Sefuroksim sodyum, sefuroksim aksetil, seftriakson, amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam direnci yatan hasta grubundan izole edilen suşlarda anlamlı olarak %100 ile %100 oranında bulunmuştur. Yatan hasta grubunda %12.7, poliklinik hasta grubunda %100 oranında SBL saptanmıştır.

Beş veya daha fazla antimikrobiyale dirençli suşlar çoğul dirençli kabul edilmiş, yatan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla rastlanmıştır (%46/%19).

Hemolizin suşların %43'ünde saptanmış, iki grup arasında anlamlı farka stlanmamıştır. Hermoliz oluşturan suşların %60'ının hemagglütinasyon yaptığı ve bu ilişkinin anlamlı olduğu saptanmıştır.

Yatan hasta grubundan izole edilen suşların %47'si, poliklinik hasta grubunda ise %37'si seruma dirençli bulunmuştur. Hemoliz oluşturan suşların %53'ü serumun bakterisidal kisine dirençli saptanmıştır ve bu ilişki anlamlı bulunmuştur.

Yatan ve poliklinik hastalardan izole edilen suşlarda MRHA ve MSHA oranı sırasıyla %25, %19 ve %24, %28 olarak saptanmıştır. Tip1 fimbriya %10 ve %18 oranında bulunmuştur. Hemaglütinasyon tiplemesi sonucu her iki grupta da suşların daha çok tipIVB, 5VA, tipIVA, tipVIA ve tipIIIA ya ait olduğu görülmüştür.

Yatan ve poliklinik hasta grubunda E.coli suşlarının virulans açısından farklı bulunmadığına antimikrobiyal maddelere direnç durumu açısından hastane kaynaklı suşlarda direnç oranlarının daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ağel H E, Durmaz B, Kutlu O, Balat A, Aşgın N : Lorakarbefin antimikrobiyal aktivitesi ve alt üriner sistem infeksiyonlu pediatrik hastalarda etkinliği. ANKEM Derg 14 : 79 – 84 (2000).
2. Akbaş E, Levent B, Dalkılıç İ, Güvener E: Üriner sistem örneklerinde hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı mikroorganizmaların dağılımı. Klimik Derg 7: 32 – 34 (1994).
3. Alon U, Davidai G, Berant M, Merzbach D : Five-year survey of changing patterns of susceptibility of bacterial uropathogens to trimethoprim – sulfamethoxazole and other antimicrobial agents, Antimicrob Agents Chemother 31 : 126 – 128 (1987).
4. Alpay H, Göknel Ö, Bilgen N, Yıldız M, Alikeşifoğlu M, Karal M, Özçay S : Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 9: 118 (1995).
5. Aydın M D, Büyükbaba Ö, Anğ Ö : İdrar yolu infeksiyonu etkeni Enterobacteriaceae suşlarında kinolon duyarlılığı. ANKEM Derg 10 : 19 – 23 (1996)
6. Aytan A, Yorgancıgil B, Aydemir M, Ökten F, Çetin H, Örmeci A R: Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılığı. İnfek Derg 12:9-11 (1998).
7. Babacan M, Balkan R, Ayyıldız A : Üriner infeksiyonlardan izole edilen Escherichia coli suşlarının beta-laktam ve aminoglikozit grubundan çeşitli antibiyotiklere ve sulfametoksazol - trimetoprim duyarlılıkları. İnfek Derg 4 : 557 – 562 (1990).
8. Barlas Ş, Çolak H, Usluer G : Üriner sistem infeksiyonlarında etken olan Escherichia coli'lerin hemoliz ve adhezin özellikleri. İnfek Derg 6 : 35 – 36 (1992).
9. Baron E J, Peterson L R, Finogold S M: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9th Ed., The CV Mosby CV, Toronto : 362 (1994).
10. Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B (eds). In: Nelson textbook of pediatrics, 16th Ed., Philadelphia, WBSaunders Company : 1621 – 1625 (2000).
11. Benton J, Chawla J, Parry S, Stickler D: Virulence factors of Escherichia coli from urinary tract infections in patients with spinal injuries. J Hosp Infect 22 : 117 – 127 (1992).
12. Beutin L, Montenegro M A, Orskov I, Orskov F, Prada J, Zimmermann S, Stephan R: Close association of verotoxin (Shiga-Like Toxin) production with enterohemolysin production in strains of Escherichia coli. J Clin Microb 27: 2559-2564 (1989).
13. Beutin L: The different hemolysins of Escherichia coli. Med Microbiol Immunol 180: 167 – 182 (1991).
14. Bilgehan H, Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları, 10. baskı, Barış Yayınları, İzmir : 3-16 (2001).

