

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU ÖN TANILI**  
**BAKTERİYEMİK VE NONBAKTERİYEMİK HASTA**  
**ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli***  
**KÖKENLERİNDE VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erhan KONGUR**

**TRABZON – 2017**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU ÖN TANILI**  
**BAKTERİYEMİK VE NONBAKTERİYEMİK HASTA**  
**ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli***  
**KÖKENLERİNDE VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erhan KONGUR**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Faruk AYDIN**

**TRABZON – 2017**



Babam  
Kani KONGUR'a

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danışmanım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Faruk AYDIN'a anlayışı ve desteği için teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi, tecrübe ve yardımlarını benden esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Celal Kurtuluş BURUK'a sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Gülçin BAYRAMOĞLU'na, bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ve sevgiyle benimle paylaşan Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA, Prof. Dr. İlknur TOSUN, Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ ve Yrd. Doç. Dr. Esra ÖZKAYA hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin istatistiksel analizi sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Prof. Dr. Gamze ÇAN hocama ve Arş. Gör. Dr. İrem DİLAVER'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Rukiye AKYOL'a, Arş. Gör. Dr. Bünyamin KASAP'a, Arş. Gör. Dr. Şükran ÖNDER'e, Arş. Gör. Dr. Hanife TUTAN'a, Dr. Elif YAKUT'a, Arş. Gör. Enis Fuat TÜFEKÇİ'ye ve diğer tüm doktora ve yüksek lisans eğitimi alan arkadaşlarıma benden sevgi ve muhabbetlerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansı bulduğum Tıbbi Mikrobiyoloji Rutin Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne çalışmanın gerçekleşmesi doğrultusunda sağladıkları olanaklar için teşekkür ederim.

Bana daima destek olan sevgili eşim Esra KONGUR'a, biricik oğullarım Ömer Kani KONGUR ve Mehmet Kaan KONGUR'a teşekkür ederim.

Erhan KONGUR



Bu alışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2016-5605

## ÖZET

### Üriner Sistem Enfeksiyonu Ön Tanılı Bakteriyemik ve Nonbakteriyemik Hasta Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinde Virülans Genlerinin Araştırılması

Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedeni olan *Escherichia coli* aynı zamanda sepsise neden olan enfeksiyon etkenleri arasında en sık görülenlerden biridir. *E. coli* septisemisi sindirim sistemi perforasyonu, apandisit veya cerrahi girişimler sonrası gelişebileceği gibi üriner sistem enfeksiyonları sırasında kana yayılım da olabilir.

*E. coli*'nin bir sistem veya doku için patojenitesini belirleyen unsur sahip oldukları bazı virülans faktörleri ve dolayısıyla bu faktörleri kodlayan genlerdir. *E. coli*'lerin sahip oldukları virülans faktörleri arasında adezinler, toksinler, invazinerler, kapsül, hareket, dış membran proteinleri, serum direnci, sideroforlar ve biyofilm oluşturabilme yetenekleri sayılabilir. Bu virülans faktörlerinin bakteriyemiye katkısı tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bu gerekçeyle bu çalışmada nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu (NBÜSE) ve bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu (BÜSE)'ye neden olan *E. coli* izolatlarında bazı virülans genlerinin varlıklarının belirlenmesi amaçlandı.

NBÜSE ve BÜSE'ye neden olan 50'şer adet *E. coli* izolatu çalışmaya dahil edildi. Literatür araştırması sonucu farklı çalışmalarda bakteriyemiye katkısı olduğu rapor edilen 19 virülans gen veya allelinin (*sfaS*, *kpsMTII K1*, *cnf1*, *sfa/focDE*, *papEF*, *ibeA*, *hlyA*, *kpsMTII*, *cdtB*, *focG PapGII*, *ompT*, *hlyD*, *cdt1*, *papA*, *papA allel F7-2*, *papA allel F8*, *papA allel F10* ve *papA allel F16*) varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı. Ayrıca izolatlardaki *chuA*, *yjaA* genleri ve TSPE4.C2 DNA parçası varlığı aynı yöntemle araştırıldı ve çıkan sonuçlar dikotomöz karar ağacı ile değerlendirilerek izolatların filogenetik grupları belirlendi. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi; GSBL varlığı kombinasyon disk difüzyon testi ile belirlendi.

Çalışma sonucunda, *papA*, *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD* ve *cnf1* genleri BÜSE'ye neden olan suşlarda, NBÜSE'ye neden olan suşlara oranla anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

*papA*, *papA* allel *F10*, *papGII*, *papEF*, *sfa/focDE*, *sfaS*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1*, *ibeA*, *cnfI* ve *ompT* genleri B2 filogenetik grubunda B2 olmayan filogenetik gruplara; *cdtB* geni B1 filogenetik grubunda B1 olmayan filogenetik gruplara oranla anlamlı oranda fazla gözlemlenmiştir.

*papA* allel *F10*, ampicilin (AM), amoksisilin-klavulanik asit (AMC), piperasilin-tazobaktam (TZP), sefuroksim aksetil (CXA), sefiksim (CFM), sefotaksim (CTX), seftriakson (CRO), seftazidim (CAZ), sefepim (FEP), siprofloksasin (CIP) ve levofloksasin (LEV) dirençli suşlarda duyarlı suşlardan anlamlı oranda fazla gözlemlenmiştir. *papEF*, CIP ve LEV; *Sfa/focDE*, AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP, LEV ve trimetoprim süfametoksazol (SXT); *sfaS*, AMC; *focG*, AM, AMC, FEP, CIP, LEV ve SXT; *kpsMTII*, SXT; *kpsMTII K1*, AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, gentamisin (CN), CIP, LEV ve SXT duyarlı suşlarda dirençli suşlardan anlamlı oranda fazla gözlemlenmiştir.

*papA* allel *F10* geni erkek hastalardan izole edilen suşlarda, kadın hastalardan izole edilen suşlardan; *kpsMTII K1* geni ≤50 yaş hastalardan izole edilen suşlarda, >50 yaş hastalardan izole edilen suşlardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak, *papA*, *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD* ve *cnfI* genleri BÜSE'ye neden olan suşlarda daha yüksek oranda saptandı. Bu çalışma ile *E. coli*'nin bakteriyemiye neden olabileceğinin gösterilmesinde bu genlerden herhangi birinin biyomarker olamayacağı, ancak bazılarının varlığının bakteriyemi geliştirme olasılığını artırdığı öngörülmektedir. Ayrıca, genlerin var olmalarının ötesinde ekspresyon düzeylerinin de araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2016-5605

## SUMMARY

### **Investigation of Virulence Genes of *Escherichia coli* Strains Isolated from Bacteremic and Non-Bacteremic Patient Samples Prediagnosed as Urinary System Infections**

*Escherichia coli*, which is the most common cause of urinary system infections, is also one of the most common infectious agents causing sepsis. *E. coli* septicemia may occur after digestive system perforation, appendicitis or surgical intervention, as well as spread to the blood during urinary tract infections.

Factors that determine the pathogenesis of *E. coli* for a system or tissue are some virulence factors and therefore genes that encoding these factors. Virulence factors of *E. coli* include adhesins, toxins, invasins, capsules, movement, outer membrane proteins, serum resistance, siderophores and biofilm formation abilities. Contribution to bacteriemia of these virulence factors has not been fully explained. For this reason, this study aimed to determine the presence of some virulence genes in *E. coli* isolates causing nonbacteremic urinary system infections (NBUSI) and bacteremic urinary system infections (BUSI).

50 *E. coli* isolates causing NBUSI and 50 causing BUSI were included in the study. The presence of 19 virulence genes or alleles (*sfaS*, *kpsMTII K1*, *cnf1*, *sfa/focDE*, *papEF*, *ibeA*, *hlyA*, *kpsMTII*, *cdtB*, *focG* *PapGII*, *ompT*, *hlyD*, *cdt1*, *papA*, *papA* *allele F7-2*, *papA* *allele F8*, *papA* *allele F10* ve *papA* *allele F16*) that were reported to contribute to bacteriemia in different studies according to literature survey was investigated by polymerase chain reaction (PCR). In addition, the presence of the *chuA*, *yjaA* genes and TSPE4.C2 DNA fragment in the isolates was investigated by the same method and phylogenetic groups of the isolates were determined by evaluating the results with a dichotomous decision tree. Antibiotic susceptibilities of isolates was determined by Kirby-Bauer disc diffusion method. ESBL presence was determined by combination disc diffusion test.

As a result, *papA*, *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD* and *cnf1* genes were found to be significantly higher in strains causing BUSI than strains causing NBUSI.

*papA*, *papA* *allele F10*, *papGII*, *papEF*, *sfa/focDE*, *sfaS*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1*, *ibeA*, *cnf1* ve *ompT* genes were significantly more abundant in the B2 phylogenetic group than in the non-B2 phylogenetic groups. *cdtB* gene was



significantly more abundant in the B1 phylogenetic group than in the non-B1 phylogenetic groups.

*papA* allele *F10* gene was significantly more abundant among ampicillin (AM), amoxicillin-clavulanic acid (AMC), piperacillin-tazobactam (TZP), Cefuroxime axetil (CXA), cefixime (CFM), cefotaxim (CTX), ceftriaxone (CRO), ceftazidime (CAZ), cefepime (FEP), ciprofloxacin (CIP) and levofloxacin (LEV) resistant strains than susceptible strains. *papEF* gene was significantly more abundant among CIP and LEV susceptible strains than resistant strains. *Sfa/focDE* gene was significantly more abundant among AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP, LEV and trimethoprim sulfamethoxazole (SXT) susceptible strains than resistant strains. *sfaS* gene was significantly more abundant among AMC susceptible strains than resistant strains. *focG* gene was significantly more abundant among AM, AMC, FEP, CIP, LEV and SXT susceptible strains than resistant strains. *kpsMTII* gene was significantly more abundant among SXT susceptible strains than resistant strains. *kpsMTII K1* gene was significantly more abundant among AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, gentamicin (CN), CIP, LEV and SXT susceptible strains than resistant strains.

*papA* allele *F10* gene was found to be significantly higher in strains isolated from male patients than strains isolated from female patients. *KpsMTII K1* gene was found to be significantly higher in strains isolated from patients aged  $\leq 50$  years than strains isolated from patients aged  $> 50$  years.

As a result, *papA*, *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD* and *cnf1* genes were found higher in strains causing BUSI. This study shows that, none of these genes can become biomarkers on its own at showing an isolate of *E. coli* can cause bacteriemia, but presence of some genes may indicate increases the probability of developing bacteraemia. Furthermore, it is thought that expression levels of the genes may have more importance than their existence.

This work was supported by Scientific Research Project Coordination Unit of Karadeniz Technical University. Project number: TTU-2016-5605

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ .....	xii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xv
RESİMLER DİZİNİ .....	xvii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xviii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. <i>Escherichia coli</i> Türünün Genel Özellikleri .....	3
2.1.1. Antijenik Yapıları .....	4
2.1.2. <i>E. coli</i> Patotipleri .....	4
2.1.2.1. Kommensal <i>E. coli</i> .....	4
2.1.2.2. İntestinal (Diyarejenik) <i>E. coli</i> .....	5
2.1.2.3. Ekstraintestinal Patojenik <i>E. coli</i> (ExPEC) .....	6
2.1.3. ExPEC Virülans Faktörleri .....	7
2.1.3.1. Adezinler .....	7
2.1.3.1.1. Afimbrial Adezinler .....	7
2.1.3.1.1.1. AFA.....	7
2.1.3.1.1.2. Curli .....	7
2.1.3.1.2. Fimbrial Adezinler .....	8
2.1.3.1.2.1. P Fimbria.....	8
2.1.3.1.2.2. Tip 1 Fimbria .....	8
2.1.3.1.2.3. Tip 3 Fimbria .....	8
2.1.3.1.2.4. Dr Adezinler.....	9
2.1.3.1.2.5. F1C Fimbria .....	9
2.1.3.1.2.6. S Fimbria.....	9
2.1.3.1.2.7. Auf Fimbria.....	9

2.1.3.2. Toksinler.....	9
2.1.3.2.1. Hemolizin.....	9
2.1.3.2.2. CDT (Cytol lethal Distending Toxin) .....	10
2.1.3.2.3. CNF 1 (Cytotoxic Necrotizing Factor 1) .....	10
2.1.3.3. İnvazinler.....	10
2.1.3.3.1. İbeA.....	10
2.1.3.4. Kapsül.....	11
2.1.3.5. Hareket .....	11
2.1.3.6. Dış Membran Proteinleri (Outer Membrane Proteins).....	11
2.1.3.7. Serum Direnci.....	11
2.1.3.8. Sideroforlar.....	12
2.1.3.8.1. Aerobactin, Enterobactin, Salmochelin, Yersiniabactin .....	12
2.1.3.8.2. Hemin Uptake Sistemi .....	12
2.1.4. <i>E. coli</i> Filogenetik Grupları .....	12
2.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları .....	13
2.2.1. Genel Tanımlar .....	13
2.2.2. Patogenez .....	15
2.2.2.1. Asendan Yol .....	15
2.2.2.2. Hematojen Yol .....	15
2.2.2.3. Lenfatik Yol .....	16
2.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (GSBL) .....	16
2.3.1. Klinik Ve/Veya Epidemiyolojik Önem .....	16
2.3.2. <i>Enterobacteriaceae</i> Üyelerinde GSBL Saptanması İçin Önerilen Yöntemler .....	17
2.3.2.1. <i>E. coli</i> GSBL Tarama Yöntemleri.....	18
2.3.2.2. Fenotipik Doğrulama Yöntemleri .....	19
2.3.2.2.1. Kombinasyon Disk Testi (KDT).....	19
2.3.2.2.2. Çift Disk Sinerji Testi (ÇDST) .....	20
2.3.2.2.3. Gradyent Test Yöntemi (G-Test) .....	20
2.3.2.2.4. Sıvı Mikrodilüsyon.....	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1. Gereç .....	21
3.1.1. Çalışma Grubu ve Örnek Seçimi .....	21
3.1.2. Araç ve Gereçler .....	24
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler .....	25
3.1.3.1. 2.5 M NaOH .....	25
3.1.3.2. 1 M Tris HCl .....	25
3.1.3.3. 0.5 M EDTA (Etilendiamin-Tetra-Asetik Asit) .....	25
3.1.3.4. Tris-EDTA (TE) Tamponu .....	25
3.1.3.5. Etidyum Bromür .....	26
3.1.3.6. 0.5X TBE (Tris-Borik Asit-EDTA) Tamponu .....	26
3.1.3.7. 2.5 mM dNTP Karışımı .....	26
3.1.4. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri .....	26
3.1.4.1. Eozin – Metilen Blue (EMB) Agar .....	26
3.1.4.2. %5 Koyun Kanlı Agar .....	27
3.1.4.3. Mueller Hinton Agar .....	27
3.1.4.4. Luria Bertani (LB) Buyyon .....	27
3.1.4.5. %15 Gliserol İçeren Triptik Soy Buyyon (TSB) .....	27
3.2. Yöntem .....	28
3.2.1. Saklamadan Çıkarılan Örneklerin Çalışılması .....	28
3.2.2. Antimikrobiyal Duyarlılıkların Belirlenmesi.....	28
3.2.3. GSBL Varlığının Araştırılması.....	30
3.2.4. <i>E. coli</i> Virulans Genlerinin Araştırılması .....	31
3.2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İşlemi .....	31
3.2.4.1.1. Deoksiribonükleik Asit (DNA) İzolasyonu .....	31
3.2.4.1.2. Master Mix Solusyonunun Hazırlanması .....	32
3.2.4.1.3. PZR Analizi İçin Kullanılan Primerler .....	32
3.2.4.1.4. PZR Uygulanması .....	34
3.2.4.1.4.1. <i>sfaS</i> , <i>kpsMTII K1</i> , <i>cnf1</i> ve <i>sfa/focDE</i> Genleri İçin Uygulanan PZR Protokolü.....	34

