



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**BAĞDAT'TA İYE'DEN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli*
İZOLATLARININ VİRÜLANS FAKTÖRLERİ,
ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE BİYOFİLM ÜRETİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

AHMAD AMER ALHITAWI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR / 2022



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**BAĞDAT'TA İYE'DEN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli*
İZOLATLARININ VİRÜLANS FAKTÖRLERİ,
ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE BİYOFİLM ÜRETİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

AHMAD AMER ALHITAWI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Esin KIRAY

II. DANIŞMAN

Doçent Dr. Muthana HAMİD

KIRŞEHİR / 2022

TEZ BİLDİRİMİ

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

Ahmad Amer ALHITAWI



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



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçların değerlendirilmesinin her aşamasında bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan ve her türlü yardımı ve desteği esirgemeyen sayın danışman hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Esin Kıray ve Doçent Dr. Muthana Hamit'e büyük bir memnuniyet ve derin minnet duygusuyla teşekkür ederim. Ayrıca çalışmalarım sırasında maddi manevi desteğini esirgemeyen ailem ve arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

AHMAD AMER ALHITAWI

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	ii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ	1
1.1.Amaç	2
2.LİTERATÜR İNCELEMESİ	3
2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonu.....	3
2.2. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması.....	3
2.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları: Epidemiyolojinin Gözden Geçirilmesi	4
2.4. Laboratuvarıda İdrar Yolu Enfeksiyonu İçin Tanı Testi	5
2.5. İdrar Yolu Enfeksiyonuna Neden Olan Ajanlar	6
2.6. UPEC Patogenezi	7
2.7. UPEC Suşlarının Virülans Faktörleri	7
2.7.1. Fimbrial Adezyonlu UPEC Virülans Faktörleri	7
2.7.2. Fibriyal Olmayan Adezyonlu UPEC Virülans Faktörleri.....	8
2.8. UPEC ve Antibiyotik Direncinin Patogenezinde Biyofilmin Rolü	9
2.9. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Antibiyotiklerle Tedavisi ve Direnç Görünümü	10
2.9.1. Antibiyotiklerin Çeşitli İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi İçin Kullanımı	10
2.9.2. Upec Suşları Arasında Antibiyotik Direnç Dağılımı.....	10
3. MATERYAL VE YÖNTEM	12
3.1. Materyal	12
3.1.1. Laboratuvar Ekipman ve Aparatlar	12
3.1.2. Kimyasallar, Tamponlar ve Biyolojik Materyaller.....	13

3.1.3. Kitler	13
3.1.4. Kültür Besiyerleri	14
3.1.5. Primerler	14
3.2. YÖNTEM.....	15
3.2. Materyallerin Toplanması.....	15
3.2.2. İdrar Örneklerinin Toplanması	15
3.2.3. Bakteri İzolasyonu ve Tanımlanması	15
3.2.3.2. Bakterilerin İzolasyonu.....	16
3.2.3.3. Bakteriyel İzolatları Saklama Yöntemleri	16
3.2.3.4. Bakterilerin Tanımlanması	16
3.2.4. Bakteri Biyofilm Oluşumunun Belirlenmesi.....	17
3.2.5. Moleküler Çalışmalar	18
3.2.5.1. DNA Ekstraksiyonu.....	18
3.2.5.2. Ekstrakte Edilen DNA'nın Saflığının ve Konsantrasyonunun Belirlenmesi	19
3.2.5.3. Cnf1, Pap C, Sfa ve Fim H Gen bölgelerinin Konvansiyonel PCR ile Tanımlanması	19
3.2.5.4. Agaroz Jel Elektroforezi.....	20
3.2.6. İstatistiksel Analiz	20
4. SONUÇLAR	21
4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri	21
4.2. EPEC İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profili.....	21
4.3. UPEC İzolatları Arasında Virülans Genlerinin Dağılımı.....	22
4.4. UPEC Biyofilm Oluşumunun Tespiti	26
4.5. UPEC Virülans Genleri ile Biyofilm Oluşumu Arasındaki İlişki.....	26
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
6.1. Sonuç.....	34
6.2. Öneriler.....	35
7. KAYNAKÇA.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2. 1. Laboratuvarıda İye Teşhisi İçin Standart Ve Gelişen Yaklaşımlar (Nicolle Et Al., 2019).....	6
Şekil.4. 2. Upec Izolatlari Arasında Virülans Genlerinin Prevalansı	23
Şekil4. 3. Papc Geninin Pcr Taramasi. Marker (M): (100-1500 Bp). Hasta Örnekleri (1-15): Papc-Ileri Ve Papc-Geri Primerleri Tarafından Taranan Papc Gen Bölgesi (203 Bp).	24
Şekil 4. 4. Fimh Geninin Pcr Taramasi. Markir (M):100-1500 Bp. Hasta Örnekleri (1-15): Fimh- Ileri Ve Fimh-Geri Primerleri Tarafından Taranan Fimh Gen Bölgesi (506 Bp).	24
Şekil 4. 5. Sfa Geninin Geninin Pcr Taramasi. Markir (M):100-1500 Bp.Hasta Örnekleri (1-15): Sfa-Ileri Ve Sfa-Geri Primerleri Tarafından Taranan Sfa Gen Bölgesi.	25
Şekil 4. 6. Cnf1 Geninin Pcr Taramasi. Markir (M):100-1500 Bp. Hasta Örnekleri (1-15): Cnf1- Ileri Ve Cnf1 -Geri Primerleri Tarafından Taranan Cnf1 Gen Bölgesi (544 Bp).	25
Şekil 4. 7. E. Coli Izolatlari Tarafından Biyofilm Oluşumu.....	26

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3. 1. Çalışmamızda Kullanılan Cihaz Ve Ekipmanlar	12
Tablo 3. 2. Çalışmamızda Kullanılan Kimyasallar, Tamponlar Ve Biyolojik Materyaller	13
Tablo 3. 3. Çalışmamızda Kullanılan Kitlerin Firma Ve Menşeleri Tablo 3.3'te Verilmiştir.	13
Tablo 3. 4. Çalışmamızda Kullanılan Besiyerler.....	14
Tablo 3. 5. Geleneksel Pcr'de Kullanılan Primerler Ve Dizileri	14
Tablo 3. 6. Mikrotiter Plaka Yöntemine Dayalı Yapışma Sınıflandırması.....	18
Tablo 3. 7. Pcr Şartları	20
Tablo 4. 1. Çalışma Grubunda Cinsiyet Dağılımı.....	21
Tablo 4. 2. Çalışma Grubunun Yaş Dağılımı.....	21
Tablo 4. 3. Upec'in Antimikrobiyal Direnç Profili	22
Tablo 4. 4. Upec İzolatları Arasında Virülans Genlerinin Prevalansı.....	23
Tablo 4. 5. Upec İzolatlarının Virülans Genleri İle Biyofilm Oluşumu Arasındaki İlişki.....	27

SİMGE VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
Bp	: Baz Çifti
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CFU	: Koloni Oluşturan Birim
Cnf1	: Sitotoksik nekroz faktör 1
ddH₂O	: Çift Damıtılmış Su
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ETEC	: Entero Toksojenik <i>Escherichia coli</i>
ExPEC	: Ekstra Bağırsak Patojenik
IBC	: Mesane İçi Kateter
MDR	: Çoklu İlaç Direnci
MI	: Mililitre
Ng	: Nanogram
Nm	: Nanomol
NTEC	: Necro Toksojenik <i>Escherichia coli</i>
OD	: Optik Yoğunluk
PCR	: Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu
STEC	: Shiga Toksojenik <i>Escherichia coli</i>
TBE	: Tris-borat-EDTA
TSB	: Triptik Soya Suyu
UI	: Mikrolitre
Um	: Mikro metre
UPEC	: Üro-Patojenik <i>Escherichia coli</i>
UTI	: İdrar Yolu Enfeksiyonu

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAĞDAT'TA İYE'DEN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli* İZOLATLARININ VİRÜLANS FAKTÖRLERİ, ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE BİYOFİLM ÜRETİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

AHMAD AMER ALHITAWI

**Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
İleri Teknolojiler Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. ögr. Üyesi Esin KIRAY

II. Danışman: Doçent Dr. Muthana HAMİD

Toplumda edinilen idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) %80-90'nını ve hastane kaynaklı İYE'lerin %30-50'sini *Escherichia coli* enfeksiyonu oluşturmaktadır. Biyofilm oluşturan *E. coli* izolatları idrar yolunda kalıcı ve kronik inflamasyon olarak karmaşık ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. Biyofilm içindeki bakteri türleri arasında patojenik genlerin transferi ve değişimi, bu zarlara ilaç penetrasyonunun zorluğuna ve ayrıca bilinen birçok antibiyotiğe direnç gösterme eğilimine yol açtığından, bu genlerin biyofilm oluşumunda ve antibiyotiklere karşı çoklu direnç gelişimindeki rolünün anlaşılması gerekmektedir. Bu çalışmamızda bazı UPEC virülans genlerinin biyofilm oluşumundaki olası rolünün belirlenmesi ile güçlü biyofilm üreten izolatların saptanması ve bu izolatların daha fazla antibiyotik direncine eğilim gösterme kapasitelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma Bağdat'ta birden fazla hastanede idrar yolu enfeksiyonu olan Iraklı hastalardan 100 idrar örneği toplandı. VITIC 2 sistemi kullanılarak *E. coli* enfeksiyonuna bağlı 20 vaka tespit edilip teşhis edildi. İlaça karşı direnç profili ve biyofilm üretme kapasiteleri tespit edilerek en güçlü biyofilm üreten izolatlar belirlendi. PCR tekniği ile *E. coli* suşuna ait bazı virülans genler belirlendi. İzole edilen suşların antibiyotiklere karşı direnç

profillerinde ampisiline karşı %95, augmentine karşı %90 ve oksasiline karşı %90 oranında yüksek direnç gözlemlenirken vankomisin, sefotaksim, ceftazidim ve sefepim için sırasıyla %70, %65, %60 ve %60 oranlarında direnç geliştirdiği görülmüştür. Gentamisin, siprofloksasin, norfloksasin için zayıf direnç (sırasıyla %40, %40 ve %35) oluşmuştur. papC, fimH, sfa ve cnf1 genlerinin sıklığı sırasıyla (%45, %95, %25 ve %15) olmuştur. Biyofilm üretim kapasitesi açısından 20 *E. coli* izolatından 20'si (%100) biyofilm oluşturma yeteneğine sahip bulunmuştur. Bu 20 izolat, güçlü biyofilm üreticileri (5 izolat, %25), orta biyofilm üreticileri (9 izolat, %45) ve zayıf biyofilm üreticileri (6 izolat, %30) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Ayrıca fimH geni (%95) arasında güçlü bir ilişki varken, papC geni orta düzeyde (%55), sfa ve cnf1 genleriyle karşılaştırıldığında biyofilm oluşumuyla (sırasıyla %25 ve %15) zayıf bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. UPEC izolatları biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olmakla beraber çoklu antibiyotiğe direnç gösterme eğilimindedir ve bu genler biyofilm oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, *Escherichia coli*, Antibiyotik direnci,

Haziran 2022, 90 sayfa

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

STUDY THE RELATIONSHIP BETWEEN VIRULENCE FACTORS, ANTIBIOTIC RESISTANCE AND BIOFILM PRODUCTION OF ISOLATES *Escherichia coli* ISOLATED FROM UTI IN BAGHDAD

AHMAD AMER ALHITAWI

Kirsehir Ahi Evran University

**Graduate School of Natural and Applied Sciences
Advanced Technologies Department**

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Esin Kıray

II. Supervisor: Doçent Dr. Muthana Hamid

Escherichia coli infection accounts for 80-90% of community-acquired urinary tract infections (UTIs) and 30-50% of hospital-acquired UTIs. Biofilm-forming *E. coli* isolates cause complex and recurrent infections as persistent and chronic inflammation in the urinary tract. The role of these genes in biofilm formation and the development of multiple resistance to antibiotics remains to be understood, as the transfer and exchange of pathogenic genes between bacterial species within the biofilm leads to difficulty in drug penetration through these membranes, as well as a tendency to resist many known antibiotics. In this study, it was aimed to determine the

possible role of some Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) virulence genes in biofilm formation, to detect strong biofilm producing isolates and to investigate the capacity of these isolates to tend to more antibiotic resistance. The role of these genes in biofilm formation and the development of multiple resistance to antibiotics remains to be understood, as the transfer and exchange of pathogenic genes between bacterial strains within these membranes results in difficulty of drug penetration into these membranes, as well as a tendency to resist many known antibiotics. In this study, it was aimed to determine the possible role of some UPEC virulence genes in biofilm formation, to detect strong biofilm producing isolates and to investigate the capacity of these isolates to tend to more antibiotic resistance. Study 100 urine samples were collected from Iraqi patients with urinary tract infections at multiple hospitals in Baghdad. Using the VITIC 2 system, 20 cases of *E. coli* infection were identified and diagnosed. The drug resistance profile and biofilm producing capacity were determined and the strongest biofilm producing isolates were determined. Some virulence genes of *E. coli* strain were determined by PCR technique. In the antibiotic resistance profiles of the isolated strains, high resistance was observed at the rate of 95% against ampicillin, 90% against augmentin and 90% against, oxacillin, while it was observed that resistance rates of 70%, 65%, 60% and 60% were developed for vancomycin, cefotaxime, ceftazidime and cefepim, respectively. Weak resistance (40%, 40% and 35%, respectively) occurred for gentamicin, ciprofloxacin, norfloxacin. The frequencies of papC, fimH, sfa and cnf1 genes were (45%, 95%, 25% and 15%), respectively. In terms of biofilm production capacity, 20 (100%) of 20 *E. coli* isolates were found to be capable of forming biofilms. These 20 isolates were divided into three groups as strong biofilm producers (5 isolates, 25%), moderate biofilm producers (9 isolates, 45%) and weak biofilm producers (6 isolates, 30%). In addition, there was a strong association between the fimH gene (95%), while the papC gene was moderately (55%) and weakly associated with biofilm formation (25% and 15%, respectively) compared to the sfa and cnf1 genes. Although UPEC isolates have the ability to form biofilms, they tend to show resistance to multiple antibiotics, and these genes play an important role in biofilm formation.

Keywords: Urinary tract infection, *Escherichia coli*, Antibiotic resistance,

June 2022, 90 page

1.GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları olarak da adlandırılan idrar yolu enfeksiyonları, idrar yolunun herhangi bir bölümünde, böbrekler ve üreterlerden mesaneye ve idrar yoluna kadar olan enfeksiyonlardır. İYE'nin ortaya çıkmasının ana nedeni genellikle bakteriyel bir enfeksiyonlar olup kültürde, mililitrede görülen (CFU/ml) 100.000 bakteri sayısı, İYE için kesin tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. İYE'nin teşhis edilen izolatlarının çoğunluğunun *Escherichia coli* olması nedeniyle, gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus saprofiticus* ve Gram negatif bakteri olarak *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Enterococcus* türlerini içeren diğer grupların yanı sıra idrar yolu enfeksiyonu oluşumunda rolü olan birçok bakteri türü vardır (Jaber & Aal Owaif, 2020).

Irak'ta, aynı hastalığa neden olan diğer bakteri türlerine kıyasla, idrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan alınan idrar örneklerinin en yaygın ve teşhis edilen türü *E. coli*'dir (Hindi, 2013). *E. coli* bakterisinin hayatta kalmasına ve üriner sisteme yapışmasına, etkilenmemesine ve çıkmasına yardımcı olan ve aynı zamanda İYE'nun oluşmasına ve gelişmesine katkıda bulunduğu kabul edilen en önemli sebeplerden biri biyofilm oluşum sürecidir. Bu süreçte patojenik genlerin değişiminin yanı sıra plazmitler ve birçok izolat arasında gen değişimi de önemli yer tutmaktadır. Plazmitlerde mutasyonların oluşması, bakterilerin birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirme yeteneğinin artırmaya yardımcı olmaktadır (Boroumand et al., 2019). Bağışıklık hücrelerine karşı koruma ve direnç gösterme, biyofilm üreten bakterilerin enfeksiyon bölgesinde yapışma sürecini kolaylaştırma, hücre dışı DNA ve polisakaritlerden oluşan bir matris oluşumunun sonucu olarak kabul edilir (Limoli et al., 2015).