15. Blanco M, Blanco J E, Alonso M P, Mora A, Balsalobre C, Munoa F, Juarez A, Blanco J: Detection of pap, sfa and adhesin-encoding operons in uropathogenic *Escherichia coli* strains: Relationship with expression of adhesions and production of toxins. *Res Microbiol* 148: 745 – 755 (1997).
16. Blanco M, Blanco J E, Rodriguez E, Abalia I, Alonso M P, Blanco J : Detection of virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* by polymerase chain reaction (PCR) : Comparison with results obtained using phenotyping methods. *J Microbiol Methods* 31 : 37 – 43 (1997).
17. Brooks G F, Butel J S, Morse S A (eds): Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. 22nd Ed. Newyork : McGraw – Hill: 146 (2001)
18. Chon C H, Lai F C, Shortliffe L M D: Pediatric urinary tract infections. *Pediatric Clin N Am* 48: 1441 – 1459 (2001).
19. Colle J G, Fraser A G, Marmion B P, Simmons A (eds). Mackie and McCartney Practical Medical Microbiology, 14th Ed., Churchill Livingstone, Newyork : 363 – 367 (1996).
20. Connell H, Agace W, Klemm P, Schembri M, Marild S, Svanborg C: Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc. Natl Acad Sci* 93: 9827 – 9832 (1996).
21. Coşar G: Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, hemoliz ve insan 0 grubu eritrositler ile hemagglütinasyon özellikleri. *İnfek Derg* 2 : 55 – 60 (1988).
22. Coşkun Ş, Yücedağ G, Önder Y, Ünlü E: İdrar yolu infeksiyonlarında izole edilen bakteriyel etkenler ve bunların antimikrobiklere karşı duyarlılıklarının son dört senelik değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 21: 167 – 179 (1991).
23. Crichton P B, Old D C : Characterization of *Escherichia coli* strains from longterm urinary tract infections by combined typing techniques. *J Urol* 123: 160 – 162 (1983).
24. Çelebi S, Ayyıldız A, Aktaş O: Nozokomial üriner infeksiyonlardan izole edilen *Candida* ve diğer bakteriyel etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 282-287 (1990)
25. Çetin B D, Gündüz A, Şensoy A, Korkmaz F, Seber E : Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta–laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılık özellikleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31 : 41 – 45 (2001)
26. Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M : Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM* 14 : 576 – 579 (2000).
27. DeRee Y M, Scwillens P, Vanden Bosch J F: Monoclonal antibodies for serotyping the fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Clin Microb* 24: 121-125 (1986).
28. Domingue G J, Roberts J A, Laucirica R, Ratner M H, Bell D P, Suarez G M, Kallenius G, Svenson S: Pathogenic significance of Pfimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *J Urol* 133 : 983 – 989 (1985).