3.2.4.1.4.2. <i>papEF</i> , <i>ibeA</i> , <i>hlyA</i> , <i>kpsMTII</i> , <i>cdtB</i> ve <i>focG</i> Genleri İçin Uygulanan PZR Protokolü.....	35
3.2.4.1.4.3. <i>PapGII</i> , <i>ompT</i> , <i>hlyD</i> , <i>cdt1</i> , <i>papA</i> , <i>papA</i> <i>allele F7-2</i> , <i>papA allele F8</i> , <i>papA allele F10</i> , <i>papA allele F16</i> Genleri İçin Uygulanan PZR Protokolü.....	36
3.2.4.1.5. Agaroz Jel Elektrofrezisi ve Görüntülenmesi .....	37
3.2.5. Filogenetik Grupların Belirlenmesi .....	37
3.2.5.1. Filogenetik Gruplama İçin Kullanılan Primerler.....	38
3.2.5.2. PZR Uygulanması .....	39
3.2.5.2.1. <i>chuA</i> , <i>yjaA</i> Gen Bölgeleri Ve TSPE4.C2 DNA Parçası İçin Uygulanan PZR Protokolü .....	39
3.2.5.3. Agaroz Jel Elektrofrezisi ve Görüntülenmesi .....	40
3.2.6. İstatistiksel Analiz .....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Hasta Verileri .....	41
4.1.1. Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> İzolatları .....	41
4.1.2. Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> İzolatları .....	42
4.2. Filogenetik Gruplama.....	43
4.3. Virülans Genleri .....	47
4.4. Virülans Skoru.....	63
4.5. Antibiyotik Dirençleri .....	63
4.5.1. Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> İzolatları .....	64
4.5.2. Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> İzolatları .....	64
4.6. GSBL.....	68
4.7. Virülans Genlerinin Hasta Verileri ve Diğer Parametreler ile Karşılaştırılması .....	69

4.7.1. Virülans Genlerinin Cinsiyet ile Karşılaştırılması.....	69
4.7.2. Virülans Genlerinin Yaş ile Karşılaştırılması.....	70
4.7.3. Virülans Genleri ile Hasta Gruplarının Karşılaştırılması .....	71
4.7.4. Virülans Genleri ile Filogenetik Grupların Karşılaştırılması .....	72
4.7.5. Virülans Genleri ile Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması .....	75
4.7.6. Virülans Genleri ile GSBL Varlığının Karşılaştırılması .....	83
4.8. Filogenetik Gruplar İle Antibiyotik Dirençleri Ve GSBL Varlığının Karşılaştırılması .....	84
5. TARTIŞMA .....	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	104
7. KAYNAKLAR .....	108

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>AK</b>	: Amikasin
<b>AM</b>	: Ampisilin
<b>AMC</b>	: Amoksisilin-Klavulanik asit
<b>atm</b>	: Atmosfer
<b>ATCC</b>	: <i>American Type Culture Collection</i>
<b>Bp</b>	: Base pair (Baz çifti)
<b>BÜSE</b>	: Bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu
<b>°C</b>	: <i>Celcius</i> derecesi
<b>CAZ</b>	: Seftazidim
<b>CDT</b>	: Cytolethal distending toxin
<b>CFM</b>	: Sefiksim
<b>CFU/ml</b>	: Colony Forming Unit / Mililitre
<b>CIP</b>	: Siprofloksasin
<b>CLSI</b>	: Clinical and laboratory standards institute
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>CN</b>	: Gentamisin
<b>CNF</b>	: Cytotoxic Necrotizing Factor
<b>CRO</b>	: Seftriakson
<b>CTX</b>	: Sefotaksim
<b>CXA</b>	: Sefuroksim aksetil
<b>ÇDS</b>	: Çift disk sinerji testi
<b>DAEC</b>	: Difüz aderan <i>Escherichia coli</i>
<b>dATP</b>	: Deoksiadenintrifosfat
<b>dCTP</b>	: Deoksisitozintrifosfat
<b>dGTP</b>	: Deoksiguanozintrifosfat
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>dTTP</b>	: Deoksitimidintrifosfat
<b>EAEC</b>	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin-tetra-asetik asit
<b>EggEC</b>	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>

<b>EHEC</b>	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
<b>EIEC</b>	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
<b>EMB Agar</b>	: Eozin Metilen Mavisı Agar
<b>EPEC</b>	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
<b>ETEC</b>	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
<b>ETP</b>	: Ertapenem
<b>EUCAST</b>	: European committee on antimicrobial susceptibility testing
<b>ExPEC</b>	: Ekstraintestinal patojenik <i>Escherichia coli</i>
<b>F</b>	: Nitrofurantoin
<b>FEP</b>	: Sefepim
<b>g</b>	: Gram
<b>g/l</b>	: Gram/litre
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
<b>G-test</b>	: Gradyent test yöntemi
<b>IPM</b>	: İmipenem
<b>KDT</b>	: Kombinasyon disk difüzyon testi
<b>l</b>	: Litre
<b>LEV</b>	: Levofloksasin
<b>MA</b>	: Moleküler ağırlık
<b>MEM</b>	: Meropenem
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	: Magnezyum klorür
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mg/l</b>	: Miligram/Litre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>NaOH</b>	: Sodyum hidroksit
<b>NBÜSE</b>	: Nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu



<b>Omp</b>	: Outer membrane protein
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>rpm</b>	: <i>Revolutions per minute</i> (dakikadaki devir sayısı)
<b>sn</b>	: Saniye
<b>STEC</b>	: Shiga toksin oluşturan <i>Escherichia coli</i>
<b>SXT</b>	: Trimetoprim-Sülfametoksazol
<b>taq</b>	: <i>Thermus aquaticus</i>
<b>TBE tamponu</b>	: Tris-borat-EDTA tamponu
<b>TE tamponu</b>	: Tris-EDTA tamponu
<b>TGC</b>	: Tigesiklin
<b>TZP</b>	: Piperasilin-Tazobaktam
<b>ÜSE</b>	: Üriner sistem enfeksiyonu
<b>VTEC</b>	: Vetotoksin oluşturan <i>Escherichia coli</i>

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 1.	İntestinal (Diyarejenik) <i>E. coli</i> Patotiplerinin Epidemiyolojisi, Oluşturduğu Klinik Görünümler ve Spesifik Virülans Faktörleri .....	6
Tablo 2.	<i>Enterobacteriaceae</i> İçin GSBL Tarama Yöntemleri.....	17
Tablo 3.	GSBL Tarama Testinde Pozitif Olan <i>E. coli</i> İçin GSBL Doğrulama Yöntemleri .....	19
Tablo 4.	Çalışma Kapsamına Alınan Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> Kökenlerinin Dağılımı .....	22
Tablo 5.	Çalışma Kapsamına Alınan Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> Kökenlerinin Dağılımı .....	23
Tablo 6.	Çalışılan Antibiyotikler, Disk İçerikleri ve Sınır Değerleri.....	29
Tablo 7.	Kombinasyon Disk Testinde Kullanılan Antibiyotikler ve Disk İçerikleri.....	30
Tablo 8.	PZR Analizi İçin Kullanılan Primerler .....	33
Tablo 9.	Havuz 1 ( <i>sfaS</i> Ve <i>kpsMTII K1</i> ) ve Havuz 2 ( <i>cnf1</i> Ve <i>sfa/focDE</i> )'nin Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı .....	34
Tablo 10.	Havuz 3 ( <i>papEF</i> Ve <i>ibeA</i> ) ve Havuz 4 ( <i>hlyA</i> Ve <i>kpsMTII</i> ) ve Havuz 5 ( <i>cdtB</i> Ve <i>focG</i> )'nin Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı ...	35
Tablo 11.	<i>papGII</i> , <i>ompT</i> , <i>hlyD</i> , <i>cdt1</i> , <i>papA</i> , <i>papA</i> <i>allel F7-2</i> , <i>papA</i> <i>allel F8</i> , <i>papA</i> <i>allel F10</i> , <i>papA</i> <i>allel F16</i> 'nın Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı .....	36
Tablo 12.	Filogenetik Graplama Tablosu .....	38
Tablo 13.	Filogenetik Graplama İçin Kullanılan Primerler.....	39
Tablo 14.	Filogenetik Graplama İçin Kullanılan <i>chuA</i> , <i>yjaA</i> Ve <i>TspE4.C2</i> 'nin Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı .....	39
Tablo 15.	<i>E. coli</i> Kökenlerinin Gen ve Filogenetik Grup Dağılımı.....	44
Tablo 16.	Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan İzolatların Filogenetik Graplama Sonuçları.....	45
Tablo 17.	Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan İzolatların Filogenetik Graplama Sonuçları.....	46

Tablo 18. Virülans Genlerinin Görülme Sıklığı .....	48
Tablo 19. Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> Suşlarının Virulans Gen Dağılımı .....	49
Tablo 20. Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> Suşlarının Virulans Gen Dağılımı .....	51
Tablo 21. Virülans Genlerinin Birbirleri ile Olan İlişkileri .....	62
Tablo 22. Virülans Skorlarına Ait Frekanslar .....	63
Tablo 23. Antibiyotik Dirençli Örneklerinin Sayısı ve Sıklığı .....	65
Tablo 24. Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık ve GSBL Sonuçları .....	66
Tablo 25. Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan <i>E. coli</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık ve GSBL Sonuçları .....	67
Tablo 26. GSBL Görülme Sıklığı .....	69
Tablo 27. Virülans Genlerinin Cinsiyet ile Karşılaştırılması.....	70
Tablo 28. Virülans Genlerinin Yaş ile Karşılaştırılması.....	71
Tablo 29. Virülans Genleri ile Hasta Gruplarının Karşılaştırılması .....	72
Tablo 30. Virülans Genleri ile Filogenetik Grupların Karşılaştırılması .....	74
Tablo 31. Virülans Genleri ile Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması .....	79
Tablo 32. Virülans Genleri ile GSBL Varlığının Karşılaştırılması .....	83
Tablo 33. Filogenetik Gruplar ile Antibiyotik Dirençleri ve GSBL Varlığının Karşılaştırılması.....	85

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1. GSBL'lerin Fenotipik Yöntemlerle Saptanması İçin Akış Şeması.....	18
Şekil 2. Dikotomöz Karar Ağacı.....	38
Şekil 3. Hastaların Cinsiyeti İçin Oluşturulan Histogram.....	42
Şekil 4. Hastaların Yaşları İçin Oluşturulan Histogram.....	42
Şekil 5. Filogenetik Gruplara Ait Pasta Grafikler.....	44
Şekil 6. GSBL Görülme Sıklığı İçin Oluşturulan Histogram.....	69



## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No

Resim 1. Filogenetik Gruplara Ait Jel Görüntüsü.....	44
Resim 2. <i>papA</i> , <i>papA</i> <i>allel F7-2</i> , <i>papA</i> <i>allel F8</i> , <i>papA</i> <i>allel F10</i> , <i>papA</i> <i>allel F16</i> , <i>cdtB</i> Genlerine Ait Jel Elektroforez Görüntüsü.....	52
Resim 3. <i>papGII</i> , <i>papEF</i> , <i>hlyA</i> , <i>hlyD</i> , <i>cnfI</i> , <i>ompT</i> genlerine Ait Jel Elektroforez Görüntüsü.....	53
Resim 4. <i>sfa/focDE</i> , <i>sfaS</i> , <i>focG</i> , <i>kpsMTII</i> , <i>kpsMTII K1</i> , <i>ibeA</i> Genlerine Ait Jel Elektroforez Görüntüsü.....	53
Resim 5. Örnek Disk Diffüzyon Görüntüsü.....	68

# 1. GİRİŞ

*Escherichia coli* insan ve hayvanların sindirim sisteminde bulunan fakültatif anaerob bir bakteridir (1).

*E. coli*'ler patofizyolojik aktiviteleri ve oluşturdıkları klinik sendroma göre gastrointestinal sistemde enfeksiyon yapanlar (enterik/ishalli hastalık yapanlar: diyarejenik *E.coli*'ler-DEC) ve ekstraintestinal enfeksiyon yapanlar (ExPEC) olarak 2 sınıfa ayrılırlar. Ekstraintestinal enfeksiyon yapan suşlar arasında en sık enfeksiyona neden olanlar üriner sistemde patojen olan suşlardır (1).

Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkeni *E. coli*'dir. *E. coli* aynı zamanda sepsise neden olan enfeksiyon etkenleri arasında en sık görülenlerden biridir. *E. coli* septisemisi sindirim sistemi perforasyonu, apandisit veya cerrahi girişimler sonrası gelişebileceği gibi üriner sistem enfeksiyonları sırasında kana yayılım da olabilir (1, 2).

*E. coli*'nin bir sistem veya doku için patojenitesini belirleyen unsur bazı spesifik virulans özellikleridir. *E. coli*'nin virülans özellikleri arasında adezinler, toksinler, invazinler, kapsül, hareket, dış membran proteinleri, serum direnci, sideroforlar ve biyofilm oluşturabilme yetenekleri sayılabilir (1, 3).

Bakterilerin hastalıklarla ilişkili virulans genlerinin bilinmesi patojenik potansiyellerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* suşlarıyla, bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* suşları arasında virulans genleri açısından bazı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (4-7). Araştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlenen bazı virülans genleriyle birlikte henüz üzerinde bu konuyla ilgili bir çalışma yapılmamış ve çeşitli araştırmalarda bakteriyemiye katkısı olduğu öne sürülen bazı virulans genlerinin varlığının araştırılması *E. coli* kaynaklı üriner sistem kökenli bakteriyeminin patogenezinin açıklanmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca prevalan gen veya gen grubu tanımlanması durumunda bunların bakteriyemiye geçişte biyomarker olarak kullanılabilmeleri mümkün olacaktır. Bu amaçla *E. coli* kaynaklı bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonunda katkısının olabileceği düşünülen 19 gen veya alleli (*cnf1*, *cdt1*, *cdtB*, *papA*, *papA* allel F7-2, *papA* allel F8, *papA* allel F10, *papA* allel F16, *papEF*,

*papG2*, *sfa/focDE*, *sfaS*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kspMT II*, *kpsMT K1*, *ibeA* ve *ompT*) bakteriyemik ve nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu etkeni *E. coli*'lerde prevalanslarını belirlemek üzere çalışmaya alınmıştır. Ayrıca, virulans genlerinin antibiyotik duyarlılıkları, ESBL varlığı, filogenetik gruplar, hastaların cinsiyet ve yaşları ile bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Escherichia coli* Türünün Genel Özellikleri

*Escherichia coli*, *Bacteria* domainine, *Proteobacteria* şubesine, *Gammaproteobacteria* sınıfına, *Enterobacteriales* takımına, *Enterobacteriaceae* ailesine, *Escherichia* cinsine ait bir bakteri türüdür. *Escherichia* cins adını bu bakteriyi 1885 yılında ilk kez tanımlayan kişi olan Theodora Esherich'den almaktadır. *Escherichia* cinsi içinde *E. adecarboxylata*, *E. hermanii*, *E. vulneris*, *E. fergussonii*, *E. blattae*, *E. albertii* ve *E. coli* türleri bulunmakla birlikte bunlar içinde tıbbi önemi olan tür *Escherichia coli*'dir. *E. coli* insan sindirim sisteminde bulunan bir bakteridir ve *Enterobacteriaceae* familyası içerisinde en sık izole edilen bakteridir (1, 8).

*E. coli*, Gram negatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob bir basildir. Tek ve çift zincirler halinde bulunan *E. coli* ortalama 2-6 µm boyunda 1 µm enindedir. Aerobik koşullarda, 37 °C'de genel kullanım besiyerleri veya seçici besiyerlerinde inkübe edildiğinde kolaylıkla ürer ve bu besiyerlerinde 1-2 µm çapında S koloniler oluşturur. Benzer bakterilerden (*Serratia* ve *Enterobacter*) ayırt edici bir özelliği de 15-45 °C'de ve özellikle 44 °C'de üreyebilmesidir. MacConkey veya Eosin-Methylene-Blue agarda diğer *Enterobacteriaceae* üyeleri gibi izole edilebilir ve bu izole edilen bakteri kolonilerinden morfolojik olarak enterik patojenlerin ayırımı yapılabilir (1, 8).

*E. coli* birçok şekeri asit ve gaz yaparak parçalar. %90'ı laktoz pozitifken enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) gibi bazı diyarejenik *E. coli* türleri laktoz negatiftir. İndol testi *E. coli*'leri diğer *Enterobacteriaceae* türlerinden ayırt edebilecek tek ve en iyi testir. İndol testi *E. coli*'lerde %99 pozitif olarak bulunur. Metil kırmızısı testi pozitif, Voges Proskauer testi negatiftir. *E. coli*'ler Simon'un sitratlı besiyerinde üreyemezler. Bu test sonuçları doğrultusunda İMVİC testi sonucu ++--'dir. *E. coli*'ler bazı kökenler dışında üreyi parçalayamazlar (1).

Birçok *E. coli* kökeni polisakkarit yapıda M ve K antijeni içeren mikrokapsüle sahiptir. Kapsül varlığı mikroskopik incelemede nadiren saptanabilirken serolojik deneylerde ortaya konabilir. H antijeni içeren *E. coli*



kökenleri çoğunlukla fimbrialar oluştururlar. Fimbrialar hücrelere ve yüzeye tutunma görevi gören protein yapısında virulans faktörleridir (1, 8).

*Escherichia* türleri 60 °C'de 30 dakika, oda ısısında uygun ortam koşullarında uzun süre canlı kalabilen oldukça dirençli bakterilerdir. *E. coli* kökenlerinin çoğu direnç plazmidleri taşırlar ve bu plazmidler bakteriden bakteriye kolayca geçerek özellikle hastane ortamında çeşitli antimikrobiklere karşı direnç kazanılmasında rol oynarlar (1, 8).

### **2.1.1. Antijenik yapıları**

*E. coli*'ler O somatik, H kirpik ve K kapsül antijenlerine sahiptirler. O antijenine göre *E. coli*'ler gruplara, H ve K antijenlerine göre serovarlara ayrılırlar. *E. coli*'lerde 170'den fazla O serogrubu, 60'a yakın H antijeni ve yaklaşık 80 çeşit K antijeni saptanmıştır (1, 9).

### **2.1.2. *E. coli* Patotipleri**

*E. coli* suşları genetik ve klinik kriterlere göre 3 ana grupta sınıflandırılırlar. Bunlar kommensal, intestinal (diyarejenik) ve ekstraintestinal patojenik suşlardır.

#### **2.1.2.1. Kommensal *E. coli***

Kommensal *E. coli* suşları sağlıklı insanlarda fakültatif fekal floranın çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu suşlar konak ile barış içinde birarada yaşarlar ve intestinal sistemde hastalığa neden olmazlar. Ayrıca konakçı savunmasında zayıflama olmadığı takdirde intestinal sistem dışında da hastalığa sebebiyet vermezler.

Kommensal *E. coli* suşlarının çoğu filogenetik olarak A grubunda yer almaktadır. İntestinal ve ekstraintestinal patojenik suşlarda bulunan özelleşmiş virülans faktörleri kommensal *E. coli* suşlarında bulunmazlar (10).

### 2.1.2.2. İntestinal (Diyarejenik) *E. coli*

Kommensal *E. coli* suşlarının aksine intestinal patojenik *E. coli* suşları nadiren sağlıklı konağın fekal florasında rastlanır. İntestinal patojenik *E. coli* suşları aslında zorunlu patojenlerdir ve yeterli miktarda yutulurlarsa gastroenterit veya kolite neden olurlar (10).

Günümüzde intestinal patojenik *E. coli* suşları 6 farklı patojenik kategoriye ayrılmışlardır. Bunlar enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterohemorajik/ shiga toksin oluşturan/ vetotoksin oluşturan *E. coli* (EHEC/ STEC/ VTEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC veya EggEC) ve difüz aderan *E. coli* (DAEC)'dir (11). İntestinal *E. coli* patotiplerinin epidemiyolojisi, oluşturduğu klinik görünüm ve spesifik virülans faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (8, 12).

**Tablo 1.** İntestinal (Diyarejenik) *E. coli* Patotiplerinin Epidemiyolojisi, Oluşturduğu Klinik Görünümler Ve Spesifik Virülans Faktörleri (8, 12, 13)

Patotip	Epidemiyoloji	Klinik görünüm	Spesifik virülans faktörleri
<b>ETEC</b>	Kontamine su ve gıda; Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishalinde majör etken. Turist ishalinin başlıca etkeni	Bazen şiddetli seyreden akut sulu ishal	LT-1 (ısıya duyarlı enterotoksin) STa (ısıya dirençli enterotoksin) Çeşitli kolonizasyon faktör antijenleri (CFA/I, CFA/II, CFA/III)
<b>EIEC</b>	Kontamine gıda; Gelişmiş ülkelerde salgınlar	Sulu ishal; dizanteri sendromu	Large virülans plazmid (220 kb, 100 gen) TTSA type secretion (mxilspa locus) Ipa, Ipg ve Osp effectors Vir regulators IcsA/VirG Hemolizin A
<b>EPEC</b>	Kişiden kişiye bulaş; Gelişmekte olan ülkelerde infant ishalinin başlıca etkeni.	Kusma ve ateşin eşlik ettiği akut sulu ishal.	İntimin adezin ( <i>eae</i> gen) LEE pathogen (T3SS, <i>esc</i> genleri, Esp effectors) EAF plasmid (bundle-forming pili) Hp90 veya Tir intimin reseptör EAST-1 ( <i>astA</i> gen)
<b>EHEC ve diğer STEC</b>	Gıda, su ve kişiden kişiye bulaş. Çocuk ve genç erişkinler; Gelişmiş ülkelerde kanlı ishalin en önemli etkeni	Kanlı ve sulu ishal, hemolitik üremik sendrom komplikasyonu gelişebilir.	İntimin adezin ( <i>eae</i> gen) Bundle-forming pili LEE pathogen (T3SS, <i>esc</i> genleri, Esp effectors) Özellikle enterohemolizin genle birlikte pO157 plasmid (O157:H7suşlarında) Shiga toksin (Stx-1, Stx-2) EAST-1 ( <i>astA</i> gen)
<b>EAEC</b>	Çocuk ve erişkinler; HIV hastaları; gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler	Genellikle inatçı seyreden mukoid ishal	Aggregatif adherence fimbria (AAF/I, AAF/II, AAF/III) EAST-1 Plazmid tarafından kodlanan toksin (Pet) Large plazmid (tipik suşlar) 18.30 kDa dış membran adezin
<b>DAEC</b>	Genç çocuklarda; gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler	İnatçı sulu ishal	Afa, dra operon; diğer?

### 2.1.2.3. Ekstraintestinal Patojenik *E. coli* (ExPEC)

ExPEC'ler intestinal kanalda zararsız bir şekilde kalabildikleri gibi bir şekilde intestinal sistem dışına çıktıkları takdirde bir çok doku ve sistemde çok ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. *E.coli*'nin neden olduğu en sık ekstraintestinal enfeksiyon üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Bunun yanında sepsis, neonatal menenjit, nozokomiyal pnömoni, peritonit, kolesistit, osteomyelit gibi enfeksiyonlara da sıklıkla neden olmaktadır (1, 14).

### **2.1.3. ExPEC Virülans Faktörleri**

ExPEC'lerin idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, neonatal menenjit, nozokomiyal pnömoni, peritonit, kolesistit, osteomyelit gibi enfeksiyonlara neden olabilmelerinin ön şartı sahip oldukları bazı virülans faktörler ve dolayısıyla bu virülans genleri kodlayan genlerdir. ExPEC'lerin sahip oldukları virülans faktörler arasında adezinler, toksinler, invazinler, kapsül, hareket, dış membran proteinleri, serum direnci, sideroforlar ve biyofilm oluşturabilme yetenekleri sayılabilir (1, 3).

#### **2.1.3.1. Adezinler**

ExPEC'ler normalde tutunup yerleşemediği üretra, mesane epiteli, böbrek gibi dokularda sahip oldukları çeşitli spesifik adherens faktörleriyle birlikte kolonize olabirler (9, 15).

##### **2.1.3.1.1. Afimbrial adezinler**

###### **2.1.3.1.1.1. AFA**

*afa* geni AFA-I, AFA-II, AFA-III, AFA-IV, AFA-V, AFA-VII ve AFA-VIII adezinlerini kodlar. Bu adezinler adezyon ve kolonizasyonda görev alırlar ve böbreklere yüksek tropizm gösterirler. Kronik sistit/piyelonefrit, tekrarlayan sistit/piyelonefrit ve seyrek olarak asemptomatik bakteriüri ile ilişkilidirler (3).

###### **2.1.3.1.1.2. Curli**

*csg* geni başka bir afimbrial adezin olan curli'yi kodlar. Bu virülans faktör de adezyon ve kolonizasyon ile birlikte biyofilm oluşumunda görev alır. Curli adezini bütün üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (3, 16).

### 2.1.3.1.2. Fimbrial adezinler

#### 2.1.3.1.2.1. P fimbria

P fimbria bir operonda düzenlenmiş 11 genden oluşan bir *pap* gen kümesi tarafından kodlanır. Bu genler operonda (5')'den (3')'ne doğru *papI*, *papB*, *papA*, *papH*, *papC*, *papD*, *papJ*, *papK*, *papE*, *papF* ve *papG* şeklinde sıralanmışlardır. *papA*, *papH*, *papE*, *papF*, *papG* ve *papK* genleri P fimbriyanın 6 farklı subünitesini kodlarlar ve *papA* bu genler içinde fimbriyanın majör şaftını kodlayan gendir (17-19).

Renal tropizm gösteren P fimbria adezyon, kolonizasyon, sitokin üretimi, invazyon ve inflamasyonda görev alır. ÜSE'nin patogeneğinde önemli bir yere sahip olan P fimbriyanın özellikle pyelonefrit yapan *E. coli* suşlarında yüksek oranda (%70) bulunduğu görülmüştür. Akut pyelonefrit, akut sistit ve seyrek olarak da asemptomatik bakteriüri ile ilişkilidir (1, 3, 20-22).

#### 2.1.3.1.2.2. Tip 1 fimbria

Bu adezin *fim* geni tarafından kodlanır ve adezyon, biyofilm oluşumu, kolonizasyon, invazyon, hızlı replikasyon, inflamasyon ve hücre içi hayatta kalmada rolü vardır. Bu virülans faktörü tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (23-26).