Üropatojenik *E. coli* bakterilerinin patojenik suşlar, fimbria tip 1 (pap), S-fimbriae (sfa), fimbriae (fimH), kronik nekroz ve faktör 1 (cnf1) genleri şiddetli ve tekrarlayan İYE'lerle doğrudan ilişkili birkaç virülans genini kodlama yeteneğine sahiptir (Sarowska et al., 2019). Bu genler, bakterilerin konakçıya yol açan, dokuları istila eden, bağışıklık sistemini bozan ve konakçı organizmanın hücrelerinde ve dokularında hasara neden olan bir inflamatuvar yanıtı tetiklemesini sağlayan proteinleri kodlamaya yardımcı olur (Lüthje & Brauner, 2014). Oysa fimoperon, İYE

neden olan *E. coli* izolatlarının çoğunda bulunur ve fimbriya tip I'i kodlar (Alam Parvez & Rahman, 2019; Stärk et al., 2016). Biyofilm oluşum süreci, özellikle virülans faktörü fimH ile yakından ilişkilidir (Tajbakhsh et al., 2016). Biyofilm oluşumunun erken aşamalarında fimH, hem biyolojik hem de biyolojik olmayan yüzeylerde biyofilm oluşumunu destekler (Makled et al., 2017). PapC geni, biyofilm oluşturan bakteriler tarafından, biyofilm oluşturmeyen bakterilerden daha yaygın olarak eksprese edilir. Pfimbriae, pap A-K faktörü içindeki on bir gen tarafından kodlanır ve UPEC'in yaklaşık %70'i bu faktörü içermektedir (Fattahi et al., 2015). Antibiyotik direnci, birçok UPEC izolatı arasında yaygın olarak ortaya çıkmış ve diğer antibiyotikler arasında en yaygın olan siprofloksasin, ampicilin ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaç direncine daha yatkın olmakla beraber birçok çalışmada rapor edilmiştir (Ali et al., 2016; Neupane et al., 2016).

Coğrafi alanlardaki farklılık, bakteri izolatları arasında belirli tipteki antibiyotiklere direnç gösterme eğiliminde önemli bir rol oynamaktadır (Parveen et al., 2006). İYE'ler için en yaygın kontrol faktörlerinden biri, doğru zamanda uygun tedaviyi seçmektir ve bu çok önemli bir faktördür. Tüm bunlara rağmen virülans genlerini bilmek ve tanımlamak, biyofilm oluşum mekanizmasını anlamak ve hasta örneklerinden izole edilen bakteriler için antibiyotik duyarlılık testlerine güvenmek gerekmektedir (Donelli & Vuotto, 2014; Karam et al., 2018). Özellikle şiddetli, karmaşık ve tekrarlayan vakalarda İYE'leri azaltmak ve tedavi etmek için yeni stratejiler geliştirmek ve etkili önlemler almak önemli bir faktör olup bu plan; ilaç direnci, epitop oluşumu ve genler arasındaki ilişkiyi ve bunların İYE neden olan *E. coli* izolatlarındaki virülans genleriyle ilişkisini anlamaya dayanmaktadır (Donelli & Vuotto, 2014).

1.1. Amaç

Çalışmanın amacı, İYE olan Iraklı hastalardan UPEC izolatlarını elde ederek izolatların antibiyotiklere direnç profillerini ve biyofilm oluşturma yeteneklerini araştırmak ve güçlü biyofilm üreten izolatlarda bazı virülans genlerinin (papC, fimH, sfa ve cnf1) biyofilm oluşumu ve antibiyotik direnci arasındaki olası rolünü araştırmaktır.

2.LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), dünyadaki en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biri olup, gripten sonra en yaygın ikinci bulaşıcı hastalık olarak kabul edilmektedir (Smelov et al., 2016; Asadi Karam et al., 2019). Bu enfeksiyonlar hastanın hastanede kalış süresini uzatabilir ve ölüm ve morbidite riskini artırabilir (Smelov et al., 2016).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 11 milyon kişiye her yıl İYE teşhisi konmakta olup bu durum da yaklaşık 470.000 hastaneye yatışa ve yıllık yaklaşık 6 milyar dolarlık harcamaya yol açmaktadır. İYE yaşamları boyunca kadınların yaklaşık %50'sini ve erkeklerin %12'sini etkilemekte ve bu kişilerin %25'i bu hastalığa tekrar yakalanmaktadır (Smelov et al., 2016).

2.2. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Asemptomatik bakteriürinin varlığı ve çeşitli şekillerde akut, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonların gelişmesi, İYE'nin çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğini göstermektedir (Smelov et al., 2016). Her yıl üç veya daha fazla İYE'nin insidansı ve altı aydan daha kısa bir süre içinde iki veya daha fazla İYE'nin ortaya çıkması, İYE'nin tekrarlayan bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Daha önce İYE öyküsü olan hastalarda enfeksiyonun tedavisi en zor problemlerdendir (Terlizzi et al., 2017). İYE'ler, alt ve üst İYE enfeksiyonları olmak üzere iki türde sınıflandırılmaktadır (Smelov et al., 2016; Terlizzi et al., 2017).

Semptomların benzer olmasından dolayı sistit ve piyelonefrit arasındaki ayrımı yapmak zordur. Alt veya üst İYE türünün belirlenmesi, en iyi olası sonucu elde etmek için klinik incelemelere ve laboratuvarından elde edilen verilere dayanarak yapılmalıdır (Foxman, 2014). İYE'ler, karmaşık ve komplike olmayan İYE'ler olmak üzere iki klinik alt türde sınıflandırılabilir (Foxman, 2014). Problemlili veya tıkalı idrar yolu sistemlerine sahip kişilerin yanı sıra kateter gibi tıbbi cihazlar kullanan kişilerin karmaşık İYE'nin gelişmesi daha olası olup bu durum da tedaviyi doktorlar

için daha zor hale getirmektedir. İdrar yolu sağlığı olan ve herhangi bir tedavi aracı olmayan (toplum kaynaklı enfeksiyonlar) ayaktan hastalarda, komplike olmayan İYE en sık rapor edilen türdür (Foxman, 2014; Mann et al., 2017). Şekil 2.1, İYE'nin sınıflandırmasını göstermektedir.

2.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları: Epidemiyolojinin Gözden Geçirilmesi

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ayakta tedavi gören enfeksiyonların çoğu İYE'dir. 14-24 yaş arasında genç kadınlardaki bir artış dışında, yaşla birlikte yaygınlık da artmaktadır. Genel nüfusla karşılaştırıldığında, 65 yaş üstü kadınların prevalansı %20 civarındadır (Schmiemann et al., 2010). Orta yaşlı kadınların %50-60'ında en az bir İYE görülmekte ve menopoz sonrası kadınların yaklaşık %10'u önceki yıl İYE geçirdiğini bildirmektedir (Flores-Mireles et al., 2015). Diyabet, kateterizasyon öyküsü, omurilik disfonksiyonu ve antibiyotik kullanımı olan postmenopozal kadınların hepsinin patogeneizde rolü vardır. Kateterize olmayan yaşlılarda İYE'ler nadirdir. Yapısal anormallikler ve kateterizasyon mevcut olduğunda idrar kültüründe birden fazla türün varlığı olağandışı değildir. Bu hastalar düzenli olarak kateter ve diğer tıbbi cihazları kullandıklarından, Proteus ve Klebsiella gibi gram negatif bakterilerin neden olduğu İYE'lerine yakalanmaya daha yatkındırlar. Diyabetiklerin Klebsiella, Enterobacter ve Candida'nın neden olduğu enfeksiyonlara yakalanma olasılığı daha yüksektir. ABD'de cinsel olarak aktif kadınlar yılda ortalama %0,5 oranında basit sistit nöbeti yaşarlar. 18-39 yaş arasındaki cinsel olarak aktif kişilerin komplike olmayan İYE'lere yakalanma olasılığı daha yüksektir. Komplike olmayan tekrarlayan İYE'ler genç kadınları yaşlı kadınlar kadar sık etkilemektedir. 6 ay içinde kadınların %27'sinde İYE tekrarlaması meydana gelmektedir (Flores-Mireles et al., 2015).

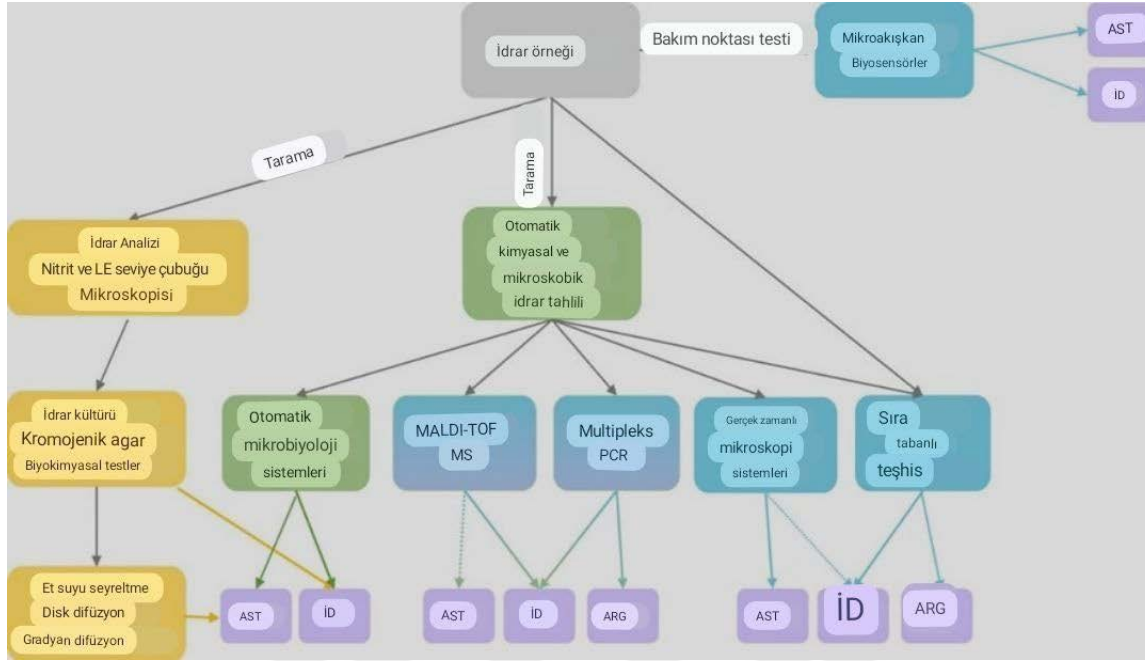
Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre, ABD'de her yıl yaklaşık 250.000 kişiye kadınlarda daha sık görülen piyelonefrit teşhisi konmaktadır. Etki yaygınlığında kültürel ve genetik değişkenlerin rol oynaması olasıdır (örneğin, piyelonefrit Güney Kore'de 10.000 kişiden 59'unu etkilemektedir). CDC raporlarına göre, komplike olmayan İYE geçiren dokuz kadından biri ve erkeklerin %5'i bir yıl içinde bir başka İYE geliştirebilir. Hem basit hem de ciddi İYE'ler için en yaygın patojen UPEC'dir (Flores-Mireles et al., 2015).

2.4. Laboratuvarda İdrar Yolu Enfeksiyonu İçin Tanı Testi

"Temiz yakalama" tekniği kullanılarak toplanan akıntılı idrar örnekleri, test için en yaygın olarak kullanılan idrardır. Bunun yanı sıra nitrit ve lökosit esteraz testleri, en yaygın kullanılan idrar ölçüm çubuğu testlerinden diğeridir ve her ikisi de doğrudur (Flores-Mireles et al., 2015). Nitratı nitrite dönüştürebilen bakterileri ararken, nitrit testi ve lökosit esteraz testi gibi yöntemler enfekte lökositler tarafından üretilen enzimler ve 10^5 CFU/mL'ye eşit veya daha büyük konsantrasyonları tespit edebilir. Pozitif nitrit ve esteraz testleri, klinik semptomların varlığında İYE ile ilişkilendirilmiştir. İYE'leri saptamak için pozitif bir nitrit veya pozitif esteraz testi de kullanılabilir de, bu testlerin hastalığın tek belirtisi olarak kullanılması önerilmez. Bu testlerle ilgili birincil sorun, negatif tahmin değerlerinin oldukça düşük olmasıdır ki bu önemli bir sınırlamadır. Enterokoklar ve Stafilokoklar nitrit oluşturmamaları lökosit esteraz düzeylerinin, enfeksiyonları ortaya çıktıklarında hastalığın erken evrelerinde tanımlamak için yeterince yüksek olmayabileceği anlamına gelmektedir. Sonuç olarak, bu seviye çubuğu testleri artık klinik ortamda değil, laboratuvarlarda çeşitli bozuklukların teşhisine yardımcı olmak için kullanılmaktadır (Davenport et al., 2017; Flores-Mireles et al., 2015).

Klinik laboratuvarlarda mikroskopik inceleme ile idrarda beyaz kan hücreleri ve bakteriler de bulunabilir. Semptomlar ortaya çıkarsa, İYE'nin belirlenmesine yardımcı olmak için piyüri ve bakteriüri kullanılabilir. Herhangi bir enfeksiyon belirtisi veya semptomunun yokluğunda, asemptomatik bakteriüri veya kontaminasyon bakteriürinin gelişmesine neden olabilir. Sağlıklı premenopozal kadınlar, hamile kadınlar ve yaşlı kadınların tümü asemptomatik bakteriüri açısından risk altındadır. Sağlıklı premenopozal kadınlarda, popülasyonun %5'inde, hamile kadınların %2-10'unda ve yaşlıların %10-15'inde asemptomatik bakteriüri görülmektedir. (Chu & Lowder, 2018).

Okul çocukları, kateter bağımlı hastalar, hastanede yatan yaşlılar, diyabeti veya omurilik yaralanması gibi tıbbi durumları olan hastaların tümü, İYE'ye yakalanma riski altındadır. Asemptomatik bakteriürisi olan hamile kadınların tedavisi sadece semptom gösteriyorsa önerilmektedir (Nicolle et al., 2019). Şekil 2.1.'de laboratuvarlardada İYE tanımlamasında kullanılan standart ve gelişen yaklaşımlar gösterilmektedir.



Şekil 2. 1. Laboratuvarda İYE teşhisi için standart ve gelişen yaklaşımlar (Nicolle et al., 2019).

2.5. İdrar Yolu Enfeksiyonuna Neden Olan Ajanlar

İYE’de en sık görülen etkenler *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* dir. Bu mikroorganizmaların dışında daha az yaygın görülen *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* ve *Enterococcus faecalis* gibi bakterilerin tümü İYE enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (Flores-Mireles et al., 2015; Mann et al., 2017). İYE'ye neden olan bakterilerin en yaygının UPEC olduğu tespit edilmiş olup, basit İYE'lerin %80'inden, toplum kaynaklı enfeksiyonların %95'inden ve hastane kaynaklı enfeksiyonların %50'sinden sorumludur. UPEC, bağırsaktan vücudun diğer bölümlerine yayılan *E. coli* patojeni olup karmaşık İYE'lerin en sık nedenidir (Tabasi et al., 2016).

Çok sayıda araştırmaya göre, insan İYE'leri ile ilişkili virülans genlerine sahip *E. coli* suşları çiftlik hayvanlarında bulunabilir. İYE hastalarından, çiftlik hayvanlarından ve etten (özellikle tavuk) elde edilen tüm *E. coli* suşları incelenmiş ve antibiyotik direnç profillerinde ve genetik virülans faktörlerinde yüksek derecede homojenliğe sahip oldukları gösterilmiştir (Mellata et al., 2018). Son birkaç yılda fenotipik ve genotipik özelliklere dayalı olarak yedi *E. coli* filogrubu (A'dan F'ye) keşfedilmiş olup filogenetik analiz sonuçlarına göre UPEC suşlarının çoğunun B2 ve D gruplarına ait olduğu ortaya konulmuştur (Clermont et al., 2013).