29. Dökmetaş İ, Bakır M, Yalçın A N, Gürün A, Bakıcı M Z: Hastanede gelişen üriner sistem infeksiyonlarında predispozan faktörler, kliniklere göre dağılım, etkenler ve bazı antibiyotiklere duyarlılık durumu. ANKEM Derg 9: 38 – 42 (1995).
30. Duguid J P, Clegg S, Wilson M I: The fimbrial and nonfimbrial hemagglutinins of *Escherichia coli*. J Med Microbiol 12 : 213 – 227 (1979).
31. Eisenstein B I, Zaleznik D F: Enterobacteriaceae. In: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles on practice of infectious diseases, 5th Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia : 2294 - 2301 (2000).
32. Erayman İ, Erayman B, Arıbaş E T: İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 15 : 164 (2001).
33. Ergin M, Yılmaz O : İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 11: 70 – 73 (1997).
34. Ergür A T, Türkay S, Cevit Ö, Bakır M, Gültekin A: Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonları. İnfek Derg 13 : 21 – 24 (1999).
35. Ergüven M, Talay S, Babaoğlu K, Toprak A, Tamkan Ş, Özçay S : Çocuklarda idrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 13 : 137 (1999).
36. Evans D J, Evans D G, Dupont H L: Hemagglutination patterns of enterotoxigenic and enteropathogenic *Escherichia coli* determined with human, bovine, chicken and guinea pig erythrocytes in the presence and absence of mannose. Infect Immun 23 : 336 – 346 (1979).
37. Evans D J, Evans D G, Höhne C, Noble M A, Haldane E V, Lior H, Young L S : Hemolysin and K antigens in relation to serotype and hemagglutination type of *Escherichia coli* isolated from extraintestinal infections. J Clin Microbiol 13 : 171 – 178 (1981).
38. Evans D J, Evans D G, Young L S, Pitt J : Hemagglutination typing of *Escherichia coli* : Definition of seven hemagglutination types. J Clin Microbiol 12 : 235 – 242 (1980).
39. Foxman B, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marrs C F: Bacterial virulence characteristics of *Escherichia coli* isolates from first- time urinary tract infection. J Infect Dis 171: 1514 – 21 (1995).
40. Foxman B, Zhong L, Tallman P, Palin K, Rode C, Bloch C, Gillespie B, Marrs C F : Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection. J Infect Dis 172 : 1536 – 41 (1995).
41. Gander R M, Thomas V L, Forland M: Mannose-resistant hemagglutination and P receptor recognition of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from adult patients. J Infect Dis 151: 508-513 (1985).
42. Ghiro L, Cracco A T, Sartor M, Comacchio S, Zacchello G, Amico R D: Retrospective study of children with acut pyelonephritis, Nephron 90 : 8 – 15 (2002).

43. Green C P, Thomas V L: Hemagglutination of human type O erythrocytes, hemolysin production and serogrouping of *Escherichia coli* isolated from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Infect Immun* 31: 309-315 (1981).
44. Grennwood D, Slack R, Pentherer J: *Medical Microbiology*, 15th Ed., Churchill Livingstone, Newyork : 267 – 275 (1997).
45. Gupta K, Scholes D, Stam W E: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 281:736-738 (1999).
46. Gündüz M, Din N, Kapuağası A, Oskovi H, Çakmak F: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM* 12: 129 (1998).
47. Gür D, Kanra G, Ceyhan M, Secmeer G, Kanra B, Kaymakoglu İ: Epidemiology and antibiotic resistance of Gram negative urinary pathogens in pediatric patients. *Turk J Pediatr* 41: 37 – 42 (1999).
48. Gürdoğan K, Arslan H : Hastane kökenli ve hastane dışı *Escherichia coli*'lerde çift disk sinerji yöntemiyle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu. *Flora* 4 : 177 – 180 (1999).
49. Harberg L, Jodal U, Korhonen T M, Lidin-Janson G, Lindberg U, Svanborg-Eden C: Adhesion, hemagglutination and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun* 31: 564 – 570 (1981).
50. Hoşgör M, Coşar G, Ermertcan Ş, Çarıkçı A Y : Üropatojen *Escherichia coli* kökenlerinin bazı virülans özellikleri. *Infek Derg* 14 : 225 – 228 (2000).
51. Hubrecht J M, Lontie M, Caudron M: The in vitro susceptibility of urinary tract pathogens to mecillinam, compared with other antimicrobial agents: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect*, 7 (Suppl 1) : 70 (2001).
52. Hughes C, Hacker J, Roberts A, Goebal W: Hemolysin production as a virulence marker in symptomatic and asymptomatic urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Infect Immun* 39 : 546 – 551 (1983).
53. Hughes C, Phillips R, Roberts A P: Serum resistance among *Escherichia coli* strains causing urinary tract infection in relation to O type and the carriage of hemolysin, colicin and antibiotic resistance determinants. *Infect Immun* 35: 270-275 (1982).
54. Hull R A, Rudy D C, Wieser I E, Donovan W H : Virulence factors of *Escherichia coli* isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. *J Clin Microbiol* 36 : 115 – 117 (1998).
55. Ikäheimo R, Siitonen A, Kärkkäinen U, Mäkelä PH : Virulence characteristics of *Escherichia coli* in nosocomial urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 16 : 785 – 791 (1993).
56. Israele V, Darabi A, McCracken G H: The role of bacterial virulence factors and Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in infants. *AJDC* 141: 1230 – 4 (1987).