#### 2.1.3.1.2.3. Tip 3 fimbria

*mrk* geni tarafından kodlanan bu fimbrial adezin, biyofilm oluşumunda rol alır. Sıklıkla katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında rol aldığı gösterilmiştir (3).

#### **2.1.3.1.2.4. Dr Adezinler**

*dra* geni tarafından kodlanan bu adezinlerin P fimbrialardan farklı olarak daha çok sistit ile ilişkili oldukları görülmüştür. Sistide neden olan *E. coli* suşlarının %26-50'sinde Dr adezinlerine rastlamıştır (1, 3).

#### **2.1.3.1.2.5. F1C Fimbria**

Adezyon, biyofilm oluşumu ve kolonizasyonda rolü olduğu gösterilen bu adezini *foc* geni kodlamaktadır. Bu virülans faktörü tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (3, 27).

#### **2.1.3.1.2.6. S Fimbria**

*sfa* geni tarafından kodlanan bu fimbrial adezinin adezyon ve kolonizasyonda rolü vardır. Bu adezin menenjit, septisemi ve sıklıkla ağır üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (3, 28).

#### **2.1.3.1.2.7. Auf Fimbria**

Adhezyon ve biyofilm oluşumunda görevli olan bu adezini *auf* geni kodlamaktadır. Bu virülans faktörü tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (3).

### **2.1.3.2. Toksinler**

#### **2.1.3.2.1. Hemolizin**

Bu toksinin sentezi, posttranslasyonel modifikasyonu ve sekresyonu için 4 gen gereklidir. Hemolizinin sentezinde görev alan yapısal gen *hlyA*'dır. *hlyA* gen ürünü komşu gen olan *hlyC* geninin ürünü tarafından aktif formuna

dönüştürülmelidir. *hlyB* ve *hlyD* gen ürünleri üretilen toksinin sekresyonunu gerçekleştirirler (29, 30).

Hemolizin eritrositleri hasara uğratabildiği gibi enflamatuvar cevaba ve doku hasarına da yol açar. Bu toksin ökaryot hücrelerde porlar oluşturarak hücrelerin lizisine sebep olur. Bunun yanında böbrek hücrelerinde sitokin ve süperoksit üretimini artırır, ATP'nin azalmasına neden olur. Sıklıkla ağır ve semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (1, 3, 31-34).

#### **2.1.3.2.2. CDT (Cytolethal Distending Toxin)**

CDT, birbirine komşu olan *cdtA*, *cdtB* ve *cdtC* genleri tarafından kodlanmaktadır. *cdtB* genlerindeki mevcut farklılıkları tanımlamak için de *cdt1*, *cdt2* ve *cdt3* primer çiftleri tasarlanmıştır.

CDT hücrelerin apoptoza uğrayarak ölümlerine yol açar. Bu toksin üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilidir (3, 27, 35).

#### **2.1.3.2.3. CNF 1 (Cytotoxic Necrotizing Factor 1)**

İnvazyon, mesane hücre apoptozisi, beyin epitel hücre lizisi ve hücrelerin fonksiyon bozukluğunda rolü olan bu toksin *cnf1* geni tarafından kodlanmaktadır. Bu toksin şiddetli üriner sistem enfeksiyonları ve menenjit ile ilişkilidir (1, 3, 36, 37).

#### **2.1.3.3. İnvazinler**

##### **2.1.3.3.1. *ibeA***

*ibeA* geni tarafından kodlanan bu virülans faktörü beyinin mikrovasküler endoteline invazyonda fonksiyon görmektedir (22, 38).

#### 2.1.3.4. Kapsül

*Kps* genleri tarafından kodlanan birçok kapsül antijeni vardır (K1, K2, K3, K5, K12, K13, K20, K51/kpsMT). Bakteriye fagositozdan koruyan ve serumun bakterisidal etkisine dirençli hale getiren *E. coli* basiline kapsülü, polisakkarid (K antijeni) yapısındadır. Kapsülün adhezyon, antikomplement etki, antimikrobiyal direnç ve biyofilm oluşumunda da rolü bulunmaktadır. Kapsül tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında K1 kapsül antijenine sahip *E. coli* suşları invaziv hastalıklar (menenjit, pnömoni, septisemi) ile ilişkili bulunmuştur (1, 3, 39, 40).

#### 2.1.3.5. Hareket

Flagella (H antijeni) *flic* geni tarafından kodlanan kemotaksi, invazyon, kolonizasyon ve biyofilm oluşumunda rolü olan bir virülans faktörüdür. Sıklıkla sistit ve pyelonefrit gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (3, 41).

#### 2.1.3.6. Dış membran proteinleri (Outer membrane proteins)

OmpA, OmpC, OmpF, OmpT, OmpX dış membran proteinleri *ompA*, *ompC*, *ompF*, *ompT* ve *ompX* genleri tarafından kodlanırlar. Bu proteinler porin oluşumunda ve transportta görev alırlar ve sıklıkla kronik üriner sistem enfeksiyonlarının gelişimiyle ilişkilidirler (3, 42).

#### 2.1.3.7. Serum direnci

*iss*, *traT*, *cvaC* genleri tarafından kodlanan serum direnci proteinleri serumun antibakteriyel etkisini nötralize ederler ve sıklıkla sistit ve pyelonefrit ile ilişkilidirler. Aynı zamanda bakteriyemi gelişiminde de fonksiyonları vardır. Yine bazı O antijenleri serum direnciyle ilişkilidir. O1, O4, O6 ve O18 gibi O serotipine sahip *E. coli* suşları üriner enfeksiyonlarla ilişkilendirilmişlerdir. Virülansla ilgili gen bölgelerinin araştırılması sırasında *artJ* ve *iron* genleri tanımlanmıştır (1, 3).



### 2.1.3.8. Sideroforlar

Demir alım sistemleri düşük demir konsantrasyonlarında bile ortamdaki demiri kullanıp bakterinin üremesini sağlayan önemli virülans faktörleridir (1).

#### 2.1.3.8.1. Aerobactin, Enterobactin, Salmochelin, Yersiniabactin

Aerobactin *aer* ve *iutA*, enterobactin *entS*, salmochelin *iroN*, yersiniabactin ise *fyuA*, *ybtP* ve *ybtQ* genleri tarafından kodlanmaktadır. Demir alımı ve gelişmede rolü olan bu sideroforlar şiddetli üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilidirler (43, 44).

#### 2.1.3.8.2. Hemin uptake sistemi

*chuA*, *hma*, *ireA*, *iha*, *iutA* genleri tarafından kodlanan bu siderofor sisteminin demir alımı, gelişim ve biyofilm oluşumunda rolü vardır. Bu virülans faktörü tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (3).

### 2.1.4. *E. coli* Filogenetik Grupları

İzolatin kökenini belirlemek amacıyla kullanılan bir yöntem olan filogenetik gruplama aynı zamanda virülans genlerinin dağılımını araştırmada da kullanılan bir sistemdir (45).

Filogenetik gruplandırma multilokus enzim elektroforezi veya ribotiplendirme ile yapılabilmektedir. Fakat bu referans yöntemler kompleks ve zaman alıcıdır. Bunların yerine konvansiyonel çoklu Polimeraz Zincirleme Tepkimesi (PZT) ile daha kolay ve kısa zamanda filogenetik gruplandırma yapılabilmektedir (45-48).

Filogenetik analizler *E.coli* suşlarının 4 ana gruba ayrıldığını göstermektedir. Bu gruplar A, B1, B2 ve D olarak adlandırılmaktadır (45). ExPEC suşları, çoğunlukla B2, daha az oranda D filogenetik grubuna aittirler (46, 49, 50). Buna karşılık kommensal *E. coli* suşları çoğunlukla A ve B1 gruplarında yer almaktadırlar (45, 50-52). Bu çalışmalar aynı zamanda patojenik suşların virülans genleri nasıl

kazandıklarını daha iyi anlamamızı sağlamaktadır (46). Yapılan çalışmalarda filogenetik gruplar arasında antibiyotik duyarlılık profillerinde de farklılıklar olduğu görülmüştür (53).

## 2.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), asemptomatik bakteriüriden sepsisle seyreden akut pyelonefrite kadar seyreden birçok farklı klinik durumları içermektedir. ÜSE'ler tüm yaş gruplarında hekimlerin en sık karşılaştıkları bakteriyel enfeksiyonlardır (1).

Toplumdan kazanılan ÜSE'lerin en sık nedeni de *E.coli*'dir. Üriner sistemde enfeksiyon oluşturan *E. coli*'ler üropatojen *E. coli* (UPEC) olarak adlandırılmaktadırlar. UPEC suşları sahip oldukları virulans faktörleri yönünden normal gaita florasında bulunan ve ishal oluşturan *E. coli* suşlarından farklılıklar göstermektedirler (54).

ÜSE ile kolonizasyonun ayrılabilmesi için kullanılan en önemli iki parametre bakteriüri ve piyüridir. Alınan idrar örneğinde her iki parametrenin de bulunması üriner sistem enfeksiyonunu düşündürür (55).

Koloni miktarı idrar yolu enfeksiyonu tanımı için önemli olduğundan idrar kültürleri çalışılırken her zaman koloni sayımı gerçekleştirilmelidir. İdrar kültüründe  $\geq 10^5$  CFU/ml saf gram negatif basil üremesi idrar yollarının akut bakteriyel enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Kadın hastalarda dizüri varlığıyla birlikte idrar kültüründe  $>10^2$  CFU/ml üreme olması da idrar yolu enfeksiyonu için anlamlıdır. Yine bebekler ve kataterize hastalarda düşük düzeyde üremelerin de anlamlı olabileceği gösterilmiştir (55).

### 2.2.1. Genel Tanımlar

**Bakteriüri;** İdrarda bakteri bulunmasıdır (1).

**Belirgin bakteriüri;** İdrarda mililitrede en az  $10^5$  bakteri bulunmasıdır. İdrarda mililitrede en az  $10^5$  bakteri bulunması şiddetle enfeksiyonu düşündürür (1).

**Asemptomatik bakteriüri;** Hastada semptom olmayıp, belirgin bakteriüri olmasıdır (1).

Anatomik yerleşimlerine göre alt üriner sistemi üretra ve mesane, üst üriner sistemi ise ureterler ve böbreklerden oluşmaktadır (56). ÜSE'ler anatomik konuma göre uretrit (üretra enfeksiyonu), sistit (mesane enfeksiyonu) ve piyelonefrit (böbrek enfeksiyonu) olarak sınıflandırılırlar.

**Sistit;** Dizüri ve sık idrara çıkma gibi semptomlarla seyreden mesane enfeksiyonudur (56).

**Piyelonefrit;** Böbrek ve renal pelvisin enfeksiyonunu tanımlayan bu klinik sendromda ateş, böğür ağrısı ve/veya hassasiyeti, dizüri ve sık idrara çıkma semptomları görülür (1).

ÜSE'ler anatomik konum dışında komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılırlar.

**Komplike olmayan ÜSE;** Üriner sistemde herhangi bir yapısal veya nörolojik anomali olmadığında gelişen üriner sistem enfeksiyonudur (1).

**Komplike ÜSE;** Üriner sistemde fonksiyonel veya yapısal bir anomali (taş, sonda, vb) olduğunda gelişen üriner sistem enfeksiyonudur (1).

ÜSE'nin rekürrensleri ya relaps ya da reenfeksiyon şeklinde görülebilmektedir.

**Relaps;** Tedavi sonrasında aynı etken mikroorganizma ile enfeksiyonun tekrarlamasıdır (1).

**Reenfeksiyon;** Bu ifade enfeksiyonun farklı bir mikroorganizma ile tekrarlamasını tanımlamaktadır. Reenfeksiyon, yeni bir enfeksiyondur. Bakterinin vajina veya gaitada persistansına bağlı olarak aynı mikroorganizmayla da reenfeksiyon gelişebilir. Bu durum relaps ile karıştırılmamalıdır (1).

**Ürosepsis;** ÜSE'ye bağlı olarak sepsis sendromu gelişimini tarif etmektedir. ÜSE'nin klinik bulguları ile birlikte şu bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması ürosepsis olarak tanımlanır: (1) vücut sıcaklığının  $>38^{\circ}\text{C}$  ve  $<36^{\circ}\text{C}$  olması, (2) kalp atım hızının  $>90$  atım/dakika olması, (3) solunum sayısının  $>20$ /dakika olması veya  $\text{PaCO}_2$ 'nin  $<32$  mmHg olması, (4) beyaz küre sayısının  $>12.000/\text{mm}^3$  veya  $<4.000/\text{mm}^3$  olması veya %10'dan fazla band formunun olması (1).

### **2.2.2. Patogenez**

Mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşması üç yol ile olmaktadır. Bunlar asendan yol, hematogen yol ve lenfatik yoldur.

#### **2.2.2.1. Asendan Yol**

Üretra, bakterilerle kolonize bir dokudur. Kadınlarda cinsel ilişki sırasında oluşan üretral masaj sırasında bakteriler mesaneye ulaşabilmektedirler. Sonda takılması da üretral floranın mesaneye ulaşmasını sağlamaktadır. Mesanesine bir kez sonda uygulanan hastaların %1'inde ÜSE gelişmektedir.

ÜSE'lerin kadın hastalarda erkek hastalardan daha sık görülmesi ÜSE'lerin patogenezinde asendan yolun önemini göstermektedir. Kadın üretrası erkek üretrasından daha kısadır ve vulvar ve perianal bölgeye daha yakındır. Bu anatomik dezavantajlar kontaminasyon riskini beraberinde getirmektedir.

Mikroorganizmalar asendan yolla mesaneye geçtikten sonra burada çoğalırlar ve özellikle veziküloüreteral reflü varlığında ureterlerden geçerek böbrek pelvisi ve parankimasına ulaşır bu organların enfekte olmasına neden olabilirler (1).