2.6. UPEC Patogenezi

UPEC suşlarının zorlu bir süreçle İYE'ye sebep olduğu gösterilmiştir. UPEC suşları üretra yoluyla idrar yolu sistemine geçtikten sonra, üretradan gelen normal floranın kaynağı olan *E. coli*'nin bakteriyel adezyon faktörleri mesanenin yüzey epiteline yapışmaktadır (Mann et al., 2017). Bakterilerin vücutta yayılmasını önlemek için konakçının bağışıklık sistemi kendi yöntemlerini kullanmaktadır. Bakteriler mesane hücrelerinin sitoplazmasına girdikten sonra çoğalmaya başlamakta ve hücre içi bakteri kolonileri oluşturarak hücrelerin yırtılmasına neden olmaktadır.

Bir konağın bağışıklık sisteminin, mesane yüzeyi faset hücrelerini idrara dökerek mesane içi kataterleri (IBC)'leri pul pul dökmesi ve bunun da ara sıra IBC'lerin pul pul dökülmesine neden olması olasıdır (McLellan & Hunstad, 2016). Bakteriler daha sonra, biyofilm oluşumlarını terk ederken ve filamentli ve hareketli hale geldikçe ilaçlara ve immünolojik tepkilere karşı direnç geliştirdikleri mesane lümenine yayılabilir (Flores-Mireles et al., 2015). Bir dizi IBC suşu, dirençli rezervuarlar olarak yeniden aktifleşebilecekleri ve tekrarlayan İYE neden olabilecekleri mesane hücrelerinde kalıcı görünmektedir (Spaulding & Hultgren, 2016).

2.7. UPEC Suşlarının Virülans Faktörleri

UPEC suşları, üriner sistemde hayatta kalabilmek için çeşitli virülans faktörlerini kodlamaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalar, adezyonlar, reseptörler, toksinler, kapsüler, proteinler, flagella ve lipopolisakkarit gibi bileşenlerdeki mutasyonların bazı suşların patojenitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu faktörler, plazmitler, transpozonlar, bakteriyofajlar ve patojenite adaları gibi genetik unsurlar tarafından iletilir (Spaulding & Hultgren, 2016; Terlizzi et al., 2017). Bu araştırma sırasında dikkatimiz biyofilm gelişimi ve antibiyotik direnci ile ilgili bir dizi virülans faktörü üzerinde olacaktır.

2.7.1. Fimbrial Adezyonlu UPEC Virülans Faktörleri

UPEC suşlarında bulunan bir gen kümesi, önemli bir pili olan tip 1 pili kodlamaktadır (Busch & Waksman, 2012). Konakçı hücrenin yüzeyindeki glikoprotein moleküllerinde bulunan mannoz oligosakkaritlerinin tip 1 fimbria tarafından tanındığına ve bu tanımlamanın bakteriyel

yapışmanın ve biyofilm büyümesinin desteklenmesine yardımcı olabileceğine inanılmaktadır. Tip 1 fimbria, FIM gen ailesi tarafından kodlanır. Tip 1 fimbrialar, yardımcı proteinler FimF ve FimG'ye bağlı olan birincil protein FimA'nın yanı sıra yapışma proteini FimH'den oluşur. Tip 2 fimbria, FIM gen ailesi tarafından kodlanır. fim gen kümesi, FIM ile ilgili genleri içermektedir. (Zamani & Salehzadeh, 2018).

FimH proteini, bakteri varlığında biyofilm oluşumundan sorumlu olan kritik bir virülans faktörüdür (Tajbakhsh et al., 2016). Yapılan çalışmalara göre, FimH'nin biyofilm oluşumunun erken aşamalarında hem biyolojik hem de biyolojik olmayan yüzeylerde biyofilm oluşumunu arttırdığı bulunmuştur (Makled et al., 2017). UPEC suşlarında keşfedilen birçok farklı mannoz dirençli pili türü vardır ve bunlar, reseptör özelliklerine ve türlere göre çeşitlilik göstermektedir (Busch & Waksman, 2012). UPEC bakterisi, bakterinin böbreği kolonize etme ve piyelonefrite (böbrek iltihabı) neden olma yeteneği ile yakından ilişkili olan P fimbrialarını ifade etmektedir. Fimbria çubuğunun birincil bileşenini kodlayan papA, adaptör alt birimlerini ve terminal yapışmasını kodlayan papEF ve papG dahil olmak üzere toplam 11 gen bu sürece katılmaktadır. (Emody et al., 2003).

papC geni, biyofilm oluşturan bakterilerde, biyofilm oluşturmeyen bakterilere göre çok daha yüksek düzeyde eksprese edilir (Fattahi et al., 2015). S pili, ana bileşen olan *sfaA*'dan ve diğer mannoz dirençli pililerde olduğu gibi *sfaG*, *sfaH* ve *sfaS* olmak üzere üç alt birimden oluşur (Mulvey, 2002). *Sfa* geni, fimbria S'yi kodlamaktan sorumludur. S fimbria, mesane epiteli ve üretral kanallardaki sialik asit reseptörleri ile etkileşime girdiğinde, mesane epitelyumu ve üretral kanalları içeren konakçı dokularda patojenin patojenitesini arttırmaktadır (Baby S, Karnaker VK, 2016; Bien et al., 2012).

2.7.2. Fibriyal Olmayan Adezyonlu UPEC Virülans Faktörleri

E. coli'nin üç farklı toksin türü oluşturması mümkündür: enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Shiga toksijenik *E. coli* (STEC), ayrıca nenterotoksijenik *E. coli* (NTEC). NTEC1 ve NTEC2, ürettikleri toksine göre keşfedilen iki NTEC türü olup bunlar sırasıyla NTEC1 ve NTEC2 olarak etiketlenmiştir CNF1 olarak da bilinen sitotoksik nekrotizan faktör 1, sitotoksik nekrotizan faktör 2'nin yanı sıra NTEC1'in kombinasyonu ile üretilir. CNF1, kromozom 1 üzerinde kodlanan bir

gendir (Mainil et al., 1999). Yüksek düzeyde CNF yapıcı gen (*cnf*) içeren *E. coli*'nin, CNF1 proteininin sitoplazmik olmasına ve dolayısıyla kan-beyin bariyerini geçememesi gerçeğine rağmen İYE'leri ile birlikte olduğuna dair kanıtlar vardır (Landraud et al., 2000).

2.8. UPEC ve Antibiyotik Direncinin Patogenezinde Biyofilmin Rolü

E. coli, mesane epiteli içinde biyofilm benzeri özelliklere sahip hücre içi bakteri toplulukları üretmektedir (Landraud et al., 2000). Biyofilm üreticileri, büyüme hızı ve diğer bakterilerden gen transkripsiyonu açısından farklı bir fenotipe sahiptir (Peirano et al., 2013). Biyofilmler kimyasalların yayılmasını ve antimikrobialların cilt yüzeyine yapışmasını engelleyebilir. Bu, biyofilm hücrelerine, bakterilerde sıklıkla görülen antibakteriyel proteinler lizozim ve kompleman gibi büyük moleküllere karşı etkili direnç sağlamaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yürütülen araştırmalara göre, biyofilmler tüm bakteriyel hastalıkların %60'ından sorumludur (Feraco et al., 2016). Yapılan araştırmalara göre UPEC bakterilerinin yüzeğinde 60 ila 70 persentil aralığında biyofilmler görülebilmektedir (Peirano et al., 2013). Sonuç olarak, prostatite neden olan bakteriler, ciltte biyofilm oluşumu sonucu tekrarlayan İYE'ye neden olma konusunda daha yetenekli hale gelebilirler. Enfeksiyonların biyofilm oluşturma eğilimi, UPEC nüksünün oluşumuna bağlanmıştır. Birkaç çalışmada, tekrarlayan enfeksiyonları olan bireylerden elde edilen izolatların yarısından fazlasının biyofilm üretebildiği keşfedilmiştir (Oelschlaeger et al., 2012). Bakteriler, üriner sistemdeki bir *E. coli* biyofilminde kalabilir ve yukarıda açıklanan yöntemin bir sonucu olarak tahliye edilmesini önleyebilir. Örneğin biyofilmler, bir bakteriden diğerine besin ve genetik materyal akışını teşvik ederek, bakterilerin antibiyotiklere maruz kalma tehlikesini en aza indirirken aynı zamanda antimikrobiyal direnç gelişme olasılığını da azaltabilir (Das & Dash, 2015).

Bakteriler, hücre dışı matrisler içinde bakteri toplulukları oluşturan ekzopolisakkaritler (EPS), proteinler ve nükleik asitler üretir ve biyofilmler EPS'den, proteinlerden ve nükleik asitlerden oluşmaktadır (Boroumand et al., 2019). Antibiyotikler, biyofilmlerde hapsedilmiş bakterilere karşı planktonik hücrelere göre 10^1 - 10^4 kat daha güçlü bir minimum inhibitör konsantrasyonuna sahip olabilir. Biyofilme gömülü patojenlerin in vivo olarak uzaklaştırılması için özel ilaçlar bulunmadığı sürece, tıp araştırmacıları bu bakterilerin enfeksiyonlarda temizlenmesi konusunda endişe duyacaktır (Lebeaux et al., 2014). Biyofilmler doğal olarak heterojen olduğundan (buna

fizyolojik genetik değişkenlik, heterojenlik ve gen ekspresyonundaki stokastik olaylar dahildir), biyolojik biyofilmler üzerinde araştırma yapmak zordur (Delcaru et al., 2016; Verderosa et al., 2019). Son yıllarda, birkaç araştırmacı bakteriyel patojen fenotipik özellikleri, biyofilm oluşumu ve antibiyotik direncinin gelişimi arasındaki bağlantıyı keşfetmeye yönelik çalışmalar yapmıştır (Soto, 2014).

2.9. İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Antibiyotiklerle Tedavisi ve Direnç Görünümü

2.9.1. Antibiyotiklerin Çeşitli İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi İçin Kullanımı

Hastanın yaşı, cinsiyeti, alerjileri, altta yatan koşullar, önceki antibiyotik ve diğer ilaçların kullanımı ve İYE'nin yeri ve ayrıca neden olan izolatın patojenik veya normal florası gibi faktörlerin dikkate alınmasının tümü bir hasta için antibiyotik seçerken önemlidir (Whelan et al., 2020). Bazı ülkelerde, İYE'nin tedavisi için trimetoprim, beta-laktamlar ve nitrofurantoin gibi antibiyotikler kullanılmaktadır (Walker et al., 2016). Birçok ülkede İYE'ler, hem karmaşık hem de hafif vakalarda etkili olduğu gösterilen ve bir antibiyotik türü olan florokinolonlarla tedavi edilmektedir (Vachhani et al., 2015). Hafif İYE vakalarında, hastalığa neden olan bakteriler antibiyotiğe dirençli olsa bile hastalara fosfomisin ve nitrofurantoin verilmelidir. Bazı İYE'ler, hastanın durumuna ve altta yatan hastalığa bağlı olarak farklı şekillerde tedavi edilmektedir (Fasugba et al., 2015). Bakteriyel rezervuarlar geleneksel olarak tekrarlayan İYE'lerini tedavi ederken ele alınmıştır. Antibiyotikler uygun şekilde uygulanmazsa, yalnızca bakteri rezervuarlarını ortadan kaldırmakta başarısız olmakla kalmaz, aynı zamanda bakterilerin mesane hücrelerinde yaşaması için güvenli bir sığınak oluşturabilirler (Walker et al., 2016).

2.9.2. Upec Suşları Arasında Antibiyotik Direnç Dağılımı

Çok sayıda hakemli bilimsel makale, İYE olan bireylerden izole edilen UPEC'nin antibiyotik direncine ilişkin araştırma sonuçlarını belgelemiştir. Mevcut literatür gözden geçirildiğinde, araştırılan zaman dilimine ve ziyaret edilen coğrafi bölgeye göre farklı antibiyotik direnci oranlarının gözlemlendiği sonucunu çıkarmak mümkündür. Buna rağmen, özellikle gelişmemiş ülkelerde yapılan birçok çalışma, bu vakaların bir kısmının çoklu ilaç direnci (MDR) olarak

sınıflandırılması nedeniyle antibiyotik direncinde bir artış olduğunu göstermiştir (Terlizzi et al., 2017).

İYE gelişmeden önce antibiyotik almış, uzun süre hastanede kalmış, idrar sondası gibi tıbbi cihazlar kullanmış, altta yatan hastalıkları olan ve 65 yaşın üzerindeki hastalarda çoklu ilaç direnci gelişebilir (Sanchez et al., 2016). Sistematik bir inceleme araştırmasında araştırmacılar, çoklu dirence sahip (yani üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç) UPEC izolatlarının mevcut olduğunu keşfetmişlerdir (Walker et al., 2016). Çeşitli dirençlere sahip UPEC'in Hindistan'da 2007 ve 2008 yılları arasında daha az etkili olduğu gösterilmiş, ancak 2011'den beri çoklu dirençlerin sıklığı %80'e yükselmiştir (Hadifar et al., 2017). Pakistan'da, 2011'den bu yana çoklu ilaca dirençli bakterilerin prevalansında bir artış görülmüş ve bu oran bazı bölgelerde %65'in üzerine çıkmıştır (Ali et al., 2014; Hadifar et al., 2017).

Yapılan çalışmalara göre, ABD gibi gelişmiş ülkelerde bile, çoklu ilaç direncine sahip UPEC'in ayakta tedavi enfeksiyonları 2001'de %9 iken 2010'da bu oran %17'ye yükselmiştir (Sabir et al., 2014). UPEC suşlarının, beta-laktam ilaçları ve nalidiksik asit gibi rutin olarak uygulanan İYE antibiyotiklerine ve ayrıca literatüre göre siprofloksasin ve nalidiksik asit gibi ko-trimoksazol tedavilerine dirençli olduğu gösterilmiştir. Antibiyotiklerin yanlış kullanımı, kendi kendine ilaç tedavisi ve antibiyotik bulaşmış hayvan yemlerinin alımı geçmişte bu durumla ilişkilendirilmiştir (Sanchez et al., 2014; Visseaux, 2010). Bazı ülkelerde antibiyotik direncindeki artışa yanıt olarak, florokinolonlar ve yaygın sefalosporinler gibi alternatif antibiyotikler reçete edilmiştir. Bu alternatif antibiyotikler, ABD'de dahil olmak üzere bir dizi farklı ülkede antibiyotik direncinde önemli ve endişe verici bir artışla ilişkilendirilmiştir (Neamati et al., 2015; Walker et al., 2016). Avrupa'da florokinolon antibiyotiklerine karşı direnç artmaktadır. Araştırmalara göre, ABD'de hastanede yatan hastaların yaklaşık %31'inde florokinolonlara dirençli UPEC suşları bulunmuştur (Neamati et al., 2015).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Laboratuvar Ekipman ve Aparatlar

Çalışmamızda sırasında kullanılan cihaz ve ekipmanların firma ve menşeleri Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Çalışmamızda kullanılan cihaz ve ekipmanlar

Cihaz - Ekipman	Firma	Menşei
Otoklav	Hirayama	Japonya
Santrifüj	Hettich	Almanya
Bileşik ışık mikroskobu	Olympus	Japonya
Konik şişeler	Marienfield	Almanya
Soğutma santrifüjü	Hettich	Almanya
Derin dondurucu	GFL	Almanya
Dijital kamera	Nikon	Japonya
Tek kullanımlık Petri kapları	Biozek	Hollanda
Damıtıcı	GFL	Almanya
Elektrikli fırın	Media	Türkiye
Eelektroforez sistemi	Cleaver	İngiltere
Ependorf tüpleri	Ependorff	Almanya
Ependorf santrifüj	Ependorff	Almanya
Jel dokümantasyon sistemi	Cleaver	İngiltere
Sıcak Plaka	DLAB	Çin
Incubator	Memert	Almanya
Laminer akış kabini	Cleaver	İngiltere
Manyetik karıştırıcı	DLAB	Çin
Mikropipet	Cleaver	İngiltere
Mikro okuyucu plakası	Biorad	ABD
Milipor filtreler (0.22µm)	Difco	ABD
PCR tüpleri	Ependorff	Almanya
PH ölçer	Hanna	Almanya
Kuantus Florometre	Promega	ABD
Buzdolabı	Next	Türkiye
Hassas elektronik terazi	Denver	Almanya
Spektrofotometre	Jenway	İngiltere
Standart tel spiral (1µ)	Himedia	Hindistan

Sterilize pamuklu çubuklar	Sterellin	İngiltere
Isı Döngüleyici	Applied biosystem	ABD
Vorteks mikser	DLAB	Çin
Benmari	Memert	Almanya

3.1.2. Kimyasallar, Tamponlar ve Biyolojik Materyaller

Çalışmamızda sırasında kullanılan kimyasallar, tamponlar ve biyolojik materyallerin firma ve menşeleri Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3. 2. Çalışmamızda kullanılan kimyasallar, tamponlar ve biyolojik materyaller

Materyal	Firma	Menşei
Agaroz	Cleaver	İngiltere
DNA merdiveni 100 bp	Biolabs	İngiltere
Etanol	BDH	ABD
Genomik DNA ekstraksiyonu	Promega	ABD
Buzlu asetik asit	Meric Millipore	Almanya
Hucker kristal menekşe	Meric Millipore	Almanya
İzopropanol	BDH	ABD
Yükleme boyası	Biolabs	İngiltere
Metanol	Meric Millipore	Almanya
Nükleaz içermeyen su	Biolabs	İngiltere
Fosfat tamponlu tuzlu su	Meric Millipore	Almanya
RedSafe Nükleik Asit Boyama Çözeltisi	Biolabs	İngiltere
TAE tamponu 10 X	Promega	ABD

3.1.3. Kitler

Çalışmada kullanılan tüm kitler Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. 3. Çalışmamızda kullanılan kitlerin firma ve menşeleri Tablo 3.3'te verilmiştir.