57. İlhan F, Palabıykoğlu İ, Bengisun J S: *Escherichia coli* suşlarında direnç profillerinin değerlendirilmesi . *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 31 : 33 – 55 (2001).
58. Jacobson S H, Hamorlind M, Lidfeldt K J: Incidence of aerobactin positive *Escherichia coli* strains of patient with symptomatic urinary tract infection. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 7: 630 (1998).
59. Johnson C C: Definition, classification and clinical presentation of urinary tract infections. *Med Clin N Am* 75 : 241 – 252 (1991).
60. Johnson J R, Orskov I, Orskov F, Goulet P, Picard B, Moseley S L, Roberts P L, Stamm W E : O, K and H antigens predict virulence factors, carboxylesterase B pattern, antimicrobial resistance, and host compromise among *Escherichia coli* strains causing urosepsis. *J Infect Dis* 169: 119 – 26 (1994).
61. Johnson J R : Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 4: 80 – 128 (1991).
62. Kahlmeter G : The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicenter epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens – interim report. *J Antimicrob Chemother* 46 (Suppl.S1) : 15 – 22 (2000).
63. Kaiyser B, Honson L A, Jodel U, Jonson G L: Frequency of *E.coli* K antigens in urinary tract infections in children. *Lancet* 1: 663 (1997).
64. Källénus G, Svenson S B, Hultberg H, Möllby R, Helin I, Cedergren B, Winberg J: Occurrence of P fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* ii: 1369 – 1372 (1981).
65. Karabiber N, Karahan M: Nozokomiyal ve hastane dışı idrar yolu infeksiyonu etkenlerinin görülme sıklığı bakımından karşılaştırılması. *Klinik Derg* 5: 110 – 111 (1992).
66. Kärkkäinen UM, Ikäheimo R, Katila M L, Sivonen A, Siitonen A : Low virulence of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infection in renal disease patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19 : 254 – 259 (2000).
67. Kaya D, Öksüz Ş, Kaya E: Üriner sistem infeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 13: 136 (1999).
68. Kaya D, Şahin İ, Öksüz Ş, Ertör O: İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının siprofloksasin ve trimetoprim – sulfametoksazole duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 16 : 7 – 9 (2002).
69. Kaygusuz S, Apan T, Kılıç D: İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 15 : 165 (2001).
70. Kaynar V, Koşanoğlu R, Akata F, Bozkurt Y: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 20: 253 – 258 (1990).
71. Khan A S, Kniep B, Oelschlaeger A T, Die I V, Korhonen T, Hacker J: Receptor Structure for F_{1c} fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 68 : 3541 – 3547 (2000).

72. Kılıç S S, Felek S, Aşçı Z, Barlas H, Orak S: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 4: 571 – 577 (1990).
73. Koneman E W, Allen S D, Jonda W M, Schreckenber P C, Winn W C, Jr: *Color Atlas Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5th Ed., Lippincott, Philadelphia, Newyork.: 171 (1997).
74. Kunin C M: *Urinary tract infection detection, prevention and management* 5th Ed., Williams and Wilkins, Baltimore : 78 – 98, 280 – 321 (1997).
75. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Değerli K, Özbilgin A, Özbakkaloğlu B: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 12: 371 – 374 (1998).
76. Larcombe J: Urinary tract infection in children. *BMJ* 319: 1173-1175 (1999).
77. Lepelletier D, Carroff N, Reynaud A, Ricket H: *Escherichia coli*: Epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Infect Dis* 29 : 548 – 552 (1999).
78. Lomberg H, Hellström M, Jodal U, Leffler H, Lincoln K, Svanborg – Eden C: Virulence-associated traits in *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with or without vesicoureteral reflux. *J Infect Dis* 150 : 561 – 569 (1984).
79. Marild S, Wettergren B, Hellström M, Jodal U, Lincoln K, Orskov I, Orskov F, Svanborg-Eden C : Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J Pediatr* 112 : 348 – 354 (1988).
80. Marks M I, Arrieta A C: Urinary tract Infections. In: Feign R, Cherry J (eds). *Textbook of Pediatric Infections Diseases*, 4th Ed, WB Saunders Company, Philadelphia : 483 – 499 (1998).
81. May A K, Sawyer R G, Gleasan T, Whitworth A, Pruett T L: In vivo cytokine response to *Escherichia coli* α – hemolysin determined with genetically engineered hemolytic and nonhemolytic *Escherichia coli* variants. *Infect Immun* 64 : 2167 – 2171 (1996).
82. McMillan J, DeAngelis C D, Feigin R D, Warshaw J B(eds): *Oski's pediatrics principle and practice*, 3rd Ed., Lippincott William and Wilkins, Philadelphia :1560 (1999).
83. Mir S : İdrar yolu infeksiyonları. *ANKEM Derg* 15 : 462 – 475 (2001).
84. Nandiva L S, Amyes S G B : Plazmid – mediated β lactam resistance in pathogenic Gram negative bacteri isolated in South India, *J Antimicrob Chemother* 26 : 279 – 290 (1990).
85. Nataro J P, Kaper J B: Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 11: 142 – 201 (1998).
86. National Committee for Laboratory Standarts: Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Twelfth Informational Supplement NCCLS document M100-S12, NCCLS, Wayne:27 (2002).