#### **2.2.2.2. Hematojen Yol**

Mikroorganizmalar kan yoluyla böbrek parankimine ulaşarak enfeksiyonlara neden olabilirler. *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi olan hastalarda böbrekler de sıklıkla etkilenmektedirler. Yine değişik bakteri ve Candida türlerinin intravenöz enjeksiyonu ile deneysel piyelonefritler oluşturulabilse de ÜSE'lerin daha sık etkeni olan gram negatif enterik basiller ile bunu gerçekleştirmek güçtür. Bu bakterilerle deneysel piyelonefritler geliştirebilmek için üreteral tıkanıklık gibi ek manipülasyonlar gerekmektedir. İnsanlarda gram negatif basillerin hematojen yolla böbrekleri enfekte etmesi nadir olarak görülen bir durumdur (1).

### 2.2.2.3. Lenfatik Yol

Hayvanlarda üreter ve böbreklerin arasında lenfatik bağlantılar vardır. Yapılan çalışmalarda mesanede artan basıncın böbreklere doğru lenfatik akımda artışa neden olabileceği gösterilmiştir (1).

### 2.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (GSBL)

GSBL'ler, oksimino- $\beta$ -laktamları (sefuroksim, 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ve aztreonam) hidrolize edebilen enzimlerdir. Penisilinler ve sefalosporinlerin çoğunu hidrolize edebilen bu enzimler  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile inhibe olurlar. GSBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da yer almaktadır (57).

European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) beta-laktam duyarlılıklarını, hazırladıkları tablolardaki MİK ve inhibisyon zonu sınır değerlerine göre duyarlı, ortada veya dirençli şeklinde değerlendirilmesini önermektedir. Bunun yanında genişlemiş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin mekanizmanın belirlenmesi enfeksiyon kontrolü ve toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır (58).

#### 2.3.1. Klinik ve/veya Epidemiyolojik Önem

GSBL üreten suşlar ilk kez 1983'de saptanmış ve geçen süre içerisinde tüm dünyada gözlenir olmuşlardır. Bu yayılımın nedenleri klonal çoğalma, GSBL genlerinin plazmidler üzerinde aktarılmaları ve nadiren de yeni enzimlerin ortaya çıkmasıdır. GSBL'ler içerisinde CTX-M enzimleri en önemli grubu oluşturmakta iken bu grubu SHV ve TEM-türevi GSBL'ler izlemektedir (59-62)

Tür, coğrafi bölge, hastane/servis, hasta özellikleri, enfeksiyonun tipi gibi birçok faktörden etkilenen GSBL prevalansı, çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir (61, 63-65).

### 2.3.2. *Enterobacteriaceae* Üyelerinde GSBL Saptanması İçin Önerilen Yöntemler

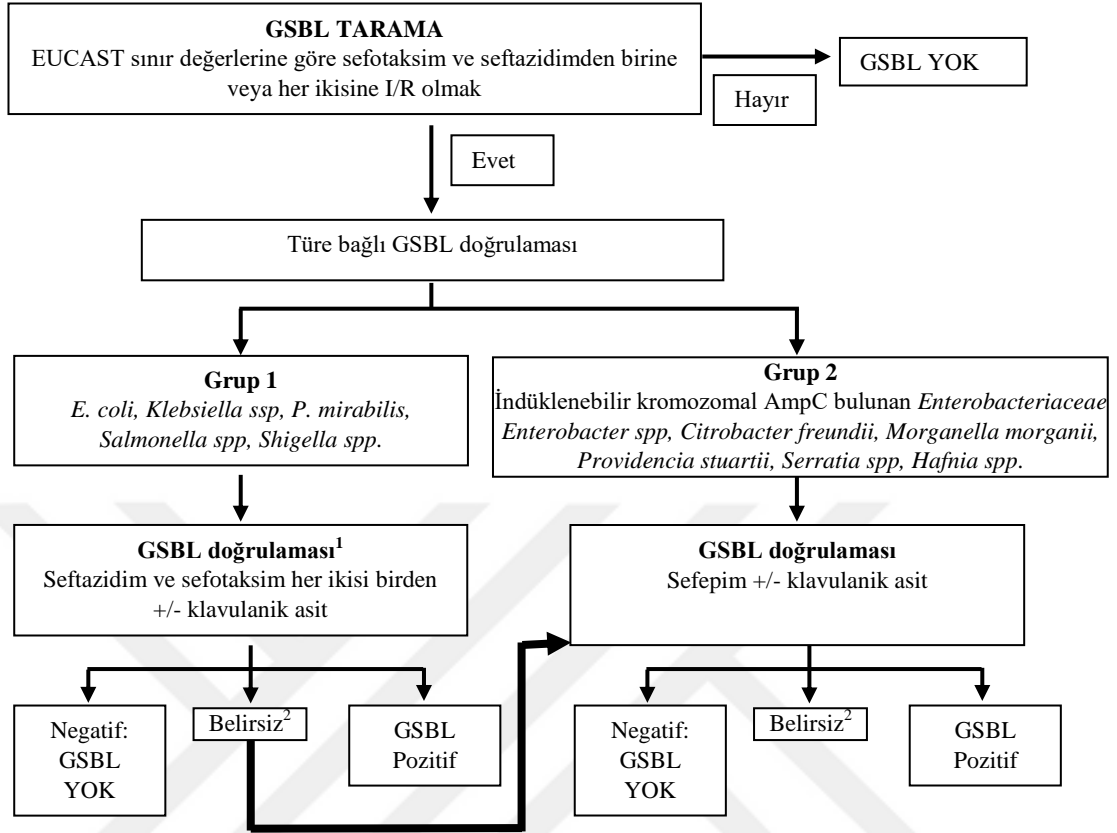
*Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL varlığının saptanması için önerilen strateji, ilk olarak oksimino-sefalosporinlere “duyarlı olmama” özelliğinin saptanması, ardından da fenotipik (bazen genotipik) doğrulama testlerinin uygulanmasıdır (Tablo 2, Şekil 1). EUCAST ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberleri sefotaksim, seftriakson ve seftazidim için tarama sınır değerini MİK >1 mg/l olarak önermektedir (Tablo 2) (58).

**Tablo 2.** *Enterobacteriaceae* İçin GSBL Tarama Yöntemleri

Yöntem	Antibiyotik	GSBL testi uygulanması için sınır değeri
Sıvı veya agar dilüsyon*	Sefotaksim ve seftazidim Sefpodoksım	MİK >1 mg/l MİK >1 mg/l
Disk difüzyon*	Sefotaksim (5 µg) Seftriakson (30 µg) Seftazidim (10 µg) Sefpodoksım (10 µg)	İnhibisyon zonu <21 mm İnhibisyon zonu <23 mm İnhibisyon zonu <22 mm İnhibisyon zonu <21 mm

\*Tüm yöntemlerle sefotaksim veya seftriakson ve seftazidim; veya tek ajan olarak sefpodoksım test edilebilir.

**Şekil 1.** GSBL'lerin Fenotipik Yöntemlerle Saptanması İçin Akış Şeması



<sup>1</sup>Eğer seftoksitin MİK > 8 mg/l, seftapim +/- klavulanik asit doğrulama testi yapınız.

<sup>2</sup>Pozitif veya negatif olarak değerlendirilemeyen grup (ör. Kapsadığı MİK düzeylerinin üzerinde üreme olması nedeniyle, gradiyent şeritlerinin okunamaması veya kombinasyon testleri ve ÇDS ile açıkça sinerji görülmemesi), seftapim +/- klavulanik asit ile doğrulama testi sonucu da belirsiz ise, genotipik test gerekir.

### 2.3.2.1. E. coli GSBL Tarama Yöntemleri

*E. coli* GSBL taraması için önerilen yöntemler arasında sıvı dilüsyon, agar dilüsyon, disk difüzyon veya bir otomatize sistem kullanımı yer almaktadır (58, 66, 67). Farklı GSBL pozitif izolatlarda seftotaksim (veya seftriakson) ve seftazidim MİK değerleri çok fazla değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle indikatör sefalosporinler olarak seftotaksim (veya seftriakson) ile seftazidimin her ikisinin birden kullanılması önerilmektedir (68-71).

Tarama testlerinde pozitif bulunan *E. coli* izolatları için fenotipik GSBL doğrulama yöntemleri uygulanmalıdır. Fenotipik GSBL doğrulama ile ilgili akış şeması Tablo 3 ve Şekil 1'de yer almaktadır.

**Tablo 3.** GSBL Tarama Testinde Pozitif Olan *E. coli* İçin GSBL Doğrulama Yöntemleri

Yöntem	Antibiyotik (disk içeriği)	GSBL doğrulama kriteri
Kombinasyon disk difüzyon testi (KDT)	Sefotaksim (30 µg) +/- klavulanik asit (10 µg)	İnhibisyon zonunda $\geq 5$ mm artış
	Seftazidim (30 µg) +/- klavulanik asit (10 µg)	İnhibisyon zonunda $\geq 5$ mm artış
Çift disk sinerji testi (ÇDS)	Sefotaksim, seftazidim, sefepim	İndikatör sefalosporin zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi
GSBL gradiyent şerit testi	Sefotaksim +/- klavulanik asit	MİK oranı $\geq 8$ veya elips şeklinde bozulma varsa
	Seftazidim +/- klavulanik asit	MİK oranı $\geq 8$ veya elips şeklinde bozulma varsa
Sıvı mikrodilüsyon	Sefotaksim +/- klavulanik asit (4 mg/l)	MİK oranı $\geq 8$
	Seftazidim +/- klavulanik asit (4 mg/l)	MİK oranı $\geq 8$
	Sefepim +/- klavulanik asit (4 mg/l)	MİK oranı $\geq 8$

Tüm yöntemlerle sefotaksim veya seftriakson ve seftazidim; veya tek ajan olarak sefpodoksım test edilebilir.

### 2.3.2.2. Fenotipik doğrulama yöntemleri

İn vitro şartlarda klavulanik asit ile GSBL aktivitesinin inhibisyonu temeline dayanan fenotipik yöntemlerden dördü GSBL doğrulaması için önerilmektedir. Bunlar; kombinasyon disk testi (KDT), çift disk sinerji testi (ÇDST), GSBL gradiyent şerit testi ve sıvı mikrodilüsyon testidir (Tablo 2 ve 3) (69, 70, 72).

#### 2.3.2.2.1. Kombinasyon Disk Difüzyon Testi (KDT)

Bu testte yalnızca sefalosporin (sefotaksim, seftazidim, sefepim) içeren diskler ile birlikte aynı sefalosporinin klavulanik asit eklenmiş kombinasyon diskleri kullanılır. Her iki diskin inhibisyon zon çapları ölçülerek birbiri ile kıyaslanır. Kombinasyon diski çevresindeki inhibisyon zon çapı, tek başına sefalosporin içeren diskin inhibisyon zon çapından  $>5$  mm daha geniş ise test pozitif olarak değerlendirilir (Tablo 3) (73, 74).



#### **2.3.2.2.2. Çift Disk Sinerji Testi (ÇDST)**

Bu testte sefalosporin (sefotaksim, seftazidime, sefepim) içeren diskler, plak üzerinde klavulanik asit içeren başka bir diskin (örneğin amoksisilin klavulanik asit) yanına yerleştirilir. Sefalosporin disklerinden herhangi birinin açtığı inhibizyon zon çapı klavulanik asit diskinin doğru bakan yüzünde bir genişleme gösterir ise test pozitif olarak değerlendirilir. Bu testin başarısında diskler arasındaki uzaklık belirleyicidir. Sefalosporin 30 µg diskleri için optimal uzaklık merkezden merkeze 20 mm olarak belirlenmiştir. Çok yüksek veya düşük direnç düzeylerinin varlığının söz konusu olduğu durumlarda bu uzaklık azaltılabilir (15 mm) veya artırılabilir (30 mm) (69).

#### **2.3.2.2.3. Gradyent test yöntemi (G-test)**

Gradyent testi üretici önerilerine göre hazırlanıp, değerlendirilip, yorumlanan bir testtir. Sefalosporin MİK değeri klavulanik asit ile kombine edildiğinde >8 gözleniyor ise veya bir hayalet zon (phantom zone) ya da elips şeklinde bir bozulma var ise test pozitif olarak değerlendirilir. Eğer MİK şeritteki en yüksek değerden daha fazla olduğu için MİK belirlenemiyorsa ve oran değerlendirilemiyorsa test sonucu belirsizdir (İndeterminate). Diğer tüm durumlarda test sonucu negatif olarak değerlendirilir (58).

#### **2.3.2.2.4. Sıvı mikrodilüsyon**

Bu testte sefotaksim, seftazidim ve sefepimin 0.125-512 mg/l arasındaki seri iki katlı dilüsyonlarını tek başlarına ve sabit konsantrasyonda (4 mg/l) klavulanik asit ile birlikte içeren Mueller-Hinton sıvı besiyeleri kullanılır. Klavulanik asitle kombine edilmiş sefalosporin MİK değeri, kombine edilmemiş sefalosporin MİK değerinden >8 kat daha düşük ise test sonucu pozitif olarak değerlendirilir. Diğer durumlarda test sonucu negatiftir (71).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Çalışma Grubu ve Örnek Seçimi

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Hasta Hizmetleri Laboratuvarı Bakteriyoloji Biriminde 2013-2016 tarihleri arasında erişkin hastaların kan ve idrar örneklerinden izole edilen nonbakteriyemik ve bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olmuş 50'şer hastaya ait *E. coli* izolatları çalışmaya alındı. Bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu etkeni olduğu düşünülen izolatlar seçilirken idrar kültüründe  $>10^5$  CFU/ml *E. coli* üremesi ve idrarın mikroskopik incelemesinde  $\geq 10$  lökosit/mm<sup>3</sup> bulunmasının yanında idrar örneği verilmesinden itibaren  $\pm 3$  gün içinde alınan kan kültüründe benzer antibiogram sonucuna sahip *E. coli* üremesinin olması şartı arandı. Nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu etkeni olduğu düşünülen izolatlar seçilirken ise idrar kültüründe  $>10^5$  CFU/ml *E. coli* üremesi ve idrarın mikroskopik incelemesinde  $\geq 10$  lökosit/mm<sup>3</sup> bulunmasının yanında idrar örneği verilmesinden itibaren  $\pm 3$  gün içinde alınan kan kültüründe *E. coli* üremesinin olmaması şartı arandı (6, 75). Aynı hastanın birden fazla örneği çalışmaya alınmadı. Çalışma kapsamına alınan izolatların dağılımı Tablo 4 ve 5'de verildi.