Kit	Firma	Menşei
Gram boyama	Syrbio	Suriye
Genomik DNA ekstraksiyonu	Favorgen	Tayvan

3.1.4. Kültür Besiyerleri

Çalışmamızda bakteri izolasyonu amacı ile kullanılan besiyeri çeşitleri Tablo 3.4'te verilmiştir.

Tablo 3. 4. Çalışmamızda kullanılan besiyerler

No	Besiyerler	Firma	Menşei
1	Kanlı agar	Himedia	Hindistan
2	MacConkey agarı		
3	Beyin-Kalp agarı		
4	Besleyici agar		
5	Triptik Soya Fasulyesi Sıvı Besiyeri		

3.1.5. Primerler

Çalışmamızda polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) kullanılan primerlerin dizisi (Alfa DNA, Kanada) Tablo 3.5.'te verilmiştir.

Tablo 3. 5. Geleneksel PCR'de kullanılan primerler ve dizileri

Hedef Gen	Primer Dizisi (5'-3')	Amplifikasyon Boyutu
<i>cnfl</i>	Ö GAACTTATTAAGGATAGT	544 bp
	A CATTATTTATAACGCTG	
<i>pap c</i>	Ö ATATCCTTTCTGCAGGGATGCAATA	203 bp
	A GTGGCAGTATGAGTAATGACCGTTA	
<i>sfa</i>	Ö CCGTAAAGATGTCTGCGAGA	99 bp
	A GCAAGTCTGGCAACGAG	
<i>fim H</i>	Ö GCAGTCACCTGCCCTCCGGTA	506 bp
	A TCGAGAACGAACGGATAAGCCGTGG	

3.2. YÖNTEM

3.2. Materyallerin Toplanması

3.2.1. Hastaların Belirlenmesi

Çalışmamız Eylül 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasındaki dönemde, Bağdat'ta çeşitli hastanelerin üriner sistem ünitesinde idrar yolu enfeksiyonu tanısı konmuş 100 hastadan (39 erkek ve 61 kadın) orta akım idrar örneği alınarak gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tanısı konsültan ürolog tarafından klinik semptomlara ve laboratuvar incelemelerine göre konulmuştur.

- Çalışmaya dahil edilen hasta kriterleri: Üropatojenik *Escherichia coli*'nin (UPEC) neden olduğu İYE olan hastalar.
- Çalışmada hariç tutulan hasta kriterleri: Başka bir mikroorganizma türünün neden olduğu idrar yolu enfeksiyonundan ve diğer kronik üriner sistem hastalıklarından muztarip hastalar.
- Çalışmaya dahil edilmesi için katılımcılardan sözlü onam alınmıştır. Bilgiler tüm hastalardan direkt görüşme ile elde edilmiştir.

3.2.2. İdrar Örneklerinin Toplanması

Her katılımcıdan steril tek kullanımlık idrar kabına en az beş mililitre (5 ml) orta akım idrar numunesi alınmıştır. İdrar numunelerinin öncelikle kanlı ve MacConkey agarlarına ekimleri yapılmış ve ardında mikroskopik incelemesi yapılmıştır.

3.2.3. Bakteri İzolasyonu ve Tanımlanması

3.2.3.1. Kültür Besiyerlerinin Hazırlanması

Tablo 3.4'te verilen besiyerler, üretici firmanın talimatlarına göre hazırlanmış ve nemli ısı sterilizasyon yöntemiyle (otoklav) 121°C'de 15 dakika sterilize edilmiş, sonra petri kaplarına dağıtılmış; daha sonra, sterilitiyi kontrol etmek için petriler 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir.

3.2.3.2. Bakterilerin İzolasyonu

Orta akım idrar örneklerinden elde edilen bakteri izolasyonu, rutin laboratuvar tekniklerine bağlı olarak gerçekleştirilmiştir. İzolatların teşhisinde ilk adım olarak tüm örnekler hemoliz paternlerini saptamak için kanlı agar, laktoz fermantasyonu için MacConkey agar ve mannitol fermantasyonu için mannitol tuz agara ekilmiş ve 37°C sıcaklıkta 24 saat boyunca tüm plaklar aerobik olarak inkübe edilmiştir.

3.2.3.3. Bakteriye İzolatları Saklama Yöntemleri

Bakteriyel izolatların saklanması aşağıdaki belirtildiği üzere gerçekleştirilmiştir:

1- Kısa dönem saklama

- Gerekli bakteri izolatlarından saf bir koloni, nütrient agar plaklarına ekildikten sonra 24 saat 37°C'de inkübe edilmiş ve buzdolabında 4°C'de saklanmıştır.

2- Uzun dönem saklama

- Bakteriler 5 ml'lik Beyin-Kalp agar tüplerine iğne batırılarak Beyin-Kalp agar tüplerinde bir yıl süreyle saklanmıştır. İnkübasyondan sonra tüpler oda sıcaklığında (22-25°C) saklanmıştır.

3.2.3.4. Bakterilerin Tanımlanması

Bakterilerin tanımlanmasında izolatların kültür besiyerindeki morfolojik özellikleri, mikroskopik görüntüleri ve biyokimyasal testler kullanılmıştır.

1- Kültür besiyerlerindeki morfolojik özellikler

İzolatların bazı spesifik özelliklerini tespit etmek ve belirlemek için farklı besiyerler kullanılmıştır. Kanlı agar plaklarında geliştirilen koloniler, şekil, boyut, renk ve kan hemoliz modeli açısından test edilmiştir. Bu nedenle, laktoz şekerini büyütme ve fermente etme yeteneklerini test etmek için MacConkey agar üzerinde kültürlenmiştir.

2- Mikroskopik inceleme

İzole edilen bakteri kolonileri ile Gram boyama işlemi yapılarak bakterilerin Gram (-) ve Gram (+) durumları belirlenmiştir.

3- VITEK 2 kompakt sistem ile bakteri tanımlaması ve antibiyotik direncinin belirlenmesi

VITEK 2 sisteminde özel kartlar kullanılarak bir dizi biyokimyasal testler ile bakterilerin tanımlaması yapılmıştır.

3.2.4. Bakteri Biyofilm Oluşumunun Belirlenmesi

Bakteriler, triptik soya fasulyesi sıvı besiyeri 37 °C'de 24 saat içerisinde 45 kuyucuk içeren bir polistiren kültür plakasında geliştirilmiştir. Her bir kuyucuğa yaklaşık 180 µl steril TSB besiyeri ve 0,5 McFarland standardına eşdeğer olan yaklaşık 20 mikrolitre bakteri eklenmiştir. Steril sıvı besiyeri içeren kuyucuklar negatif kontrol olarak kullanılmış ve kapak kapatıldıktan sonra aerobik olarak 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklar, üç kez çok dikkatli bir şekilde yıkanmıştır. Serbest yüzen bakteriler, konsantrasyonlu (pH 7.2) bir fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS) kullanılarak uzaklaştırılmış olup bağlı bakterileri sabitlemek için 200 µl %99 metanol çözeltisi ve ayrıca 0.2 ml %2 kristal menekşe çözeltisi kullanılmıştır. Lekeli plakalar 7 dakika sonra su ile yıkanmış ve kalıntılar %33 oranında 160 µl asetik asit kullanarak çözündürülmüştür. Daha sonra kuyucuklar 630 nm'de okunmuştur. Absorbans değerlerine göre, asetik asit ilavesinden önce ve sonra absorbans değerleri iki kez okunduktan sonra bakteriler tutunma kabiliyetlerine göre dört kategoriye ayrılmıştır. Gruplar şu şekilde oluşturulmuştur: güçlü (+++), orta (++) , zayıf (+). Biyofilm oluşturmeyen grupta, optik yoğunluk konsantrasyon değerleri, negatif kontrol kuyucukları için optik yoğunluk değerlerinin ortalama değerlerinden üç standart sapma daha yüksek olarak kabul edilmiştir. Ayrıca bu testler üç kez yapıldıktan sonra ortalama sonuçlar hesaplanmıştır. Test sonuçları Tablo 3.6.'da verilmiştir.

Tablo 3. 6. Mikrotiter plaka yöntemine dayalı yapışma sınıflandırması

Ortalama Optik Yoğunluk Değeri	Yapışma	Biyofilm Oluşumu
$OD \leq OD_c$	-	-
$OD_c < OD \leq 2OD_c$	(+)	(+)
$2OD_c < OD \leq 4OD_c$	(+)(+)	(+)(+)
$4OD_c < OD$	(+)(+)(+)	(+)(+)(+)

3.2.5. Moleküler Çalışmalar

3.2.5.1. DNA Ekstraksiyonu

Bir gece boyunca aktive edilen kültürlerden Genomik DNA Ekstraksiyon Kiti (Tayvan) kullanılarak DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir.

Prosedür

- 1- Pelet hazırlandı (1 ml bakteri hücresinin yüksek hızda 2 dakika santrifüjlenmesi).
- 2- 200µl FATG tamponu eklendi ve pipetleme kullanarak peleti yeniden süspansiyon edildi ve oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi.
- 3- 200µl FABG tampon eklendi ve 10 saniye vorteksledi. 10 dakika boyunca 70 °C'de inkübe edildi, hatta numune berrak olarak lizat edildi (inkübasyon sırasında her 3 dakikada bir tüp vorteksledi) daha sonra numune oda sıcaklığında soğuduktan sonra 5 µl 10 mg/ml RNaz eklendi ve vorteksle karıştırıldı.
- 4- Oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. Gerekli elüzyon tamponu 70 °C'de önceden ısıtıldı ve 200µl etanol (%100) eklendi ve 10 saniye vorteksledi.

- 5- FABG kolonu toplama tüpünün içine yerleştirildi ve numune kolona aktarıldı, sonra 75 saniye yüksek hızda santrifüj edildi.
- 6- 200 l W1 tamponu eklendi ve 30 saniye yüksek hızda santrifüjlendi, daha sonra 600  l yıkama tamponu eklendi ve 30 saniye yüksek hızda santrifüjlendi, ayrıca kolonu kurutmak için yüksek hızda 3 dakika santrifüjlendi.
- 7- Kuru FABG kolonunu yeni bir 1.5 ml Eppendorf tüpüne yerleştirildi.
- 8- 100 l önceden ısıtılmış elüsyon tamponuna kadar çevrildi ve 37  C'de 10 dk inkübe edildikten sonra 1 dk yüksek hızda santrifüj yapıldı.
- 9- Ekstrakte edilen DNA 2 ila 8 C'de saklandı.

3.2.5.2. Ekstrakte Edilen DNA'nın Saflığının ve Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Nano-drop cihazı kullanılarak DNA konsantrasyonu ve saflığı belirlenmiştir.  l m için her DNA örneğinden 1  l kullanılmıştır. Ekstrakte DNA konsantrasyonu (11-100 ng/ l) ve 260nm/280nm dalga boyunda saflık aralığı (1.8-1.9) optik yoğunluk (O.D) arasındadır.

3.2.5.3. Cnf1, Pap C, Sfa ve Fim H Gen bölgelerinin Konvansiyonel PCR ile Tanımlanması

PCR işlemi *cnf1*, *pap c*, *sfa* ve *fim H* genlerinin tanımlanması amacı ile Tablo 3.5.'te verilen spesifik primerler vasıtasıyla gerçekleştirilmiştir.

PCR reaksiyonunun gerçekleştirilebilmesi için 25  l nihai reaksiyon hacmine ulaşmak amacı ile 12.5  l Quick-Load® Taq 2X Master Mix, 5  l kalıp DNA (60 – 150 ng), 1.5  l içeren hem ileri hem de geri primerler (4.5  M) ve nükleaz içermeyen su eklenerek PCR mix hazırlanmıştır. PCR koşulları Tablo 3.7.'de gösterildiği gibidir. Kalıp kontrol tüpü, tüm PCR ana karışım bileşenlerine ek olarak DNA yerine 5  l ddH₂O ekleme yapılarak hazırlanmıştır.

Tablo 3. 7. PCR şartları

Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
94°C	3 dk	1
94°C	30 sn	35
(<i>cnf1</i> , <i>sfa</i> , <i>fim H</i> & <i>pap c</i>) için sırasıyla (36, 52, 57, & 53) °C	1 dk	
68°C	1 dk	
68°C	5 dk	1

3.2.5.4. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR reaksiyonu sonucu elde edilen ürünlerin görüntülenmesinde agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır.

Prosedür

- 1- Agaroz jel elektroforezinin gerçekleştirilebilmesi için 1.5 gr agaroz 100 ml TBE tampon çözeltisi içinde manyetik karıştırıcı yardımı ile kaynatılarak çözünmesi sağlanmıştır.
- 2- Karışım 55°C sıcaklığa gelinceye kadar soğumaya bırakıldıktan sonra ve agaroz tepsiye döküldükten bir süre sonra karışıma 3-5 mikrolitre kırmızı solüsyon ilave edilmiş ve 24°C'de donmaya bırakılmıştır.
- 3- Agaroz tamamen katılaştıktan sonra taraklar çıkarılarak 1 hacim TBE çözeltisi ile doldurulmuş elektroforez tankına aktarılmıştır.
- 4- Yaklaşık 5 µl polimeraz sonucu, artı moleküler ağırlığı 100-10000 bp olan aynı miktarda DNA markörü jel kuyusuna yüklenmiştir.
- 5- Elektroforez tankı 70 voltta 75 dakika kapatıldıktan sonra güç açılmıştır.
- 6- Jel ultraviyole transillüminatör ile incelenmiş ve sonuçlar kaydedilmiştir.

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Veri analizi, Windows için SPSS, sürüm 22 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak yapılmış, kategorik değişkenler frekans ve oranlar olarak ifade edilmiş ve oranlar Ki-kare testi (χ^2) kullanılarak karşılaştırılmış olup 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Eylül 2021-Aralık 2022 döneminde Bağdat'taki çeşitli hastanelerden İYE semptomları olan farklı yaş ve cinsiyetteki hastalardan 100 idrar örneği toplanmıştır. İdrar örnekleri MacConkey agar ve kanlı agar besiyerlerine ekilerek 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İdentifikasyon için Gram boyama ve Vitek2 sistemi kullanılmıştır. Sonuçlar, sadece 20 izolatın (%20) *E. coli*'nin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen toplam 20 *E. coli* izolatından 16 (%80) tanesi kadınlardan ve 4 (%20) tanesi erkeklerden elde edilmiştir. Bu çalışmada her iki cinsiyet için hastaların yaşları 3 ay ile 90 yaş arasında değişiklik göstermiştir. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımını temsil eden veriler sırasıyla Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	16	80.0
	Erkek	4	20.0
	Toplam	20	100.0

Tablo 4. 2. Çalışma grubunun yaş dağılımı

Yaş	Ortalama	Standart sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
	42.69	29.07	51.00	3 ay	90

4.2. EPEC İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Profili

Bu çalışma, Üropatojenik *E. coli* izolatlarında Ampisilin (%95), Augmentin, Oksasilin (%90) ve Fosfomisine maksimum direnç göstermiştir. Buna karşılık, bu UPEC izolatları, sırasıyla, İmipenem'e karşı maksimum yüksek duyarlılık (%90), Amikasine orta düzeyde duyarlılık (%45)

ve Azitromisin ve Fosfomisine karşı hafif düzeyde duyarlılık (%45) göstermiştir. Tablo 4.3'de UPEC izolatlarının direnç profile verilmiştir.