87. Nicolle L : Pivmecillinam for the treatment of acut uncomplicated urinary infection. Intern J Clin Pract 53 : 612 – 617 (1999).
88. O'Hanley P, Low D, Romero I, Lark D, Vosti K, Falkow S, Schoolnik G: Gal-Gal binding and hemolysin phenotypes and genotypes associated with uropathogenic Escherichia coli. N Engl J Med 313: 414 – 420 (1985).
89. Olling S, Hanson L A, Holmgren J, Jodal U, Lincoln K, Lindberg U: The bactericidal effect of normal human serum on Escherichia coli strains from normals and from patients with urinary tract infections. Infect 1 : 24 – 28 (1973).
90. Opal S M, Cross A S, Gemski P, Lyhte L W : Aerobactin and α – hemolysin as virulence determinants in Escherichia coli isolated from human blood, urine and stool. J Infect Dis 161 : 794 – 796 (1990).
91. Otto G, Sandberg T, Marklund B I, Ulleryd P, Svanborg C: Virulence factors and pap genotype in Escherichia coli isolated from women with acut pyelonephritis, with or without bacteremia. Clin Infect Dis 17 : 448 – 56 (1993).
92. Ögüt T : Escherichia coli suşlarında çeşitli virulans faktörlerin araştırılması. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul (2001).
93. Özenci M V, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N : Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen Escherichia coli suşlarının sulbaktam–ampisilin ile klavulanik asit–amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması. Infek Derg 13 : 71 – 73 (1999).
94. Özhan M, Aksoy A M, Karaarslan A: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarının çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 23 : 142 – 144 (1993).
95. Özsoy M F, Pahsa A, Yıldırım A, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Öncül O : Klebsiella ve Escherichia coli suşlarında Beta–laktam antibiyotiklere direnç ve “Genişlemiş spektrumlu Beta – laktamaz” sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 31 : 46 – 53 (2001).
96. Paton J C, Paton A W: Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin – producing Escherichia coli infections. Clin Microbiol Rev 11: 450 – 479 (1998).
97. Pawinska A, Kaminska W, Dzierzanowska D: Epidemiological typing of Klebsiella pneumoniae strains responsible for urinary tract infections in Children's Memorial Health Institute, Warsaw. Clin Microbiol Infect 7 (Suppl 1) : 293 (2001).
98. Pere A, Nowicki B, Saxen H, Siitonen A, Korhonen T K : Expression of P, Type 1 and Type 1C fimbriae of Escherichia coli in the urine of patients with acut urinary tract infection. J Infect Dis 156 : 567 – 574 (1987).
99. Quinn J P : Clinical significance of extended spectrum beta–lactamases. Eur J Clin Infect Dis 13 (Suppl 1) : 39 (1994).