**Tablo 4.** Çalışma Kapsamına Alınan Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* Kökenlerinin Dağılımı

İzolat No	Geliş Tarihi	Yaş	Cinsiyet	Materyalin Gönderildiği Birim
TEC-01	13.06.2016	41	Kadın	Enfeksiyon Hastalıkları Servisi
TEC-02	31.03.2016	26	Erkek	Nöroşirürji Yoğun Bakım Servisi
TEC-03	27.03.2016	60	Kadın	Nöroşirürji Yoğun Bakım Servisi
TEC-04	10.06.2016	52	Kadın	Nefroloji Servisi
TEC-05	11.04.2016	83	Kadın	Göğüs Hastalıkları Servisi
TEC-06	11.04.2016	75	Erkek	Üroloji Servisi
TEC-07	13.04.2016	72	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-08	14.04.2016	70	Kadın	Onkoloji Servisi
TEC-09	17.04.2016	72	Kadın	Üroloji Servisi
TEC-10	16.04.2016	78	Kadın	Nöroloji Servisi
TEC-11	10.06.2016	87	Erkek	Radyasyon Onkolojisi Servisi
TEC-12	14.06.2016	48	Kadın	Fizik Tedavi Rehabilitasyon Servisi
TEC-13	23.04.2016	88	Kadın	Koroner Bakım Servisi
TEC-14	25.05.2016	78	Erkek	Kardiyoloji Servisi
TEC-15	23.04.2016	34	Kadın	Nefroloji Servisi
TEC-16	24.04.2016	58	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-17	11.06.2016	84	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-18	26.04.2016	80	Kadın	Nöroloji Servisi
TEC-19	01.05.2016	78	Kadın	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
TEC-20	30.04.2016	59	Kadın	Nöroşirürji Yoğun Bakım Servisi
TEC-21	30.04.2016	36	Kadın	Nöroloji Servisi
TEC-22	03.06.2016	88	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-23	03.05.2016	60	Kadın	Göğüs Hastalıkları Servisi
TEC-24	04.05.2016	81	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-25	12.05.2016	67	Kadın	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
TEC-26	08.05.2016	61	Erkek	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
TEC-27	09.05.2016	49	Erkek	Nöroloji Servisi
TEC-28	13.05.2016	68	Kadın	Onkoloji Servisi
TEC-29	16.05.2016	79	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-30	16.05.2016	42	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-31	17.05.2016	76	Kadın	Göğüs Hastalıkları Servisi
TEC-32	16.05.2016	72	Kadın	Nöroşirürji Yoğun Bakım Servisi
TEC-33	18.05.2016	66	Erkek	Gastroenteroloji Servisi
TEC-34	20.05.2016	43	Kadın	Koroner Bakım Servisi
TEC-35	22.05.2016	63	Kadın	İmmünoloji Servisi
TEC-36	20.05.2016	42	Kadın	Enfeksiyon Hastalıkları Servisi
TEC-37	20.05.2016	44	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-38	17.05.2016	85	Kadın	Nöroloji Servisi
TEC-39	16.05.2016	62	Kadın	Üroloji Servisi
TEC-40	09.05.2016	38	Kadın	Onkoloji Servisi
TEC-41	22.05.2016	70	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-42	26.05.2016	86	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-43	29.05.2016	73	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-44	30.05.2016	46	Erkek	Nefroloji Servisi
TEC-45	31.05.2016	71	Erkek	İmmünoloji Servisi
TEC-46	02.06.2016	58	Kadın	Enfeksiyon Hastalıkları Servisi
TEC-47	02.06.2016	57	Erkek	Üroloji Servisi
TEC-48	01.06.2016	56	Kadın	Nöroşirürji Servisi
TEC-49	05.06.2016	78	Kadın	Anestezi Yoğun Bakım Servisi
TEC-50	06.06.2016	67	Erkek	Üroloji Servisi

**Tablo 5.** Çalışma Kapsamına Alınan Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* Kökenlerinin Dağılımı

İzolat No	Geliş Tarihi	Yaş	Cinsiyet	Materyalin Gönderildiği Birim
TEC-51	18.09.2013	50	Kadın	Üroloji Servisi
TEC-52	07.12.2015	50	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-53	02.10.2013	60	Kadın	İmmünoloji Servisi
TEC-54	21.10.2013	71	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-55	05.02.2016	77	Erkek	Göğüs Hastalıkları Servisi
TEC-56	29.12.2013	80	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-57	15.03.2014	76	Erkek	Üroloji Servisi
TEC-58	19.03.2014	56	Erkek	Nefroloji Servisi
TEC-59	15.04.2014	24	Erkek	Endokrinoloji Servisi
TEC-60	13.05.2014	43	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-61	18.06.2014	69	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-62	23.06.2014	82	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-63	20.07.2014	29	Erkek	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
TEC-64	23.07.2014	34	Erkek	Nöroloji Servisi
TEC-65	08.11.2014	86	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-66	16.11.2014	42	Kadın	Üroloji Servisi
TEC-67	22.02.2015	71	Kadın	Hematoloji Servisi
TEC-68	12.03.2015	71	Erkek	İmmünoloji Servisi
TEC-69	28.04.2015	93	Kadın	Nöroloji Servisi
TEC-70	01.05.2015	83	Kadın	Nöroloji Servisi
TEC-71	01.05.2015	73	Kadın	Üroloji Servisi
TEC-72	02.05.2015	76	Erkek	Nöroşirürji Yoğun Bakım Servisi
TEC-73	08.05.2015	39	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-74	19.05.2015	78	Erkek	Dahiliye Yoğun Bakım Servisi
TEC-75	31.05.2015	67	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-76	22.06.2015	72	Erkek	Nöroloji Yoğun Bakım Servisi
TEC-77	11.06.2015	63	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-78	23.06.2015	80	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-79	26.06.2015	31	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-80	03.07.2015	56	Kadın	Üroloji Polikliniği
TEC-81	27.07.2015	80	Kadın	Kardiyoloji Servisi
TEC-82	07.08.2015	79	Erkek	Üroloji Servisi
TEC-83	12.12.2015	87	Erkek	Gastroenteroloji Servisi
TEC-84	16.12.2015	64	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-85	29.12.2015	83	Kadın	İmmünoloji Servisi
TEC-86	16.02.2016	87	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-87	31.03.2016	83	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-88	13.04.2016	46	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-89	11.05.2016	64	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-90	06.12.2015	81	Kadın	Koroner Bakım Servisi
TEC-91	17.05.2016	83	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-92	16.11.2013	88	Kadın	Genel Cerrahi Servisi
TEC-93	18.05.2016	82	Erkek	Acil Polikliniği
TEC-94	30.05.2016	82	Erkek	Üroloji Servisi
TEC-95	28.05.2016	73	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-96	01.06.2016	66	Kadın	Üroloji Servisi
TEC-97	07.08.2015	62	Kadın	Onkoloji Servisi
TEC-98	10.12.2015	84	Erkek	Enfeksiyon Hastalıkları Servisi
TEC-99	07.12.2015	72	Kadın	Acil Polikliniği
TEC-100	24.11.2015	83	Kadın	Acil Polikliniği

KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Hasta Hizmetleri Laboratuvarı Bakteriyoloji Birimine gönderilen idrar örnekleri, %5 koyun kanlı agar (Himedia, Hindistan) ve Eozin – Metilen Blue (EMB) agar (Himedia, Hindistan) besiyerlerine kantitatif olarak aseptik şartlarda ekilmişlerdir. İdrar örnekleri, Gram boyama yöntemi ile boyanarak bakteri ve lökosit varlığı açısından değerlendirilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda üreme olan plaklardaki mikroorganizmalar, Phoenix™ 100 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Md, ABD) ve/veya MALDI-TOF MS (BRUKER, ABD) cihazı ile tanımlanmıştır. Plaklarda  $10^5$  CFU/ml üreme olması ve bunun ile birlikte piyüri varlığı idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir (55). Tiplendirme işlemi sonunda *E. coli* olarak tanımlanan izolatlar, %15 gliserol içeren Triptik Soy Buyyon (Merck, Almanya) besiyerine konularak çalışmaya alınana kadar -80 °C’de saklandı (76).

### 3.1.2. Araç ve Gereçler

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’na ait; +4 °C buzdolabı (Arçelik, 2008), -20 °C soğutucu (BEKO D7210 SMF, Türkiye), -80 °C soğutucu (New Brunswick Scientific Mod U570 premium, Thermo, ABD), 37 °C’lik etüv (Mettler BM 600, Almanya), biyogüvenlik kabini (Chemocell LRCX-UV, Teknomar, Ankara), CrystalSpec™ nephelometer (Becton Dickinson Diagnostic Systems), vorteks (Heidolph, Almanya), bunsen beki, dikey model otoklav (Kermanlar, İstanbul), pastör fırını (Heraeus T550, Portekiz), Phoenix™ 100 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Md, ABD) cihazı, MALDI-TOF MS (BRUKER, ABD) cihazı, pH metre (Hanna, Romanya), hassas terazî (Sartorius Laboratory, Almanya), manyetik karıştırıcı (Stuart, İstanbul), çalkalayıcı su banyosu (Mettler GFL 1086, Almanya), santrifüj (Thermo, ABD), mikrodalga fırın (Beko 1550, Türkiye), jel dökümantasyon sistemi (Bio-rad, İstanbul), elektroforez tankı (Owl), termal döngü cihazı (Techne, TC 512, ABD), UV transillüminatör (Wilber Lourmat, Almanya), otomatik pipetler (Lab-mate, İngiltere), buz makinesi (Scotsman AF 80, İtalya), dijital güç kaynağı (EC-105), distile su cihazı (GFL, Ankara) ve deiyonize su cihazı (Barnstead, İstanbul) gibi cihazlar; pipet ucu (10 µl, 100 µl, 1000

$\mu$ l), 0.2 ml'lik PZR tüpleri (Grainer bio-one, Almanya), 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri, plastik öze, plastik petri kablari, steril pamuk uçlu eküvyon gibi sarf malzemeler; cam balon joje, cam biyokimya tüpleri, 50 ml'lik mezür, 250 ml'lik erlenmayer, 50 ml'lik ve 15 ml'lik falkon tüpler, kaynatma kabı, jel dökme tepsi ve tarak kullanıldı.

### **3.1.3. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler**

#### **3.1.3.1. 2.5 M NaOH**

0.5 g NaOH (Merck, Almanya) (MA: 40) 5 ml deiyonize suda eritildi.

#### **3.1.3.2. 1 M Tris HCl**

12.1 g Tris HCl (Sigma, Almanya) (MA: 121.14) distile su ile çözüldü, konsantre NaOH (Merck, Almanya) ilave edilerek pH: 8'e ayarlandı ve distile su eklenerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı. Bu solüsyon 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak steril edildi.

#### **3.1.3.3. 0.5 M EDTA (Etilendiamin-Tetra-Asetik Asit)**

29.2 g EDTA (Sigma, Almanya) (MA:292.2) behere konup, üzerine bir miktar distile su eklendi. Karışım manyetik karıştırıcı ile çözüldü ve rengi berraklaşana kadar içine konsantre NaOH pelletleri eklendi. Homojen çözünme gerçekleşince pH: 8'e ayarlandı ve hacmi distile su ile 200 ml'ye tamamlandı. Bu solüsyon 121°C'de 15 dakika otoklavlanarak steril edildi.

#### **3.1.3.4. Tris-EDTA (TE) Tamponu**

Deiyonize su kullanılarak final konsantrasyonları 10 mM Tris HCl (Sigma, Almanya) ve 1 mM EDTA (Sigma, Almanya) olacak şekilde hazırlandı.

### **3.1.3.5. Etidyum Bromür**

10 ml distile suya 50 mg etidyum bromür (SNP Biyoteknoloji, Türkiye) katılarak manyetik karıştırıcıda karıştırıldı ve homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Hazırlanan çözelti oda ısısında ışıktan muhafazalı bir şekilde saklandı.

### **3.1.3.6. 0.5X TBE (Tris-Borik asit-EDTA) Tamponu**

Deiyonize su kullanılarak final konsantrasyonları 44.5 mM Trisma base (MA: 121.1 g/mol), 44.5 mM borik asit (MA: 61.83, 1 mM EDTA (0.5 M pH:8.0) olacak şekilde hazırlandı.

### **3.1.3.7. 2.5 mM dNTP Karışımı**

100 mM'lık dATP (deoksiadenintrifosfat), dGTP (deoksiguanozintrifosfat), dCTP (deoksisitozintrifosfat), dTTP (deoksitimidintrifosfat) (GeneON, Almanya) stok solüsyonlarından 50'şer µl alınarak 300 µl deiyonize suda çözüldü ve 10 mM'lık stok karışım oluşturuldu.

## **3.1.4. Çalışmada Kullanılan Besiyerleri**

### **3.1.4.1. Eozin – Metilen Blue (EMB) Agar**

Eozin – metilen blue (EMB) agar (Himedia, Hindistan), ticari olarak satın alınmış ve üreticinin tavsiyesine uygun olarak cam balon jodede hazırlanmıştır. Hazırlanan besiyeri otoklavda 121 °C'de 15 dakika boyunca bekletilerek steril edildikten sonra 50 °C'ye kadar soğutulmuştur. Besiyeri, aseptik koşullarda plastik petri kablarına 4 mm kalınlığında dökülmüş ve düzgün bir zeminde polimerizasyona bırakılmıştır.

#### **3.1.4.2. %5 Koyun Kanlı Agar**

%5 koyun kanlı agar (Himedia, Hindistan), ticari olarak satın alınmış ve üreticinin tavsiyesine uygun olarak cam balon jodede hazırlanmıştır. Hazırlanan besiyeri otoklavda 121 °C'de 15 dakika boyunca bekletilerek steril edildikten sonra 50 °C'ye kadar soğutulmuştur. Besiyeri, aseptik koşullarda plastik petri kablarına 4 mm kalınlığında dökülmüş ve düzgün bir zeminde polimerizasyona bırakılmıştır.