Tablo 4. 3. UPEC'in antimikrobiyal direnç profili

Antibiyotikler	Direnç		Hafif duyarlılık		Orta duyarlılık		Yüksek duyarlılık	
	0	%0	2	%10	1	%5	17	%85
Ertapenem	0	%0	2	%10	1	%5	17	%85
İmipenem	0	%0	0	%0	2	%10	18	%90
Meropenem	0	%0	0	%0	5	%25	15	%75
Amikasin	3	%15	4	%20	9	%45	4	%20
Fosfomisin	2	%10	9	%45	8	%40	1	%5
Azitromisin	3	%15	9	%45	6	%30	2	%10
Nitrofurantoin	5	%25	5	%25	8	%40	2	%10
Ampisilin	19	%95	1	%5	0	%0	0	%0
Augmentin	18	%90	1	%5	0	%0	1	%5
Piperasilin	7	%35	5	%25	7	%35	1	%5
Sefotaksim	13	%65	3	%15	0	%0	4	%20
Seftazidim	12	%60	3	%15	1	%5	4	%20
Sefapim	12	%60	3	%15	3	%15	2	%10
Gentamisin	8	%40	1	%5	5	%25	6	%30
Siprofloksasin	8	%40	3	%15	1	%5	8	%40
Norfloksasin	7	%35	4	%20	3	%15	6	%30
Trimetoprim	12	%60	6	%30	0	%0	2	%10
Tetrasiklin	12	%60	8	%40	0	%0	0	%0
Vankomisin	14	%70	3	%15	3	%15	0	%0
Levofloksasin	5	%25	1	%5	5	%25	9	%45
Gentamisin2	5	%25	3	%15	7	%35	5	%25
Oksasilin	18	%90	2	%10	0	%0	0	%0

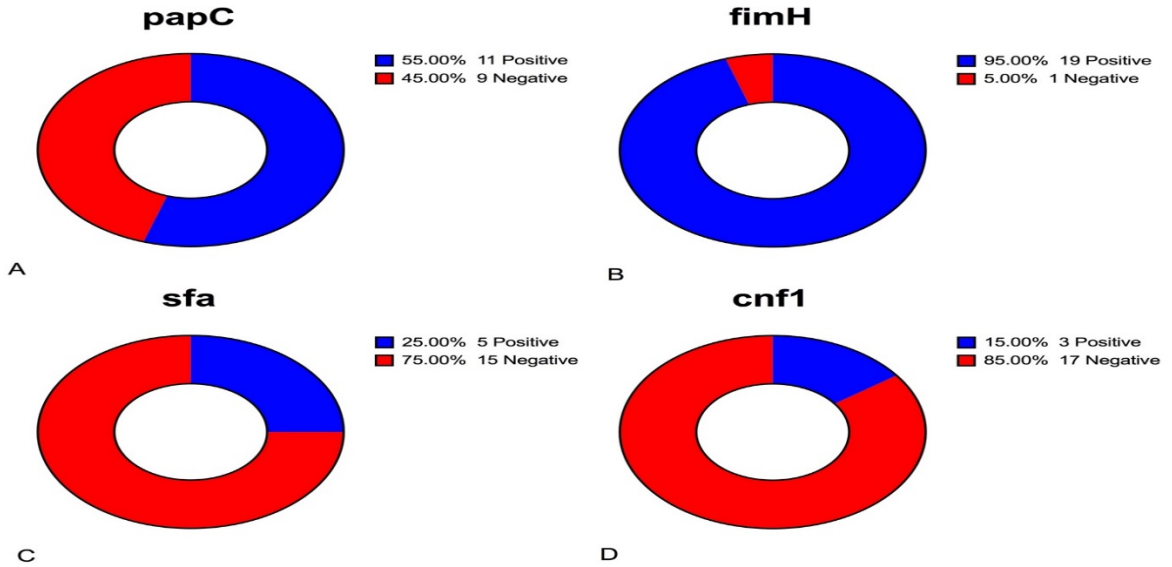
4.3. UPEC İzolatları Arasında Virülans Genlerinin Dağılımı

E. coli izolatlarında virülans genlerin varlığı ile biyofilm oluşumu arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacı ile PCR yöntemi ile *papC*, *safa*, *fimH* ve *cnf1* virülans genlerinin varlığı tespit edilmiştir. Tablo 4.4'de ve Şekil 4-1'de gösterildiği gibi bu çalışma sırasında elde sonuçlar, 20 UPEC izolatı arasında *papC*, *safa*, *fimH* ve *cnf1* prevalansının sırasıyla (%55, %95, %25 ve %15) şeklinde belirlenmiştir.

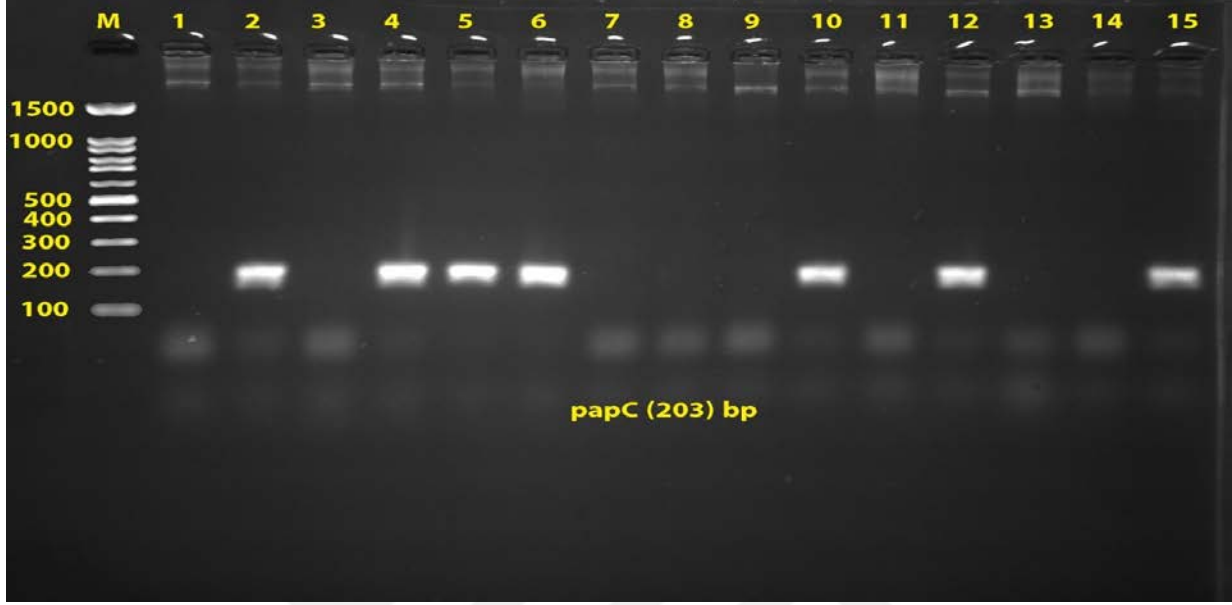
Tablo 4. 4.UPEC izolatları arasında virülans genlerinin prevalansı

Virülans Gen Bölgeleri	Sayı	%	
<i>papC</i>	Negatif	9	45.0
	Pozitif	11	55.0
	Toplam	20	100.0
<i>fimH</i>	Negatif	1	5.0
	Pozitif	19	95.0
	Toplam	20	100.0
<i>Sfa</i>	Negatif	15	75.0
	Pozitif	5	25.0
	Toplam	20	100.0
<i>cnf1</i>	Negatif	17	85.0
	Pozitif	3	15.0
	Toplam	20	100.0

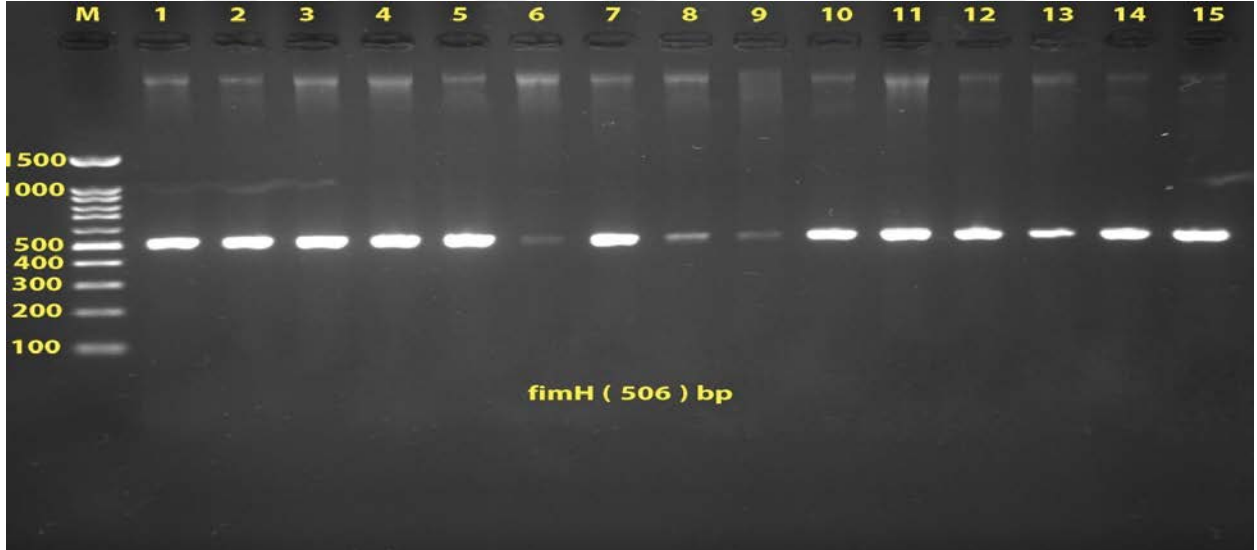
papC-İleri ve *pap C*-Geri primerleri, *papC*, *fimH*, *Sfa* ve *cnf1* genlerinin belirlenmesinde kullanılmış olup ve parçanın boyutu, Şekil 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5'te gösterildiği gibi sırasıyla (203, 506, 99 ve 544) bp olmuştur.



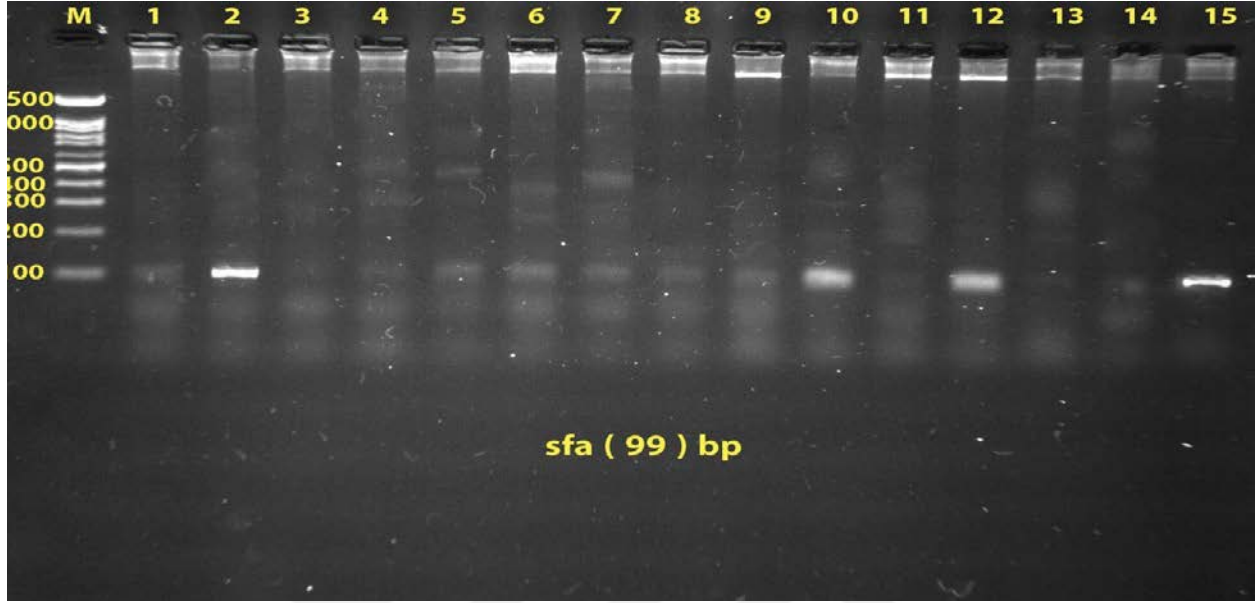
Şekil.4. 2. UPEC izolatları arasında virülans genlerinin prevalansı



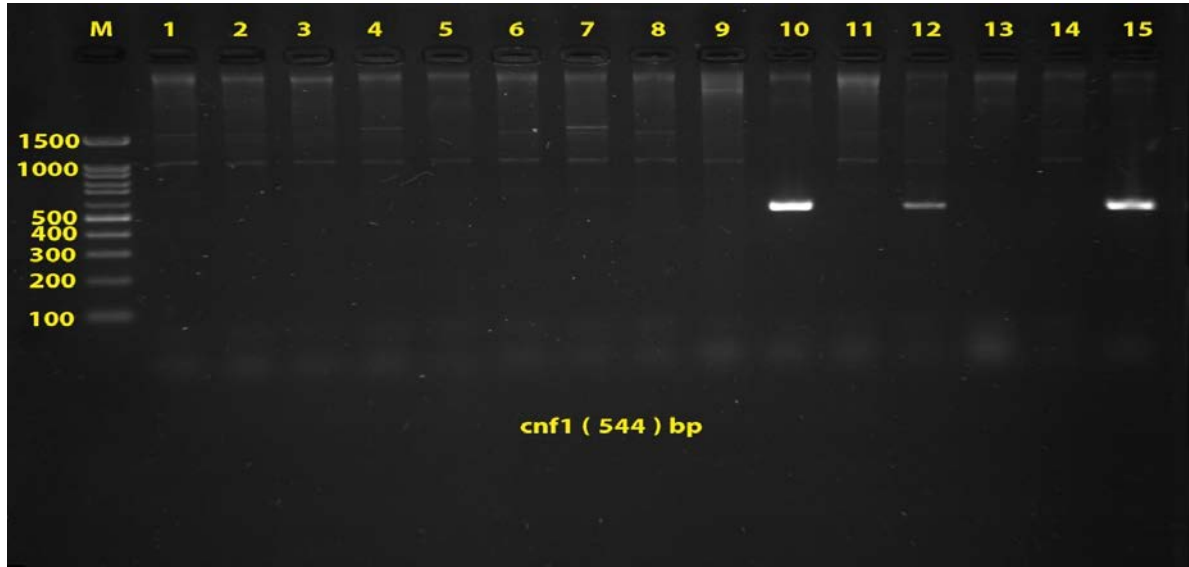
Şekil4. 3. papC geninin PCR taraması. Marker (M): (100-1500 bp). Hasta örnekleri (1-15): papC-ileri ve papC-geri primerleri tarafından taranan papC gen bölgesi (203 bp).



Şekil 4. 4. fimH geninin PCR taraması. Markır (M):100-1500 bp. Hasta örnekleri (1-15): fimH-ileri ve fimH-geri primerleri tarafından taranan fimH gen bölgesi (506 bp).



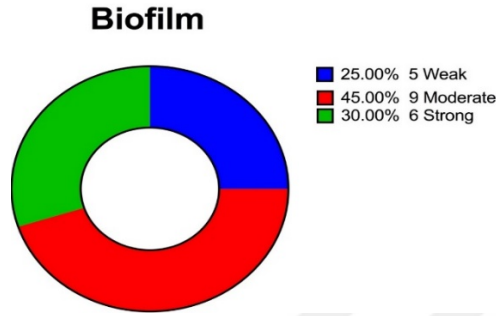
Şekil 4. 5. sfa geninin PCR taraması. Markır (M):100-1500 bp.Hasta örnekleri (1-15): sfa-ileri ve sfa-geri primerleri tarafından taranan sfa gen bölgesi.