100. Remington J S, Klein J O: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 3rd Ed., WB Saunders Company, Philadelphia : 690 – 699 (1990).
101. Rother K, Till G O, Hansch G M (eds): The Complement Systems, 2nd Ed., Springer, Berlin: 286 (1998).
102. Rozenberg-Arska M, Visser M R. Enterobacteriaceae. In: Armstrong D, Cohen J(eds). Infectious Diseases, Mosby CO, London: 17.1-17.12 (1999).
103. Rudolph M A, Hoffman J I E, Rudolph C D (eds): Rudolph's pediatrics 20th Ed., Simon and Schuster Company, Stanforrd, Connecticut : 1388 (1996).
104. Ruhi M Z, ozenci H, Ataoğlu H, Aysev D: Üriner sistem infeksiyonu bulunan çocukların idrarlarında izole edilen Escherichia coli suşlarının virölans faktörleri ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 30 : 85 – 92 (2000).
105. Russo T A, Johnson J R: Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of Escherichia coli: ExPEC. J Infect Dis 181 : 1753 – 1754 (2000).
106. Salyers A A, Whitt D D (eds). Bacterial pathogenesis a molecular approach. ASM Press, Washington DC : 40, 205 (1994).
107. Sandberg T, Kaijser B, Lidin-Janson G, Lincoln K, Orskov F, Orskov I, Stokland E, Svanborg – Eden C : Virulence of Escherichia coli in relation to host factors in women with symptomatic urinary tract infection. J Clin Microbiol 26 : 1471 – 1476 (1988).
108. Saraçlı M A, Baylan O, Gün H : riner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 13 : 73 – 78 (1999).
109. Sham D F, Thornsberry C, Mayfield D C, Jones M E, Karlowsky J A: Multidrug resistant urinary tract isolates of Escherichia coli : Prevalence and patient demographics in the United States in 2000. Antimicrob Agents Chemother 45 : 1402 – 1406 (2001).
110. Shokouhizadeh (AM) S: ropatojen Escherichia coli suşlarında virölans faktörlerinin araştırılması. İÜ İstanbul Tıp Fakóltesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, İstanbul (1996).
111. Short E C, Kurtz H J: Properties of the hemolytic activities of Escherichia coli. Infect Immun 3 : 678 (1971).
112. Siegfried L, Kmetova M, Janigova V, Sasínka M, Takacova V: Serum response of Escherichia coli strains causing dyspepsia and urinary tract infection : Relation to α hemolysin production and O Type. Infect Immun 63 : 4543 – 4545 (1995).
113. Siegfried L, Puzova H, Kmetova M, Kerestesova A: Killing of α hemolytic and nonhemolytic Escherichia coli strains in human serum and polymorphonuclear leucocytes. J Med Microb 37: 3 (1992).
114. Sirot D: Extended- spectrum plasmid-mediated beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 36 (Suppl A) : 19 – 34 (1995).

115. Sobel J D, Kaye D: Urinary Tract Infections. In : Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia: 773 (2000).
116. Sönmez E, Taşkın R, Felek R, Çelebi S: Üriner sistem infeksiyonu şüphesi olan hastalardan alınan idrar örneklerinden üretilen bakterilerin kinolon grubu bazı antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM Derg 6: 395 – 397 (1992).
117. Stamm W E, Stapleton A E: Approach to the patients with urinary tract infection. In: Gorbach S L, Bortlett J G, Blacklow N B (eds). Infectious Diseases, 2nd Ed., WB Saunders Company, Philadelphia : 943 (1998).
118. Stanley P, Koronakis V, Hughes C: Acylation of Escherichia coli hemolysin: A unique protein lipidation mechanism underlying toxin function. Microbiol Mol Biol Rev 62: 309 – 333 (1998).
119. Stapleton A, Moseley S, Stamm W E : Urovirulence determinants in Escherichia coli isolates causing first episode and recurrent cystitis in women. J Infect Dis 163 : 773 – 779 (1991).
120. Steadman R, Topley N: The virulence of Escherichia coli in the urinary tract. In: Brumeitt W, Hamilton-Miller J M T, Bailey R R (eds). Urinary tract infections, Chapman and Hall Medical, London : 37 – 58 (1998).
121. Stenqvist K, Sandberg T, Lidin-Janson G, Orksov F, Orksov I, Svanborg-Eden C : Virulence of Escherichia coli in urinary isolates from pregnant women. J Infect Dis 156 : 870 – 877 (1987).
122. Strohl W A., Rouse H, Fisher B D. Harvey R A, Champe P.C (eds). Lippincott's Illustrated Reviews : Microbiology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 12 (2001).
123. Stull L T, Lipuma J J: Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. Med Clin N Am 75 : 287 – 297 (1991).
124. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F: Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatric Nephrology 9: 549-552 (1995).
125. Tabak F, Dumankar A, Hondur N, Aktuğlu Y: Üriner sistem infeksiyonlarından elde edilen bakterilerin kinolonlara in vitro duyarlılıkları. ANKEM 7: 41 – 45 (1993).
126. Taylor P W : Sensitivity of some smooth strains of Escherichia coli to the bactericidal action of normal human serum. J Clin Path 27 : 626 – 629 (1974).
127. Tekerekoğlu M S, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K: Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu. İnfek Derg 12: 375 – 379 (1998).
128. Tezeren D, Öztürk S, Eren N, Balaban N : Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakterilerin kinolonlara in vitro duyarlılığı. ANKEM Derg 9: 119 (1995).