#### **3.1.4.3. Mueller Hinton Agar**

Mueller Hinton agar (SRL Diagnostics, Hindistan), ticari olarak satın alınmış ve üreticinin tavsiyesine uygun olarak cam balon jodede hazırlanmıştır. Hazırlanan besiyeri otoklavda 121 °C'de 15 dakika boyunca bekletilerek steril edildikten sonra 50 °C'ye kadar soğutulmuştur. Besiyeri, aseptik koşullarda plastik petri kablarına 4 ± 0,5 mm kalınlığında dökülmüş ve düzgün bir zeminde polimerizasyona bırakılmıştır.

#### **3.1.4.4. Luria Bertani (LB) Buyyon**

25 g Luria Bertani Broth (Lab M, İngiltere) bir miktar distile suda çözülmüş ve konsantre sodyum hidroksit ile pH: 7.0 ± 0,2'ye ayarlanmıştır. Daha sonra hazırlanan çözeltinin hacmi distile su katılarak 1 l'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti 121 °C 1 atm basınçta 15 dakika steril edildikten sonra aseptik şartlar altında 10 ml'lik vida kapaklı steril cam tüplere 3 ml olacak şekilde porsiyonlanmış ve kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.

#### **3.1.4.5. %15 Gliserol içeren Triptik Soy Buyyon (TSB)**

Triptik soy buyyon (Oxoid, İngiltere) ticari olarak satılan preparatından üreticinin tavsiyesine uygun olarak hazırlanmıştır. Hazırlanan buyyon 121 °C'de 15 dakika sterilize edildikten sonra aseptik şartlar altında 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüplerine 1 ml olacak şekilde porsiyonlanmıştır ve kullanılıncaya kadar +4 °C'de saklanmıştır.



## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Saklamadan Çıkarılan Örneklerin Çalışılması**

Çalışmaya alınacak örnekler, -80 °C soğutucudan çıkartılarak biyogüvenlik kabini içerisinde aseptik şartlarda EMB agara (Himedia, Hindistan) tek koloni düşürme yöntemi ile pasajlanarak  $37 \pm 2$  °C'de  $18 \pm 2$  saat etüvde inkübasyona bırakıldılar. Bu süre sonunda EMB agarda üreyen bakterilerin tek düşmüş olan kolonilerinden %5 koyun kanlı agara (Himedia, Hindistan) tekrar tek koloni düşürme yöntemi ile ikinci bir pasaj yapılarak yine  $37 \pm 2$  °C'de  $18 \pm 2$  saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün üreyen bakteri kolonileri Phoenix™ 100 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Md, ABD) ve/veya MALDİ-TOF MS (BRUKER, ABD) cihazı ile üretici firma önerileri doğrultusunda tür düzeyinde tanımlandı (77-79).

### **3.2.2. Antimikrobiyal Duyarlılıkların Belirlenmesi**

İzolatların antibiyotik duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile MHA kullanılarak araştırıldı (58). EUCAST'ın önerileri doğrultusunda çalışılan antibiyotikler, disk içerikleri ve duyarlılık zonları Tablo 6'da verilmiştir (80).

**Tablo 6.** Çalışılan Antibiyotikler, Disk İçerikleri ve Sınır değerleri

Antibiyotik	Disk İçeriği (µg)	Duyarlı (S) (mm)	Orta Duyarlı (I) (mm)	Dirençli (R) (mm)
Ampisilin (AM)	10	≥14	<14	
Amoksisilin-Klavulanik asit (AMC)	20-10	≥19		<19
Piperasilin-Tazobaktam (TZP)	30-6	≥20	17-19	<17
Sefuroksim aksetil (CXA)	30	≥18		<18
Sefiksim (CFM)	5	≥17		<17
Sefotaksim (CTX)	5	≥20	17-19	<17
Seftriakson (CRO)	30	≥23	20-22	<20
Seftazidim (CAZ)	10	≥22	19-21	<19
Sefepim (FEP)	30	≥24	21-23	<21
İmipenem (IPM)	10	≥22	16-21	<16
Meropenem (MEM)	10	≥22	16-21	<16
Ertapenem (ETP)	10	≥25	22-24	<22
Gentamisin (CN)	10	≥17	14-16	<14
Amikasin (AK)	30	≥18	15-17	<15
Siprofloksasin (CIP)	5	≥22	19-21	<19
Levofloksasin (LEV)	5	≥22	19-21	<19
Trimetoprim-Sülfametoksazol (SXT)	1,25-23,75	≥16	13-15	<13
Nitrofurantoin (F)	100	≥11		<11
Tigesiklin (TGC)	15	≥18	15-17	<15

-80 °C soğutucudan çıkarılıp 2 kez tek koloni pasajı yapılan izolatlardan doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi kullanılarak serum fizyolojik içinde 0,5 McFarland ( $1-2 \times 10^8$  CFU/ml) bulanıklık standardı yoğunluğunda inokulum süspansiyonu hazırlandı. 0,5 McFarland yoğunluğunu ayarlamak için nefelometre cihazı kullanıldı.

Hazırlanan inokulum süspansiyonları 15 dakika içerisinde MHA (SRL Diagnostics, Hindistan)'a inoküle edildi.

Steril pamuk uçlu eküvyon süspansiyona batırıldı ve fazla sıvı uzaklaştırılmak için eküvyon tüpün iç duvarında döndürüldü. Eküvyonda kalan süspansiyon besiyerinin orta kısmına yukarıdan aşağıya doğru sürüldü. Daha sonra üst kısımdan başlayarak eküvyon sağa ve sola arasında mesafe olmayacak şekilde zigzaglar şeklinde sürülerek besiyerinin en alt kısmına kadar ekim yapıldı. Aynı işlem besiyeri 60° çevrilerek iki kez daha tekrarlandı.

Ekim yapıldıktan sonra 15 dakika içerisinde antibiyotik diskleri besiyerlerine yerleştirildi. Her petri kabına en fazla 6 adet antibiyotik diski yerleştirildi. Antibiyotik diskleri yerleştirilen besiyerleri 15 dakika içerisinde inkübasyona alındı. İnkübasyon  $35\pm 1$  °C’de, normal atmosfer koşullarında, 16-20 saat sürdü. Kontrol olarak E.coli ATCC 25922 kökeni kullanıldı.

İnkübasyon süresi sonunda ATCC kökeninin antibiyotik duyarlılık sınırları beklenen değerler ile uyumlu ise testler okundu. İnhibisyon zonu sınırı plak gözden 30 cm uzakta tutularak çıplak gözle bakıldığında üremenin tam olarak inhibe olduğu nokta olarak değerlendirildi. İnhibisyon zonu çapı cetvel ile milimetre cinsinden ölçüldü. İnhibisyon zonu içine tek düşecek şekilde üreyen koloniler varsa antibiyotik duyarlılık testi tekrarlandı. Tekrarlanan teste de inhibisyon zonu içinde tek düşecek şekilde koloni ürediyse en içte olan koloniye göre zon çapı ölçüldü. Elde edilen sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi (80).

### 3.2.3. GSBL Varlığının Araştırılması

İzolatlardaki GSBL varlığı kombinasyon disk difüzyon testi ile MHA (SRL Diagnostics, Hindistan) kullanılarak araştırıldı (58). EUCAST’ın önerileri doğrultusunda kombinasyon disk testi için kullanılan antibiyotikler ve disk içerikleri Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Kombinasyon Disk Testinde Kullanılan Antibiyotikler ve Disk İçerikleri

Antibiyotik	Disk İçeriği (µg)
Sefotaksim	30
Seftazidim	30
Sefotaksim-Klavulanik asit	30-10
Seftazidim-Klavulanik asit	30-10

-80 °C soğutucudan çıkarılıp 2 kez tek koloni pasajı yapılan izolatlardan doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi kullanılarak serum fizyolojik içinde nefelometre cihazı kullanılarak 0,5 McFarland ( $1-2 \times 10^8$  CFU/ml) bulanıklık standardı yoğunluğunda inokulum süspansiyonu hazırlandı.

Hazırlanan inokulum süspansiyonları 15 dakika içerisinde steril pamuk uçlu eküvyon kullanılarak MHA (SRL Diagnostics, Hindistan)'a antibiyotik duyarlılık testinde uygulandığı gibi inoküle edildi.

Ekim yapıldıktan sonra 15 dakika içerisinde antibiyotik diskleri besiyerlerine yerleştirildi. Antibiyotik disklerini yerleştirirken penset kullanıldı ve her disk yerleştirildikten sonra penset %70'lik etil alkole batırıldı ve sonrasında bek alevinde yakılarak dekontamine edildi. Antibiyotik diskleri yerleştirilen besiyerleri 15 dakika içerisinde inkübasyona alındı. İnkübasyon  $35\pm 1$  °C'de, normal atmosfer koşullarında, 16-20 saat sürdü.

İnkübasyon süresi sonunda disklerin inhibisyon zon çapları ölçülerek birbiri ile kıyaslandı. Kombinasyon diski çevresindeki inhibisyon zon çapı, tek başına sefalosporin içeren diskin inhibisyon zon çapından >5 mm daha geniş ise test pozitif olarak değerlendirildi (58).

### **3.2.4. *E. coli* Virulans Genlerinin Araştırılması**

#### **3.2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İşlemi**

##### **3.2.4.1.1. Deoksiribonükleik Asit (DNA) İzolasyonu**

Virülans genlerin tespit edilmesi ve filogenetik grupların belirlenmesi için yapılacak olan PZR işleminde kullanılacak kalıp DNA'ların izolasyonu için kaynatma metodu kullanılmıştır (81).

%5 koyun kanlı agarda (Himedia, Hindistan) tek koloni düşürme yöntemi ile elde edilen kolonilerinden LB sıvı besiyerine aseptik koşullarda tek koloni pasajları yapıldı ve çalkalamalı etüve konularak 100 rpm'de, 37 °C'de 18 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda üreme gerçekleşen her bir LB sıvı besiyerlerinden 1,5 ml alınarak steril ependorflara koyuldu. Bu ependorflar 5 dakika boyunca 5000 rpm'de santrifüj edildi ve süpernatantı atıldı. Dipte kalan çökeltiye 1 ml TE tamponu konularak vortekslendi ve tekrar 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısım atılarak çökeltiye bu kez 1 ml steril distile su eklendi ve yine vortekslenip 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant dökülerek kalan çökeltiye 500 µl steril

distile su eklenip vortekslendi. Bu solüsyon 15 dakika boyunca kaynayan suda bekletildi. Kaynatma işlemi bittikten sonra ependorflar 13000 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Altta kalan pelletten üstte kalan süpernatant kısımdan 400 µl alındı ve her birinde 50 µl olacak şekilde 8 ayrı mikrosantrifüj tüpüne pay edildi ve etiketlendi. İçerisinde PZR işleminde kullanılacak kalıp DNA'lar bulunan mikrosantrifüj tüpleri -80 °C soğutucuya daha sonra çalışılmak üzere kaldırıldı.

#### **3.2.4.1.2. Master Mix Solusyonunun Hazırlanması**

Boş bir kutunun içine buz konuldu ve tüm aşamalar bu buzun üzerinde gerçekleştirildi. 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri buz üzerine yerleştirildi. Kullanılacak olan kimyasallar -20 °C dondurucudan çıkarılarak oda ısısında çözünmesi beklendi. Taq polimeraz ise diğer kimyasallardan farklı olarak işlem sırası geldiğinde çıkarıldı. Çözünen kimyasallar uygun miktarlarda vortekslenip mikrosantrifüj tüplerine pipetlendi. Taq polimeraz enzimi ise vortekslenmeyip, kısa bir süre santrifüjlendikten sonra yukarı ve aşağı pipetlenerek mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Steril distile su da eklendikten sonra hazırlanmış olan master mix solüsyonu 15-20 sn vortekslenerek 0,2 ml'lik PZR tüplerine 23'er µl dağıtıldı. 0,2 µl'lik tüpler numaralandırıldı ve izole edilen DNA örneklerinden 2'şer µl master mix solüsyonlarına eklendi. Negatif kontrol olarak deiyonize su kullanıldı.

#### **3.2.4.1.3. PZR Analizi İçin Kullanılan Primerler**

Çalışılan primer dizileri (Sentegen, Türkiye), ürün büyüklüğü, referanslar Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** PZR Analizi İçin Kullanılan Primerler

Primerler	Dizi (5'-3')	Ürün Büyüklüğü (bp)	Referans
<i>CNF1-F</i> <i>CNF1-R</i>	AAGATGGAGTTTCCTATGCAGGAG CATTCAGAGTCCTGCCCTCATTATT	498	82
<i>CDTB-F</i> <i>CDTB-F</i> <i>CDTB-R</i> <i>CDTB-R</i>	AAATCACCAAGAATCATCCAGTTA AAATCTCCTGCAATCATCCAGTTA GAAAGTAAATGGAATATAAATGTCCG GAAAATAAATGGAACACACATGTCCG	430	50
<i>papEF-F</i> <i>papEF-R</i>	GCAACAGCAACGCTGGTTGCATCAT AGAGAGAGCCACTCTTATACGGACA	336	50
<i>sfa/focDE-F</i> <i>sfa/focDE-R</i>	CTCCGGAGAACTGGGTGCATCTTAC CGGAGGAGTAATTACAAACCTGGCA	410	50
<i>sfaS-F</i> <i>sfaS-R</i>	GTGGATACGACGATTACTGTG CCGCCAGCATTCCCTGTATTC	240	50
<i>focG-F</i> <i>focG-R</i>	CAGCACAGGCAGTGGATACGA GAATGTGCCTGCCATTGCT	360	50
<i>hlyA-F</i> <i>hlyA-R</i>	AACAAGGATAAGCACTGTTCTGGCT AACATATAAGCGGTCATTCCCGTCA	1177	7
<i>kpsMTII-R</i> <i>kpsMTII-F</i>	GCGCATTTGCTGATACTGTTG CATCCAGACGATAAGCATGAGCA	272	50
<i>ibeA-F</i> <i>ibeA-R</i>	AGGCAGGTGTGCGCCGCGTAC TGGTGCTCCGGCAAACCATGC	170	50
<i>kpsMTII K1-F</i> <i>kpsMTII K1-R</i>	TAGCAAACGTTCTATATTGGTGC CATCCAGACGATAAGCATGAGCA	153	22
<i>PapGII-F</i> <i>PapGII-R</i>	GGGATGAGCGGGCCTTTGAT CGGGCCCCCAAGTAACTCG	190	22
<i>ompT-F</i> <i>ompT-R</i>	ATCTAGCCGAAGAAGGAGGC CCCGGGTCATAGTGTTCATC	559	22 82
<i>HlyD-F</i> <i>HlyD-R</i>	AAGGCTTCAGTAATCAGGG CTCCAGCGTGTTCATCTTC	125	83
<i>CDT1-F</i> <i>CDT1-R</i>	CAATAGTCGCCCACAGGA ATAATCAAGAACACCACCAC		84
<i>PapA-F</i> <i>PapA-R</i>	GCTGCTCCAACACTATTCCACAG ACTGCAGAAAAAGCACCTTCA	421	19
<i>PapA F7-2-F</i> <i>PapA F7-2-R</i>	GGCAGTGGTGTCTTTTGGTG TTTGGGTTGACTTTCCCATC	185	19
<i>PapA F8-F</i> <i>PapA F8-R</i>	GGCAGTGGTGTCTTTTGGTG GTACCACCTACAGCACTTGG	253	19
<i>PapA F10-F</i> <i>PapA F10-R</i>	GGCAGTGGTGTCTTTTGGTG CTCCTCATTATGACCAGAAACCTT	314	19
<i>PapA F16-F</i> <i>PapA F16-R</i>	GGCAGTGGTGTCTTTTGGTG GTTCCCGCTTTATTACCAGC	241	19