Şekil 4. 6. cnf1 geninin PCR taraması. Markır (M):100-1500 bp. Hasta örnekleri (1-15): cnf1-ileri ve cnf1 -geri primerleri tarafından taranan cnf1 gen bölgesi (544 bp).

4.4. UPEC Biyofilm Oluşumunun Tespiti

Polistiren mikrolitre plakası, *E. coli* izolatlarının biyofilm oluşturma yeteneğini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, 20 *E. coli* izolatından 20'sinin (%100) de aynı deneysel koşullar altında farklı miktarlarda biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu 20 izolat Şekil 4.6'da gösterildiği gibi güçlü biyofilm üreticileri (5 izolat, %25), orta düzey biyofilm üreticileri (9 izolat, %45) ve zayıf biyofilm üreticileri (6 izolat, %30) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.



Şekil 4. 7. *E. coli* izolatları tarafından biyofilm oluşumu

4. 5. UPEC Virülans Genleri Ile Biyofilm Oluşumu Arasındaki İlişki

Tablo 4.5'te gösterildiği üzere, mevcut çalışma sırasında, biyofilm üreten *E. coli* izolatlarının *papc*, *fim H*, *sfa* ve *cnfI* genleri için sırasıyla (%55, %95, %25 ve %15) oranlarıyla pozitif, *papc*, *fim H*, *sfa* ve *cnfI* genleri için sırasıyla (%45, %5, %75 ve %85) oranlarıyla negative olmuştur.

Tablo 4. 5.UPEC izolatlarının virülans genleri ile biyofilm oluşumu arasındaki ilişki

Virülans Gen Bölgeleri		Biyofilm			Toplam
		Zayıf	Orta düzey	Güçlü	
<i>papC</i>	Negatif	1	4	4	9
		%11.1	%44.4	%44.4	%45
	Pozitif	4	5	2	11
		%36.4	%45.5	%18.2	%55
<i>fimH</i>	Negatif	0	0	1	1
		%0.0	%0.0	%100.0	%5
	Pozitif	5	9	5	19
		%26.3	%47.4	%26.3	%95
<i>sfa</i>	Negatif	1	8	6	15
		%6.7	%53.3	%40.0	%75
	Pozitif	4	1	0	5
		%80.0	%20.0	%0.0	%25
<i>cnfI</i>	Negatif	2	9	6	17
		%11.8	%52.9	%35.3	%85
	Pozitif	3	0	0	3
		%100.0	%0.0	%0.0	%15

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışma Bağdat'ta çeşitli hastanelerin üriner sistem ünitesinde idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış 100 hastadan (39 erkek ve 61 kadın) orta akım idrar örnekleri toplanarak gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Hastaların yaşları 39 ile 61 arasında değişiyordu. Çalışmanın amacı, izolatların antibiyotik direnç profillerini ve biyofilm oluşturma yeteneklerini araştırmak ve olası rolünü araştırmak için Irak'ta İYE'den muzdarip hastalardan UPEC izolatlarını toplamak ve güçlü biyofilm üreten izolatlarda biyofilm oluşumu ile antibiyotik direnci arasındaki belirli virülans genlerini (papC, fimH, sfa ve cnf1) belirlemektir. Elde edilen sonuçlara göre sadece 20 izolatın (%20) *E. coli*'nin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada kadınlardan 16 (%80) ve erkeklerden 4 (%20) olmak üzere toplam 20 *E. coli* izolatı elde edilmiş olup her iki cinsiyetten hastaların yaşları 3 ay ile 90 yaş arasında değişmektedir. Bu sonuçlar, 2020 yılında Jabar et al. tarafından Irak'ta yapılan ve kadınlardan 47 (%77) ve erkeklerden 13 (%23) olmak üzere toplam 60 *E. coli* izolatı elde edilen ve her iki cinsiyetten hastaların yaşları 1 ile 80 yaş arasında olduğunu bildiren çalışma ile uyumludur (Jaber & Aal Owaif, 2020). Ali ve Khudhair tarafından 2018'de Bağdat'ta yapılan bir başka çalışmada, 329 kadın ve 58 erkekten toplam 450 idrar numunesinde İYE saptandığını belirtmiştir (Radwan Ali & Mohammed Khudhair, 2018). Çalışmamızın sonuçları ayrıca, 2015 yılında İran Kashan Beheshti Hastanesi'nden toplanan yaşları 1 ile 95 arasında değişen hastalardan alınan toplam 150 idrar numunesinden izole edilen *E. coli* izolatlarının %78'inin kadınlardan ve %22'sinin erkeklerden elde edildiğini gösteren Neamati et al. 'un bulgularıyla da uyumludur (Neamati et al., 2015). Kadınlarda yüksek İYE insidansı, kadınların UPEC'in virülans faktörlerinden biri olarak kabul edilen tip 1 fimbria'nın (FimH) birçok reseptörüne sahip olması da dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle yaşla birlikte artmaktadır (Kolawole, 2009).

Son yıllarda antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımı sonucunda bakteri direnci artmıştır. İYE'lerin %80-90'ının *E. coli*'den kaynaklandığı tahmin edilmekte olup en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biri olduğu bilinmektedir (Ejrnæs, 2011). Bu çalışma, ÜPEC izolatlarında

ampisilin (%95), augmentin, oksasilin (%90) ve fosfomisine maksimum direnç yani dördüne de yüksek direnç göstermiştir. Buna karşılık, UPEC'nin bu izolatları sırasıyla imipenem'e karşı maksimum yüksek duyarlılık (%90), amikasin orta düzeyde duyarlılık (%45) ve azitromisin ve fosfomisine karşı hafif duyarlılık (%45) göstermiştir. Bu sonuçlar, 2021 yılında Sarra ve Souadkia tarafından en yüksek direnç oranlarına sahip antibiyotikler olan amoksisilin (%69,8), ampisilin (%62,3), sefazolin (%39,5), trimetoprim (TR) (%36,7), seftriakson (%34,9) ve tetrasiklin (%33,0) olduğunu bildiren Rusya'da yürütülen bir çalışmayla benzerlik göstermiştir. (Sarra et al., 2021). Ayrıca Nikzad et al., 2021 tarafından yürütülen ve dirençle ilişkili en yaygın antibiyotiklerin kotrimoksazol %40,6, ampisilin %31,3, siprofloksasin %12,5, gentamisin %7,8, nitrofurantoin %4,6 ve amikasin %3,1 olduğunu gösteren başka bir çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Bu sırayla, deneyde antibiyotik spektrumunun seçimindeki farklılık nedeniyle çalışma sonuçlarımız ile benzerlik gösteren birçok çalışma da vardır (Nikzad et al., 2021). Bunlardan ilki, Ahmed, N. et al. tarafından 2019 yılında Lahor Pakistan'da yürütülen çalışma olup, UPEC izolatlarının sefradin %100 ve sefalaksine %100 karşı yüksek direnç gösterdiğini ancak amikasin %96,27, imipenem %92,63 ve meropenem %92,63 karşı oldukça duyarlı olduğunu açıklamıştır (Ahmed et al., 2019).

(Sonal Jindal ve Miss Shivani tarafından 2018'de) yapılan ikinci çalışma, UPEC izolatlarının test edilen antibiyotikler arasında farklı antimikrobiyal ajanlara karşı direnç modelini ortaya çıkarmıştır. Amoksisilin / Klavulanat direnç prevalansı en yüksek %96,7 olup bunu eretapenem %61,9, kloramfenikol %63,3 ve tobramisin %56,6 izlemiştir. İzolatlar, imipenem %98 ve meropenem %78,3, amikasin %85, piperasilin/tazobaktam %91,6 ve nitrofurantion %80 gibi antibiyotiklere karşı en yüksek duyarlılığı göstermiştir (Jindal, 2018). 2018 yılında Raeispour, Maryam ve Reza Ranjbar., *E. coli* izolatlarının çoğunun sefepime %100 ve sefalotine %74 dirençli ve imipenem %100, vankomisine %100 ve doksisisikline %100 duyarlı olduğunu bulmuşlardır (Raeispour & Ranjbar, 2018).

Çalışmamızda 20 UPEC izolatı arasında *papC*, *safa*, *fimH* ve *cnfI*'in prevalansını sırasıyla (%55, %95, %25 ve %15) oranlarında bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, 2020 yılında Jaber et al. tarafından Irak'ta yürütülen ve 60 izolattan 26'sının (%43,3) *papC* genine sahip olduğunu bildiren başka bir çalışmaya uyumludur (Jaber & Aal Owaif, 2020). Bu sonuç, Fattahi et al. 2015, Aljebory ve Mohammad (2019) ve UPEC izolatlarının sırasıyla %43, %45 ve %55,4'ünün *papC*

genini taşıdığını bildiren Ali ve Khudhair'in 2018'de sunduğu sonuçlarla tutarlıdır (Aljebory & Mohammad, 2019; Fattahi et al., 2015; Radwan Ali & Mohammed Khudhair, 2018). 2017'de Abdul-Ghaffar ve Abu-Risha ve 2014'te Abass et al. tarafından yapılan diğer çalışmalar, sırasıyla %72 ve %79 oranlarıyla *papC* geni için pozitif olduğunu göstermiştir (Abdul-Ghaffar & Abu-Risha, 2017).

Mevcut çalışmanın sonuçları, 2020 yılında Jaber et al. tarafından yürütülen ve 60 izolattan 57'sinin (%95) *fimH* genine sahip olduğunu gösteren başka bir Irak araştırması ile uyumludur (Jaber & Aal Owaif, 2020). Mevcut sonuçlar ayrıca Merza tarafından 2017 yılında gerçekleştirilen ve izolatların %94,5'inin *fimH* geni için pozitif olduğunu saptayan başka bir çalışmayla da aynı fikirdedir (Merza, 2017). Hojati et al. 2015 yılında; Al-Taai et al., 2018'de; 2019 yılında Nader & Rasheed ve 2014 yılında Abass et al. tarafından sunulan diğer çalışmalar izolatların sırasıyla %92,2, %100, %91 ve %71'inin *fimH* geni için pozitif olduğunu göstermiştir (Abass, S.K., 2014; Al-Taai et al., 2018; Hojati et al., 2015; Nader & Rasheed, 2019). *fimH*, bakterilerin enfeksiyon ve biyofilm oluşumunun ilk adımı olarak kabul edilen idrar yolundaki epitel hücrelerine bağlanmasına yardımcı olur (Orndorff et al., 2004).

Mevcut çalışmanın bulguları, Nikzad, Maryam et al. tarafından 2021'de gerçekleştirilen ve ÜPEC izolatlarında *sfa* geninin varlığını incelemek için Duplex PCR tekniğinin kullanıldığı bir çalışmanın bulgularıyla tutarlı olmakla beraber elde edilen sonuçlar mevcut çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. *Sfa* genine sahip 10 izolat %15.6 mevcut iken dokuz izolat %14.06 hem *sfa* hem de *papC* genlerini içermektedir (Nikzad et al., 2021). Benzer şekilde Tarchouna et al. tarafından yapılan bir çalışmada Meksika'da idrar yolu enfeksiyonu olan kadınlardan elde edilen 108 ÜPEC izolatı üzerinde patojenik genler ve ilaç direnci filogenetik gruplarda test edilmiştir (Tarchouna et al., 2013). Ayrıca López-Banda et al. tarafından Meksika'da idrar yolu enfeksiyonu olan kadınlardan elde edilen 108 ÜPEC izolatında, patojenik genler ve ilaç direnci filogenetik gruplarda test edilmiştir. *Sfa* geninin popülasyonun %1,9'unda varolduğu bulunmuştur (López-Banda et al., 2014).

2018 yılında İran'ın Bushehr kentinde 140 ÜPEC izolatı üzerinde yapılan bir araştırma, *sfa/foc* gen frekansının %0,7 olduğunu bulmuş olup bu sonuç da *sfa/foc* geninin yaygın olarak dağılmadığını göstermektedir (Najafi et al., 2018). Abe et al. Brezilya'da test edilen 225 *E. coli*

suşunun % 29,8'inde *sfa* geninin mevcut olduğunu bulmuştur (Abe et al., 2008). Brezilya'da Tiba et al. tarafından 2008 yılında 162 UPEC izolatı üzerinde yapılan bir araştırmanın bulgularına göre test edilen örneklerde *sfa* genlerinin sıklığı %6.2 olmuştur (Tiba et al., 2008). Karimian et al. UTI'den elde edilen 123 *E. coli* izolatının yüzde 14,6'sının *sfa* genini taşıdığını keşfetmiştir (Abdul-Ghaffar & Abu-Risha, 2017). Bahalo et al. tarafından yapılan çalışmada katılımcıların %30'unda *sfa* geni mevcuttur (Bahalo et al., 2013). Mohajeri ve arkadaşlarının bulgularına göre, *sfa* geninin popülasyonun %21.5'inde mevcut olduğu bulunmuştur (Mohajeri et al., 2014).

Bunun yanı sıra, bu çalışmanın bulguları Katongole ve Paul tarafından 2020 yılında 'de virülans genlerinin PCR tespitini gerçekleştiren ve bu suştaki *sfa* ve *cnf* genlerinin prevalansının sırasıyla %21 ve %5,5 olduğunu bulan başka bir çalışmanın bulguları ile tutarlıdır (Katongole, Paul, 2020). 2020'de Hozzari, Ali et al. bu çalışmada test edilen izole edilmiş tüm UPEC suşlarında *cnfI* virülans geninin tespit edildiğini ortaya çıkarmıştır (%100 vaka) (Hozzari et al., 2020). Vargova et al. 2017; Tabasi et al. 2016; Hashemizadeh et al. 2017; ve Farshad ve Emamghorashi (2009) tarafından yapılan araştırmalarda *cnfI* virülans geninin yaygınlığı %17,3, %36,5, %29,2 ve %22,9 olarak bildirilmiş olup Vargov tarafından yürütülen çalışmada ise %17,3, %36,5, %29,2 ve %22,9 olarak rapor edilmiştir (Farshad & Emamghorashi, 2009; Hashemizadeh et al., 2017; Tabasi et al., 2016; Vargová et al., 2017).

2014 yılında yayınlanan çalışmalarında Lopez-Banda et al. tanımlanan UPC suşları arasında *cnfI* virülans faktörünün prevalansının %6,5 olduğunu bulmuştur. Johnson ve Stell (2000) yaptıkları çalışmada, *cnfI* virülans geninin, izole UPEC suşlarının yüzde 16'sında mevcut olduğunu bulmuşlardır ki bu yüksek bir orandır. *cnfI* virülans faktörünün varlığı, mesanedeki apoptotik süreç boyunca konağın mesanesinin ürotelyal hücrelerini yok etme yeteneklerinde UPEC suşlarına yardımcı olur. Konağın idrar yolu içinde bakteri istilası ve dağılımı söz konusu olduğunda, *cnfI* toksini kritik bir virülans faktörü olarak iyi bilinmektedir. Ayrıca UPEC bakterilerinin ürotelyal hücre zarı içinde stabiliteilerini korumalarına yardımcı olur (López-Banda et al., 2014). Genel olarak, *cnfI* virülans faktörü, şiddetli İYE'lerin gelişmesinde önemli rol oynar (Jahandeh et al., 2015).