129. Torun M M, Altinkum S M, Öztaş Ö, Aslan S S: Üriner sistem infeksiyonlu hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin çeşitli antibiyotik maddelere direnç durumları. 4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, program ve özet kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:37, İstanbul : 194 (1999).
130. Tullus K, Winberg J : Urinary tract infections in childhood. In: Brumeitt W, Hamilton-Miller J, Bailey R R (eds). Chapman and Hall Medical, London : 175 - 197 (1998)
131. Turku T, Corcaci C, Luca V, Fintinaru R, Scurtu R, Teodor A: Resistance phenotypes at Enterobacteriaceae spp. involved in urinary tract infections : the task of the microbiologist in guiding antibiotherapy. Clin Microbiol Infect, 7 (Suppl: 1) : 71 (2001).
132. Tünger Ö, Sürücüoğlu S, Gazi H, Özbakkaloğlu B: Hastane dışı ve hastane kökenli idrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta – laktamaz varlığının araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, ANKEM Derg 14 : 143 (2000)
133. Ulleryd P, Lincoln K, Scheutz F, Sandberg T: Virulence characteristics of Escherichia coli in relation to host response in men with symptomatic urinary tract infection. Clin Infect Dis 18 : 579 – 84 (1994).
134. Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Özgenç O: İdrar örneklerinden soyutlanan Gram olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. Infek Derg 15: 249 – 253 (2001).
135. Vidotto M C, Furlaneto M C, Perugini M R E : Virulence factors of Escherichia coli in urinary isolates. Brazilian J Med Biol Res 24 : 365 – 373 (1991).
136. Vorland L H, Carlson K, Aalen O: Antibiotic resistance and small R plasmids among Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in Northern Norway. Antimicrob Agents Chemother 27 : 107 – 113 (1985)
137. Waalwijk C, Maclaren D M, Graaff J: In vivo function of hemolysin in the Nephropathogenicity of Escherichia coli. Infect Immun 42: 245 - 249 (1983).
138. Wandersman C, Delepelaire P, Tol C: an Escherichia coli outer membrane protein required for hemolysin secretion. Proc Natl Acad Sci 87: 4776 – 4780 (1990).
139. Westerlund B, Siitonen A, Elo J, Williams P H, Korhonen T K, Mäkelä P H: Properties of Escherichia coli isolates from urinary tract infections in boys. J Infect Dis 158 : 996 – 1002 (1988).
140. Wilson M I, Crichton P B, Old D C : Characterization of urinary isolates of Escherichia coli by multiple typing : a retrospective analysis. J Clin Pathol 34 : 424 – 428 (1981).
141. Yaylı G, Şahan N O, Göksoy Y D, Kuzu İ, Özer S : Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde direnç ve ampirik tedavi seçenekleri. Klimik Derg 7 : 35 – 36 (1994).
142. Yorgancıgil B, Aydemir M: İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM 9: 120 (1995).

143. Yüce A, Yücesoy M, Yuluğ N : Üriner sistem infeksiyonu kuşkulu çocukların idrarlarından soyutlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. Infec Derg 9 : 277 – 280 (1995).
144. Zhanei G G, Karlowsky J A, Harding G K M, Carrie A, Mazzulli T, Low D E: A Canadian National Surveillance Study of Urinary Tract Isolates from Outpatients : Comparison of the activities of trimethoprim–sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 44 : 1089 – 1092 (2000).



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