Polistiren mikrotitre plakası, *E. coli* izolatlarının biyofilm oluşturma yeteneğini saptamak için kullanılmıştır. Mevcut çalışmanın sonuçları, 20 *E. coli* izolatından 20'sinin (%100) aynı deneysel

koşullar altında farklı miktarlarda biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu 20 izolat güçlü biyofilm üreticileri (5 izolat, %25), orta biyofilm üreticileri (9 izolat, %45) ve zayıf üreticiler (6 izolat, %30) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Nikzad et al. tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada izolatların yüzde 48,4'ünün biyofilm oluşturabildiği, yüzde 15,6'sının orta derecede, yüzde 21,8'inin zayıf derecede olduğu ve yüzde 14,2'sinin biyofilm oluşturamadığı tespit edilmiştir (Nikzad et al., 2021). Jaber ve ark.'da aynı tekniği *E. coli* izolatlarından biyofilm üretiminin tespiti için kullanmıştır. Yapılan çalışmada 60 izolattan 56'sının (%93) aynı deneysel koşullar altında farklı miktarlarda biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu 56 izolat, güçlü biyofilm üreticileri (19 izolat, %34), orta düzey biyofilm üreticileri (25 izolat, %45) ve zayıf biyofilm üreticileri (12 izolat, %21) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Jaber & Aal Owaif, 2020; Nikzad et al., 2021). Bu bulgular, UTI izolatlarının %92'sinin biyofilm pozitif olduğunu gösteren Fattahi et al., 2015 tarafından İran'da elde edilen sonuçlarla benzer şekilde tutarlıdır (Fattahi et al., 2015). Irak'ta yapılan bir başka araştırma, izolatların %90'ının biyofilm üretme kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir (Makia et al., 2013). Al-Taai et al, 2018, Umamageswari ve Priya (2019) ve Gawad et al., 2018 tarafından sunulan çalışmalar, biyofilm üreten izolatların sırasıyla %100, %96 ve %76.5 olduğunu bildirmiştir (Al-Taai et al., 2018; Elsayed Gawad et al., 2018; Umamageswari et al., 2019).

Mikroorganizmalar tarafından biyofilm üretimi, onları üreten türler için önemli virülans faktörlerinden biridir. Epitel hücrelerinin yüzeylerine bakteri yapışması, özellikle tıbbi cihaz implante edilmiş hastalar ve diğer hastalıkların yanı sıra biyofilm oluşumuna yönelik ilk adımdır (Anderson et al., 2007). Bu mevcut çalışma sırasında, bulgular *E. coli* biyofilm üreten izolatların sırasıyla (%55, %95, %25 ve %15) *papC*, *fim H*, *sfa* ve *cnfI* genlerine pozitif ve sırasıyla (%45, %5, %75 ve %85) oranlarıyla *papC*, *fim H*, *sfa* ve *cnfI* genlerine negatif olduğunu göstermiştir. Jaber et al. tarafından 2020 yılında yapılan çalışmanın sonuçları, biyofilm üreten izolatların %42.8'inin *papC* geni için pozitif olduğunu göstermektedir (Jaber & Aal Owaif, 2020). 2017 yılında Schiebel et al. tarafından sunulan bir başka çalışma, *papC* geni için sadece %33.7'nin pozitif olduğunu gösterirken, Fattahi et al.'nın 2015 yılındaki sonuçları %100'ün *papC* geni için pozitif olduğunu ve ayrıca Naves et al, 2008 tarafından elde edilen sonuçlar biyofilm üreten izolatların %53'ünün *papC* geni için pozitif olduğunu göstermiştir (Fattahi et al., 2015; Naves et al., 2008; Schiebel et al., 2017). Jaber et al. tarafından 2020 yılında sunulan aynı çalışma,

biyofilm üreten izolatların %100'ünün *fimH* geni için pozitif olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızdan elde edilen mevcut sonuçlar, biyofilm üreten tüm izolatların *fimH* geni için pozitif olduğunu bulan Muhammed and Ghareb (2019) ile Mahmood and Abdullah (2015) ile uyumludur (Jaber & Aal Owaif, 2020; Muhammad & Ghareb, 2019; T. Mahmood & A. Abdullah, 2015). 2018'de Zamani and Salehzadeh ve Makled et al. 2017 tarafından sunulan diğer çalışmalar, *fimH* geni için sırasıyla %86 ve %81,3'ün pozitif olduğunu göstermiştir. Her iki geni de taşıyan dokuz suşun tümü, biyofilm oluşturma yeteneği, *papC* genine sahip 15 *E. coli* izolatından 14'ü (%93,3) biyofilm oluşturma yeteneği ve ayrıca *sfa* genini taşıyan 10 *E. coli* izolatının tümü (%100) biyofilm oluşturma yeteneğini göstermiştir (Makled et al., 2017; Zamani & Salehzadeh, 2018). Tabatabaie, Azardokht et al., 2022, *cnf1* ve *sfa* genlerinin biyofilm üreten UPEC izolatları ile yüksek oranda ilişkili olduğunu bildirmiştir. Tajbakhsh, Elahe et al., 2016 130 *E. coli*'den 80'inin biyofilm üretme kabiliyetine sahip olduğunu ve biyofilm üreten izolatların %54'ünün *sfa* geni için pozitif olduğunu ortaya koymuştur (Tabatabaie et al., 2022).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

İdrar yolu enfeksiyonundan muzdarip Iraklı hastalardan alınan numunelerde *papC*, *fimH*, *sfa* ve *cnfI* genleri dahil olmak üzere farklı virülans genlerinin sıklığı, bu genlerin biyofilm oluşturma yeteneği ile ilişkisi ve UPEC izolatları arasında antibiyotik direnci araştırılmıştır. Mevcut çalışmanın bulguları aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

1- *papC*, *fimH*, *sfa* ve *cnfI* genlerinin sıklığı sırasıyla (%45, %95, %25 ve %15) olmuştur. Bu sonuçlar, *fimH* geninin orta derece rol oynayan *papC* geni ve hafif bir rol oynayan *sfa* ve *cnfI* genlerine kıyasla UPEC patojenitesinde en güçlü rolü oynadığını göstermiştir.

2- UPEC izolatları birkaç antibiyotiğe direnç göstermiş ve bu çalışma sırasında ampisilin, augmentin ve oksasilin için yüksek direnç (%95, %90 ve %90) söz konusu iken vankomisin sefotaksim, seftazidim ve sefepime karşı orta derecede direnç (%70, %65, %60 & %60), buna karşılık gentamisin, siprofloksasin, norfloksasin vb. için zayıf direnç (%40, %40 ve %35) göstermiştir. Bu sonuç, UPEC izolatlarının çoklu ilaca dirençli olduğunu ve geniş bir antibiyotik yelpazesine direnebildiğini ortaya çıkarmıştır. Bu, UPEC'nin neden olduğu İYE tekrarını ve bir veya iki farklı antibiyotik kullanarak tedavinin zorlaştığını açıklamaktadır.

3- Bu çalışma, UPEC izolatlarının biyofilm üretme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, biyofilmin antibiyotik direncinde önemli bir rol oynadığını göstermiş olup, bu nedenle, biyofilm üreten UPEC izolatlarının neden olduğu İYE'nun tedavisi için doğru kılavuz tedaviyi bulmak gereklidir.

4- Bu çalışmanın sonuçları, *fimH* geni ile biyofilm oluşumu (%95) arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. *PapC* geni, biyofilm oluşumuyla sırasıyla (%25 ve %15) zayıf ilişki gösteren *sfa* ve *cnfI* genlerine kıyasla biyofilm oluşumuyla (%55) orta düzeyde bir ilişki göstermiştir. Bu bulgular, UPEC'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında biyofilm

oluşumunda ve antibiyotik direncinde *fimH* ve *papC* genlerinin kritik bir rol oynadığını göstermiştir.

6.2. Öneriler

- 1- İYE neden olan *E. coli*'nin patojenitesindeki rollerini anlamak için diğer virülans genlerinin incelenmesi.
- 2- Daha fazla UPEC virülans genlerinin araştırılması ve UPEC izolatları arasında antibiyotik direnci ile ilişkilerinin belirlenmesi.
- 3- Diğer UPEC virülans genleri arasındaki ilişkinin saptanması ve biyofilm oluşumundaki rollerinin araştırılması.
- 4- İYE'nin başlamasında ve devam etmesinde kilit rol oynayan UPEC virülans faktörleri ve bunların antibiyotik direnci ile ilişkisi için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

7. KAYNAKÇA

- Abass, S.K., R. A. M. and S. H. A. (2014). Isolation of Multi Antibiotics Resistance Escherichia coli from urinary tract infection and the Detection of PapC and fimH virulence genes by Polymerase chain reaction Technique. *Diyala Jour. for Pure Science*, 10(1), 112–127.
- Abdul-Ghaffar, S. N., & Abu-Risha, R. A. (2017). Virulence Genes Profile of Escherichia coli Isolated from Urinary Catheterized and Non-Catheterized Patients. *Iraqi Journal of Science*, 58(2B), 820–835.
- Abe, C. M., Salvador, F. A., Falsetti, I. N., Vieira, M. A. M., Blanco, J., Blanco, J. E., Blanco, M., Machado, A. M. O., Elias, W. P., Hernandez, R. T., & Gomes, T. A. T. (2008). Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic E. coli. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 52(3), 397–406. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00388.x>.
- Ahmed, N., Zeshan, B., Naveed, M., Afzal, M., & Mohamed, M. (2019). Antibiotic resistance profile in relation to virulence genes fimH, hlyA and usp of uropathogenic E. coli isolates in Lahore, Pakistan. *Tropical Biomedicine*, 36(2), 559–568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33597418>
- Al-Taai, H. R. R., Al-Jebouri, Z. A. S., Khalaf, B. H., & Mohammed, Y. Q. (2018). Antibiotic resistance patterns and adhesion ability of uropathogenic Escherichia coli in children. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 17(1), 18–26.
- Alam Parvez, S., & Rahman, D. (2019). Virulence Factors of Uropathogenic E. coli. In *Microbiology of Urinary Tract Infections - Microbial Agents and Predisposing Factors*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79557>.
- Ali, I., Kumar, N., Ahmed, S., & Dasti, J. I. (2014). Antibiotic resistance in uropathogenic E. Coli strains isolated from non-hospitalized patients in Pakistan. In *Journal of Clinical and Diagnostic Research* (Vol. 8, Issue 9, pp. DC01–DC04). <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7881.4813>.
- Ali, I., Rifaqat, Z., Ahmed, S., Malik, S., & Dasti, J. I. (2016). Prevalence of multi-drug resistant uropathogenic Escherichia coli in Potohar region of Pakistan. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(1), 60–66. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.09.022>.
- Aljebory, I. S., & Mohammad, K. A. (2019). Molecular detection of some virulence genes of Escherichia coli isolated from UTI patients in Kirkuk City, Iraq. *Journal of Global Pharma Technology*, 11(3), 349–355.
- Anderson, B. N., Ding, A. M., Nilsson, L. M., Kusuma, K., Tchesnokova, V., Vogel, V.,

- Sokurenko, E. V., & Thomas, W. E. (2007). Weak rolling adhesion enhances bacterial surface colonization. *Journal of Bacteriology*, 189(5), 1794–1802. <https://doi.org/10.1128/JB.00899-06>.
- Asadi Karam, M. R., Habibi, M., & Bouzari, S. (2019). Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Molecular Immunology*, 108, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>.
- Baby S, Karnaker VK, G. R. (2016). Adhesins of Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC). *IP International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases*, 2(1), 10–18.
- Bahalo, S., E, T., S, T., M, M., & F, T. (2013). Detection of some virulence factors of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection isolated of children in Shahrekord Iran by multiplex PCR. *Middle East Journal of Scientific Research*, 14(1), 29–32. <https://doi.org/10.5829/idosi.mejsr.2013.14.1.72136>.
- Bartoletti, R., Cai, T., Wagenlehner, F. M., Naber, K., & Bjerklund Johansen, T. E. (2016). Treatment of Urinary Tract Infections and Antibiotic Stewardship. *European Urology Supplements*, 15(4), 81–87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.003>.
- Bien, J., Sokolova, O., & Bozko, P. (2012). Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *International Journal of Nephrology*, 2012, 681473. <https://doi.org/10.1155/2012/681473>.
- Blanco, J., Blanco, M., Alonso, M. P., Blanco, J. E., Garabal, J., & González, E. A. (1992). Serogroups of *Escherichia coli* strains producing cytotoxic necrotizing factors CNF1 and CNF2. *FEMS Microbiology Letters*, 96(2–3), 155–159. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1992.tb05409.x>.
- Boroumand, M., Sharifi, A., Manzouri, L., Khoramrooz, S. S., & Khosravani, S. A. (2019). Evaluation of pap and sfa Genes Relative Frequency P and S Fimbriae Encoding of Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated from Hospitals and Medical Laboratories; Yasuj City, Southwest Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 21(8). <https://doi.org/10.5812/ircmj.89499>.
- Busch, A., & Waksman, G. (2012). Chaperone–usher pathways: diversity and pilus assembly mechanism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1592), 1112–1122. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0206>.
- Chu, C. M., & Lowder, J. L. (2018). Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231>.
- Clermont, O., Christenson, J. K., Denamur, E., & Gordon, D. M. (2013). The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environmental Microbiology Reports*, 5(1), 58–65. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12019>.

- Das, S., & Dash, H. R. (2015). *Microbial Biotechnology- A Laboratory Manual for Bacterial Systems*. Springer India.
- Davenport, M., Mach, K. E., Shortliffe, L. M. D., Banaei, N., Wang, T.-H., & Liao, J. C. (2017). New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. *Nature Reviews. Urology*, *14*(5), 296–310. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.20>.
- Delcaru, C., Alexandru, I., Podgoreanu, P., Grosu, M., Stavropoulos, E., Chifiriuc, M., & Lazar, V. (2016). Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens*, *5*(4), 65. <https://doi.org/10.3390/pathogens5040065>.
- Donelli, G., & Vuotto, C. (2014). Biofilm-based infections in long-term care facilities. *Future Microbiology*, *9*(2), 175–188. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.149>.
- Ejrnæs, K. (2011). Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Danish Medical Bulletin*, *58*(4), B4187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466767>.
- Elsayed Gawad, W., Mohamed Helmy, O., Mostafa Tawakkol, W., & Mohamed Hashem, A. (2018). Antimicrobial Resistance, Biofilm Formation, and Phylogenetic Grouping of Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates in Egypt: The Role of Efflux Pump-Mediated Resistance. *Jundishapur Journal of Microbiology*, *11*(2). <https://doi.org/10.5812/jjm.14444>.
- Emody, L., Kerényi, M., & Nagy, G. (2003). Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *22 Suppl 2*, 29–33. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00236-x](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00236-x).
- Farshad, S., & Emamghorashi, F. (2009). The prevalence of virulence genes of *E. coli* strains isolated from children with urinary tract infection. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, *20*(4), 613–617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587502>.
- Fasugba, O., Gardner, A., Mitchell, B. G., & Mnatzaganian, G. (2015). Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases*, *15*(1), 545. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1282-4>.
- Fattahi, S., Kafil, H. S., Nahai, M. R., Asgharzadeh, M., Nori, R., & Aghazadeh, M. (2015). Relationship of biofilm formation and different virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Northwest Iran. *GMS Hygiene and Infection Control*, *10*, Doc11. <https://doi.org/10.3205/dgkh000254>.
- Feraco, D., Blaha, M., Khan, S., Green, J. M., & Plotkin, B. J. (2016). Host environmental signals and effects on biofilm formation. *Microbial Pathogenesis*, *99*, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.08.015>.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews*.

Microbiology, 13(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.

- Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
- Hadifar, S., Moghoofei, M., Nematollahi, S., Ramazanzadeh, R., Sedighi, M., Salehi-Abargouei, A., & Miri, A. (2017). Epidemiology of Multidrug Resistant Uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 70(1), 19–25. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.652>.
- Hashemizadeh, Z., Kalantar-Neyestanaki, D., & Mansouri, S. (2017). Correlation between hlyA and cnf1 virulent genes with antibiotic resistance and non-ESBLs *Escherichia coli* isolates collected from patient with urinary tract infections in Kerman, Iran. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 5(4), 1–5. <https://doi.org/10.5812/pedinfect.61653>.
- Hindi, N. (2013). Bacteriological Study of Urinary Tract Infections with Antibiotics Susceptibility to Bacterial Isolates among Honeymoon Women in Al Qassim Hospital, Babylon Province, Iraq. *British Biotechnology Journal*, 3(3), 332–340. <https://doi.org/10.9734/bbj/2013/3573>.
- Hojati, Z., Zamanzad, B., Hashemizadeh, M., Molaie, R., & Gholipour, A. (2015). Detection of fimh gene in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients with urinary tract infection. In *Jundishapur Journal of Microbiology* (Vol. 8, Issue 2). <https://doi.org/10.5812/jjm.17520>.
- Hozzari, A., Behzadi, P., Kerishchi Khiabani, P., Sholeh, M., & Sabokroo, N. (2020). Clinical cases, drug resistance, and virulence genes profiling in Uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Applied Genetics*, 61(2), 265–273. <https://doi.org/10.1007/s13353-020-00542-y>
- Jaber, A., & Aal Owaif, H. (2020). Detection Of Genes Involved In Biofilms Formation By *Escherichia coli* Isolated From Patients Suffering Of Urinary Tract Infections. *Plant Archives*, 20, 5987–5992.
- Jahandeh, N., Ranjbar, R., Behzadi, P., & Behzadi, E. (2015). Uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes: Invaluable approaches for designing dna microarray probes. In *Central European Journal of Urology* (Vol. 68, Issue 4, pp. 452–458). <https://doi.org/10.5173/cej.2015.625>.
- Jindal, S. (2018). *Study on phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern in tertiary care hospital of western Uttar Pradesh* (Issue September, pp. 275–282).
- Karam, M. R. A., Habibi, M., & Bouzari, S. (2018). Relationships between Virulence Factors and Antimicrobial Resistance among *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infections and Commensal Isolates in Tehran, Iran. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 9(5), 217–224. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2018.9.5.02>.
- Katongole, Paul, et al. (2020). Biofilm formation, antimicrobial susceptibility and virulence

- genes of Uropathogenic *Escherichia coli* isolated from clinical isolates in Uganda. *BMC Infectious Diseases*, 10(1), 1–6.
- Kolawole. (2009). Prevalence of urinary tract infections (UTI) among patients attending Dalhatu Araf Specialist Hospital, Lafia, Nasarawa State, Nigeria. In *International Journal of Medicine and Medical Sciences* (Vol. 1, Issue 5, pp. 163–167). <https://doi.org/https://doi.org/10.5897/IJMMS.9000189>.
- Landraud, L., Gauthier, M., Fosse, T., & Boquet, P. (2000). Frequency of *Escherichia coli* strains producing the cytotoxic necrotizing factor (CNF1) in nosocomial urinary tract infections. *Letters in Applied Microbiology*, 30(3), 213–216. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.2000.00698.x>.
- Lebeaux, D., Ghigo, J.-M., & Beloin, C. (2014). Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 78(3), 510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>.
- Limoli, D. H., Jones, C. J., & Wozniak, D. J. (2015). Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. *Microbiology Spectrum*, 3(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014>.
- López-Banda, D. A., Carrillo-Casas, E. M., Leyva-Leyva, M., Orozco-Hoyuela, G., Manjarrez-Hernández, Á. H., Arroyo-Escalante, S., Moncada-Barrón, D., Villanueva-Recillas, S., Xicohtencatl-Cortes, J., & Hernández-Castro, R. (2014). Identification of virulence factors genes in *Escherichia coli* isolates from women with urinary tract infection in Mexico. *BioMed Research International*, 2014, 959206. <https://doi.org/10.1155/2014/959206>.
- Lüthje, P., & Brauner, A. (2014). Virulence factors of uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. *Advances in Microbial Physiology*, 65, 337–372. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2014.08.006>.
- Mainil, J. G., Jacquemin, E., Pohl, P., Fairbrother, J. M., Ansuini, A., Le Bouguéneq, C., Ball, H. J., De Rycke, J., & Oswald, E. (1999). Comparison of necrotoxicogenic *Escherichia coli* isolates from farm animals and from humans. *Veterinary Microbiology*, 70(1–2), 123–135. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(99\)00134-0](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(99)00134-0).
- Makia, R. S., Fadhil, A. M. A., & Ismail, M. C. (2013). Biofilm production as a virulence factor in Uropathogenic bacteria and yeasts. *Journal of Biotechnology Research Center*, 7(1), 29–34.
- Makled, A. F., Salem, E. H., & Elbrolosy, A. M. (2017). Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance Pattern of Uropathogenic *E. Coli*: Comparison of Phenotypic and Molecular Methods. *The Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 26(2), 37–45. <https://doi.org/10.12816/0046227>.
- Mann, R., Mediati, D. G., Duggin, I. G., Harry, E. J., & Bottomley, A. L. (2017). Metabolic adaptations of Uropathogenic *E. coli* in the urinary tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(JUN). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00241>.

- McLellan, L. K., & Hunstad, D. A. (2016). Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends in Molecular Medicine*, 22(11), 946–957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
- Mellata, M., Johnson, J. R., & Curtiss, R. (2018). *Escherichia coli* isolates from commercial chicken meat and eggs cause sepsis, meningitis and urinary tract infection in rodent models of human infections. *Zoonoses and Public Health*, 65(1), 103–113. <https://doi.org/10.1111/zph.12376>.
- Merza, N. S. (2017). Prevalence and Molecular Characterization of Fim H Gene in *Escherichia Coli* Isolates Recovered From Patients With Utis. *Medical Journal of Babylon*, 14(3), 470–477.
- Mohajeri, P., Khademi, H., Ebrahimi, R., Farahani, A., & Rezaei, M. (2014). Frequency distribution of virulence factors in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from Kermanshah in 2011-2012. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 4(2), 111–116. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.136794>.
- Muhammad, I. A., & Ghareb, D. J. (2019). Biofilm Forming Capability, Multidrug Resistance and Detection of Associated Genes in Uropathogenic *Escherichia coli* isolated from Catheterized Patients. *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences*, 31(4). <https://doi.org/10.21271/zjpas.31.4.2>.
- Mulvey, M. A. (2002). Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology*, 4(5), 257–271. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2002.00193.x>
- Nader, M., & Rasheed, M. (2019). Rapid Detection Of Uropathogenic Escherichia Coli Virulence Factors In Iraqi Patients By Multiplex Polymerase Chain Reaction. *World Journal Of Pharmaceutical Research*, 4, 507–515.
- Najafi, A., Hasanpour, M., Askary, A., Aziemzadeh, M., & Hashemi, N. (2018). Distribution of pathogenicity island markers and virulence factors in new phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *Folia Microbiologica*, 63(3), 335–343. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0570-3>.
- Naves, P., del Prado, G., Huelves, L., Gracia, M., Ruiz, V., Blanco, J., Dahbi, G., Blanco, M., Ponte, M. del C., & Soriano, F. (2008). Correlation between virulence factors and in vitro biofilm formation by *Escherichia coli* strains. *Microbial Pathogenesis*, 45(2), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2008.03.003>.
- Neamati, F., Firoozeh, F., Saffari, M., & Zibaei, M. (2015). Virulence Genes and Antimicrobial Resistance Pattern in Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated From Hospitalized Patients in Kashan, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(2), e17514. <https://doi.org/10.5812/jjm.17514>.
- Neupane, S., Pant, N. D., Khatiwada, S., Chaudhary, R., & Banjara, M. R. (2016). Correlation between biofilm formation and resistance toward different commonly used antibiotics along with extended spectrum beta lactamase production in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from the patients suspected of urinary tract infections visit. *Antimicrobial*

- Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., Juthani-Mehta, M., Knight, S. L., Saint, S., Schaeffer, A. J., Trautner, B., Wullt, B., & Siemieniuk, R. (2019). Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(10), e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.
- Nikzad, M., Mirnejad, R., & Babapour, E. (2021). Evaluation of Antibiotic Resistance and Biofilm Formation Ability Uropathogenic *E. coli* (UPEC) Isolated from Pregnant Women in Karaj. *Iranian Journal of Medical Microbiology*, 15(2), 195–211. <https://doi.org/10.30699/ijmm.15.2.195>.
- Oelschlaeger, T. A., Dobrindt, U., & Hacker, J. (2012). Virulence factors of uropathogens. *Current Opinion in Urology*, 12(1), 33–38. <https://doi.org/10.1097/00042307-200201000-00007>.
- Orndorff, P. E., Devapali, A., Palestrant, S., Wyse, A., Everett, M. Lou, Bollinger, R. R., & Parker, W. (2004). Immunoglobulin-Mediated Agglutination of and Biofilm Formation by *Escherichia coli* K-12 Require the Type 1 Pilus Fiber. In *Infection and Immunity* (Vol. 72, Issue 4, pp. 1929–1938). <https://doi.org/10.1128/IAI.72.4.1929-1938.2004>.
- Parveen, S., Lukasik, J., Scott, T. M., Tamplin, M. L., Portier, K. M., Sheperd, S., Braun, K., & Farrah, S. R. (2006). Geographical variation in antibiotic resistance profiles of *Escherichia coli* isolated from swine, poultry, beef and dairy cattle farm water retention ponds in Florida. *Journal of Applied Microbiology*, 100(1), 50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02773.x>.
- Peirano, G., Mulvey, G. L., Armstrong, G. D., & Pitout, J. D. D. (2013). Virulence potential and adherence properties of *Escherichia coli* that produce CTX-M and NDM β -lactamases. *Journal of Medical Microbiology*, 62(Pt 4), 525–530. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.048983-0>.
- Radwan Ali, M., & Mohammed Khudhair, A. (2018). Detection of Colony Adhesion Factors and Genetic Background of Adhesion Genes Among Multidrug-Resistant Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated in Iraq. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 12(4), 2017–2026. <https://doi.org/10.22207/JPAM.12.4.38>.
- Raeispour, M., & Ranjbar, R. (2018). Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>.
- Rowe, T. A., & Juthani-Mehta, M. (2014). Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), 75–89. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.004>.
- Sabir, S., Ahmad Anjum, A., Ijaz, T., Asad Ali, M., Ur Rehman Khan, M., & Nawaz, M. (2014).

- Isolation and antibiotic susceptibility of *E. coli* from urinary tract infections in a tertiary care hospital. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(2), 389–392. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772149>.
- Sanchez, Guillermo V., Babiker, A., Master, R. N., Luu, T., Mathur, A., & Bordon, J. (2016). Antibiotic Resistance among Urinary Isolates from Female Outpatients in the United States in 2003 and 2012. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(5), 2680–2683. <https://doi.org/10.1128/AAC.02897-15>
- Sanchez, G V, Baird, A. M. G., Karlowsky, J. A., Master, R. N., & Bordon, J. M. (2014). Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(12), 3259–3262. <https://doi.org/10.1093/jac/dku282>.
- Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiecik, A., Frej-Madrzak, M., Ksiazczyk, M., Bugla-Ploskonska, G., & Choroszy-Krol, I. (2019). Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathogens*, 11(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0290-0>.
- Sarra, S., Arsene, M. M. J., Grigorievna, V. E., Victorovna, P. I., Vyacheslavovna, Y. N., & Nikolaïevna, B. M. (2021). Antibiotic resistance pattern of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from children with symptomatic urinary tract infection in Moscow, Russia. *International Journal of One Health*, 7(2), 212–219. <https://doi.org/10.14202/IJOH.2021.212-219>.
- Schembri, M. A., Kjaergaard, K., Sokurenko, E. V., & Klemm, P. (2001). Molecular characterization of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *The Journal of Infectious Diseases*, 183 Suppl, S28-31. <https://doi.org/10.1086/318847>.
- Schiebel, J., Böhm, A., Nitschke, J., Burdukiewicz, M., Weinreich, J., Ali, A., Roggenbuck, D., Rödigier, S., & Schierack, P. (2017). Genotypic and Phenotypic Characteristics Associated with Biofilm Formation by Human Clinical *Escherichia coli* Isolates of Different Pathotypes. *Applied and Environmental Microbiology*, 83(24). <https://doi.org/10.1128/AEM.01660-17>.
- Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M. M., & Hummers-Pradier, E. (2010). The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(21), 361–367. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0361>.
- Smelov, V., Naber, K., & Bjerklund Johansen, T. E. (2016). Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Urology Supplements*, 15(4), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.002>.
- Soto, S. M. (2014). Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches. *Advances in Biology*, 2014, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/543974>.
- Spaulding, C. N., & Hultgren, S. J. (2016). Adhesive Pili in UTI Pathogenesis and Drug Development. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/pathogens5010030>.

- Stærk, K., Khandige, S., Kolmos, H. J., Møller-Jensen, J., & Andersen, T. E. (2016). Uropathogenic *Escherichia coli* Express Type 1 Fimbriae Only in Surface Adherent Populations Under Physiological Growth Conditions. *Journal of Infectious Diseases*, 213(3), 386–394. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv422>.
- T. Mahmood, M., & A. Abdullah, B. (2015). The relationship between biofilm formation and presence of fimH and mrkD genes among *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated from patients in Mosul. In *Mosul Journal of Nursing* (Vol. 1, Issue 1, pp. 1–1). <https://doi.org/10.33899/mjn.2015.160018>.
- Tabasi, M., Karam, M. R. A., Habibi, M., Mostafavi, E., & Bouzari, S. (2016). Genotypic Characterization of Virulence Factors in *Escherichia coli* Isolated from Patients with Acute Cystitis, Pyelonephritis and Asymptomatic Bacteriuria. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10(12), DC01–DC07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21379.9009>.
- Tabatabaie, A., Badamchi, A., Ohadi, E., Darbandi, A., Javadinia, S., Minaeian, S., Naghdalipour, M., & Sobouti, B. (2022). Determination of virulence and quinolone resistance genes and biofilm production among uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from clinical specimens in Iran. *Reviews in Medical Microbiology*, 33(1), 20–30. <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000252>.
- Tajbakhsh, E., Ahmadi, P., Abedpour-Dehkordi, E., Arbab-Soleimani, N., & Khamesipour, F. (2016). Biofilm formation, antimicrobial susceptibility, serogroups and virulence genes of uropathogenic *E. coli* isolated from clinical samples in Iran. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0109-4>
- Tarchouna, M., Ferjani, A., Ben-Selma, W., & Boukadida, J. (2013). Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(6), e450–e453. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.025>.
- Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. (2017). UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1566. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
- Tiba, M. R., Yano, T., & Leite, D. da S. (2008). Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 50(5), 255–260. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652008000500001>
- Umamageswari, S.S.M., & Priya, M. M. (2019). Biofilm formation by Uropathogenic *Escherichia coli* and its Antibiotics resistance patients in Tertiary care center. *International Journal of Scientific Research*, 8(1).
- Vachhani, A. V., Barvaliya, M., Naik, V., Jha, P., & Tripathi, C. (2015). Effectiveness and tolerability of short course co-trimoxazole, norfloxacin and levofloxacin in bacteriological cure of uncomplicated urinary tract infection in outpatient setting. An open label, parallel group, randomized controlled trial. *Le Infezioni in Medicina*, 23(2), 155–160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110296>.

- Vargová, R., Kmeťová, M., Čurová, K., & Siegfried, L. (2017). Virulence genes in *Escherichia coli* strains isolated from urine of elderly patients. *Biologia*, 72(3), 259–266. <https://doi.org/doi:10.1515/biolog-2017-0037>.
- Verderosa, A. D., Totsika, M., & Fairfull-Smith, K. E. (2019). Bacterial Biofilm Eradication Agents: A Current Review. *Frontiers in Chemistry*, 7 (November), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00824>.
- Visseaux, C. (2010). *Commensalisme et infection urinaire à Escherichia coli BLSE de part et d'autre de la frontière de l'Union européenne* (p. 96). [files/135/jcdr-7-449.pdf%5Cnfiles/136/jcdr449.pdf%5Cnfiles/107/SRCH.html%5Cnfiles/117/SRCH.html%5Cnhttp://www.sudoc.fr/150817304%5Cnhttp://www.worldcat.org/search?q=no:758832803](https://www.sudoc.fr/150817304).
- Walker, E., Lyman, A., Gupta, K., Mahoney, M. V, Snyder, G. M., & Hirsch, E. B. (2016). Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(7), 960–965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw396>.
- Whelan, S., O'Grady, M. C., Corcoran, D., Finn, K., & Lucey, B. (2020). Uropathogenic *Escherichia coli* Biofilm-Forming Capabilities are not Predictable from Clinical Details or from Colonial Morphology. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/diseases8020011>.
- Zamani, H., & Salehzadeh, A. (2018). Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*: association with adhesion factor genes. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48(1), 162–167. <https://doi.org/10.3906/sag-1707-3>.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Ahmad Amer ALHITAWI
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Baghdad Üniversitesi
Fakülte	Bilim Fakültesi
Bölümü	Biyoloji Bölümü
Mezuniyet Yılı	2011

Yüksek Lisans	
Üniversite	KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	İLERİ TEKNOLOJİLER
Programı	
Mezuniyet Tarihi	