#### 3.2.4.1.4. PZR Uygulanması

*E. coli* kökenlerinin DNA izolasyonu yapıldıktan sonra *sfaS*, *kpsMTII K1*, *cnf1*, *sfa/focDE*, *papEF*, *ibeA*, *hlyA*, *kpsMTII*, *cdtB*, *focG* *PapGII*, *ompT*, *hlyD*, *cdt1*, *papA*, *papA* *allel F7-2*, *papA* *allel F8*, *papA* *allel F10* ve *papA* *allel F16* gen bölgelerinin varlığını araştırmak için PZR işlemi uygulandı. PZR işlemi her gen için 2 kez tekrarlandı.

##### 3.2.4.1.4.1. *sfaS*, *kpsMTII K1*, *cnf1* ve *sfa/focDE* Genleri İçin Uygulanan PZR Protokolü

Maliyeti düşürmek için primer çiftlerinden havuzlar oluşturuldu. Havuz 1'e *sfaS* ve *kpsMTII K1*, havuz 2'ye ise *cnf1* ve *sfa/focDE* primer çiftleri konuldu.

Buz üzerindeki PZR tüplerine her 1 örnek için toplam hacim 25 µl olacak şekilde Tablo 9'daki malzemeler belirtilen miktarlarda konuldu.

**Tablo 9.** Havuz 1 (*sfaS* ve *kpsMTII K1*) ve Havuz 2 (*cnf1* ve *sfa/focDE*)'nin Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı

Reaktif	Stok Konsantrasyonu	Final konsantrasyonu	1 örnek için miktar ( µl)
Tampon	10 x	1 x	5
MgCl <sub>2</sub>	25 mM	4 mM	4
dNTP karışımı	10 mM	1,25 mM	2
<i>sfaS</i> veya <i>cnf1</i> primer karışımı	10 µM	0,3 µM	0,75
<i>kpsMTII K1</i> veya <i>sfa/focDE</i> primer karışımı	10 µM	0,6 µM	1,5
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	2,5 U	0,5
Steril distile su			9,25
Kalıp DNA			2
Toplam			25

### Amplifikasyon koşulları

Aktivasyon	95 °C, 5 dakika	} 25 döngü
Denatürasyon	94 °C, 30 saniye	
Bağlanma	60 °C, 30 saniye	
Uzama	72 °C, 1 dakika	
Son uzama	72 °C, 7 dakika	

### 3.2.4.1.4.2. *papEF*, *ibeA*, *hlyA*, *kpsMTII*, *cdtB* ve *focG* Genleri İçin Uygulanan PZR Protokolü

Havuz 3'e *papEF* ve *ibeA*, havuz 4'e *hlyA* ve *kpsMTII*, havuz 5'e ise *cdtB* ve *focG* primer çiftleri konuldu.

Buz üzerindeki PZR tüplerine her 1 örnek için toplam hacim 25 µl olacak şekilde Tablo 10'daki malzemeler belirtilen miktarlarda konuldu.

**Tablo 10.** Havuz 3 (*papEF* ve *ibeA*), Havuz 4 (*hlyA* ve *kpsMTII*) ve Havuz 5 (*cdtB* ve *focG*)'in Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı

Reaktif	Stok Konsantrasyonu	Final konsantrasyonu	1 örnek için miktar ( µl)
Tampon	10 x	1 x	5
MgCl <sub>2</sub>	25 mM	4 mM	4
dNTP karışımı	10 mM	1,25 mM	2
<i>papEF</i> veya <i>hlyA</i> veya <i>cdtB</i> primer karışımı	10 µM	0,6 µM	1,5
<i>ibeA</i> veya <i>kpsMTII</i> veya <i>focG</i> primer karışımı	10 µM	0,6 µM	1,5
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	2,5 U	0,5
Steril distile su			8,5
Kalıp DNA			2
Toplam			25



### Amplifikasyon koşulları

	Havuz 3 ve 5	Havuz 4	
Aktivasyon	95 °C, 5 dakika	95 °C, 5 dakika	
Denatürasyon	94 °C, 30 saniye	94 °C, 30 saniye	} 25 döngü
Bağlanma	60 °C, 30 saniye	60 °C, 30 saniye	
Uzama	72 °C, 1 dakika	72 °C, 2 dakika	
Son uzama	72 °C, 7 dakika	72 °C, 7 dakika	

### 3.2.4.1.4.3. *papGII*, *ompT*, *hlyD*, *cdt1*, *papA*, *papA* allel F7-2, *papA* allel F8, *papA* allel F10, *papA* allel F16 Genleri İçin Uygulanan PZR Protokolü

Buz üzerindeki PZR tüplerine her 1 örnek için toplam hacim 25 µl olacak şekilde Tablo 11'deki malzemeler belirtilen miktarlarda konuldu.

**Tablo 11.** *PapGII*, *ompT*, *hlyD*, *cdt1*, *papA*, *papA* allel F7-2, *papA* allel F8, *papA* allel F10, *papA* allel F16'nın Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı

Reaktif	Stok Konsantrasyonu	Final konsantrasyonu	1 örnek için miktar ( µl)
Tampon	10 x	1 x	5
MgCl <sub>2</sub>	25 mM	4 mM	4
dNTP karışımı	10 mM	1,25 mM	2
Primer karışımı	10 µM	0,6 µM	1,5
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	1 U	0,2
Steril distile su			10,3
Kalıp DNA			2
Toplam			25

### **Amplifikasyon koşulları**

Aktivasyon	95 °C, 5 dakika	
Denatürasyon	94 °C, 30 saniye	} 25 döngü
Bağlanma	60 °C, 30 saniye	
Uzama	72 °C, 1 dakika	
Son uzama	72 °C, 7 dakika	

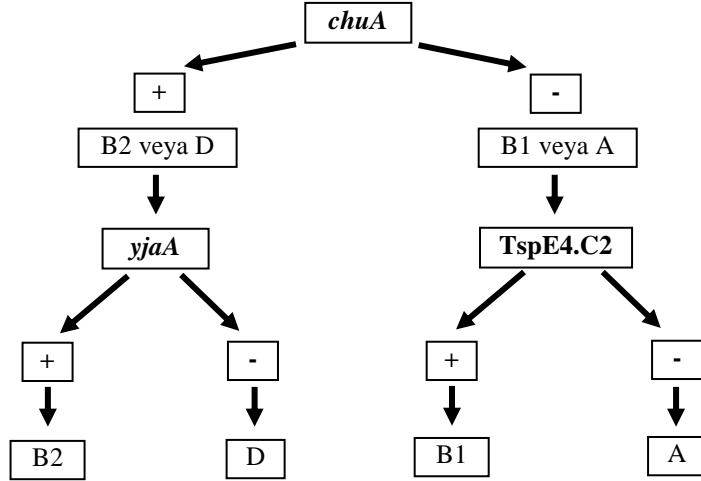
### **3.2.4.1.5. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntülenmesi**

Elektroforez işlemi için %2'lik agaroz jel hazırlandı. Bunun için bir erlen içine 50 ml TBE tamponu ve 1 gram agaroz koyularak karıştırıldı. Bu karışım erlenin üstü kapatılarak mikrodalga fırına koyuldu ve agaroz partikülleri tamamen eriyinceye kadar ısıtıldı. İçinde erimiş agaroz bulunan erlen sıcaklığının azaltılması için 55 °C'ye ayarlanmış su banyosuna konuldu ve 15 dakika beklendi. Sıcaklığı 50-55 °C'ye düşen jele son konsantrasyonu 0,5 µg/ml olacak şekilde etidyum bromür eklendi.

Elektroforez yatağına geniş kuyucuk oluşturacak tarak takıldı ve hazırlanmış olan agaroz jel elektroforez yatağına dökülerek katılaşması için oda ısısında 30 dakika bekletildi. Jel katılaştıktan sonra taraklar çıkarıldı ve yatakla birlikte yatay elektroforez tankına alındı. Elektroforez tankına jelin üstünü kaplayacak kadar TBE tamponu döküldü. İlk kuyucuğa 100 bp DNA ladder (HibriGen, Türkiye) diğer kuyucuklara ise hasta örnekleri 10 µl pipetlendi. Örnekler ilk 10 dakika 80 voltta, sonraki 30 dakikada ise 100 voltta doğru akımda elektroforez edildi. Oluşan bantları gözlemek için UV transillüminatör, görüntülemek için VersaDoc.™. Imaging System kullanıldı.

### **3.2.5. Filogenetik Grupların Belirlenmesi**

PZR ile yapılan filogenetik gruplamada *chuA*, *yjaA* genleri ve TSPE4.C2 DNA parçası kullanılmıştır. İzolatların ait oldukları filogenetik grubu belirlemek için dikotomöz karar ağacı (Şekil 2) kullanılmıştır (47).



**Şekil 2.** Dikotomöz Karar Ağacı (47).

Dikotomöz karar ağacına göre A grubu *chuA* negatif, *yjaA* pozitif veya negatif, TSPE4.C2 negatif; B1 grubu *chuA* negatif, *yjaA* pozitif veya negatif, TSPE4.C2 pozitif; B2 grubu *chuA* pozitif, *yjaA* pozitif, TSPE4.C2 pozitif veya negatif; D grubu *chuA* pozitif, *yjaA* negatif, TSPE4.C2 pozitif veya negatif olarak tanımlanmıştır. Filogenetik gruplama tablosu Tablo 12’de görülmektedir (47).

**Tablo 12.** Filogenetik Gruplama Tablosu

Grup	Genler		
	<i>chuA</i>	<i>yjaA</i>	TSPE4.C2
A	-	-	-
	-	+	-
B1	-	-	+
	-	+	+
B2	+	+	-
	+	+	+
D	+	-	-
	+	-	+

### 3.2.5.1. Filogenetik Gruplama İçin Kullanılan Primerler

Filogenetik gruplama için kullanılan primer çifti dizileri ve ürün büyüklükleri Tablo 13’de gösterilmiştir (47).

**Tablo 13.** Filogenetik Grublama İçin Kullanılan Primerler

Primerler	Dizi (5'-3')	Ürün Büyüklüğü (bp)
<i>ChuA</i> -F <i>ChuA</i> -R	GACGAACCAACGGTCAGGAT TGCCGCCAGTACCAAAGACA	279
<i>YjaA</i> -R <i>YjaA</i> -F	TGAAGTGTTCAGGAGACGCTG ATGGAGAATGCGTTCCTCAAC	211
TspE4.C2-F TspE4.C2-R	GAGTAATGTTCGGGGCATTCA CGCGCCAACAAAGTATTACG	152

### 3.2.5.2. PZR Uygulanması

*E. coli* kökenlerinin DNA izolasyonu yapıldıktan sonra *chuA*, *yjaA* gen bölgeleri ve TSPE4.C2 DNA parçasının varlığını araştırmak için PZR işlemi uygulandı.

#### 3.2.5.2.1. *chuA*, *yjaA* Gen Bölgeleri ve TSPE4.C2 DNA Parçası İçin Uygulanan PZR Protokolü

Buz üzerindeki PZR tüplerine her 1 örnek için toplam hacim 25 µl olacak şekilde Tablo 14'deki malzemeler belirtilen miktarlarda konuldu.

**Tablo 14.** Filogenetik Grublama İçin Kullanılan *chuA*, *yjaA* ve TspE4.C2'nin Amplifikasyonu İçin Kullanılan Reaktif Karışımı

Reaktif	Stok Konsantrasyonu	Final Konsantrasyonu	1 örnek için miktar ( µl)
Tampon	10 x	1 x	5
MgCl <sub>2</sub>	25 mM	3 mM	3
dNTP karışımı	10 mM	0,4 mM	1
<i>chuA</i> Primer karışımı	10 µM	0,4 µM	1
<i>yjaA</i> Primer karışımı	10 µM	0,4 µM	1
TspE4.C2 Primer karışımı	10 µM	0,4 µM	1
Taq DNA polimeraz	5 U/µl	1,5 U	0,3
Steril distile su			10,7
Kalıp DNA			2
Toplam			25

### **Amplifikasyon koşulları**

Aktivasyon	95 °C, 5 dakika	
Denatürasyon	94 °C, 30 saniye	} 25 döngü
Bağlanma	60 °C, 30 saniye	
Uzama	72 °C, 1 dakika	
Son uzama	72 °C, 7 dakika	

### **3.2.5.3. Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntülenmesi**

Virülans genlerin elektroforezi ve görüntülenmesinde kullanılan prosedür filogenetik gruplama için kullanılan *chuA*, *yjaA* genleri ve TspE4.C2 DNA parçası için de aynı şekilde uygulanmıştır.

### **3.2.6. İstatistiksel Analiz**

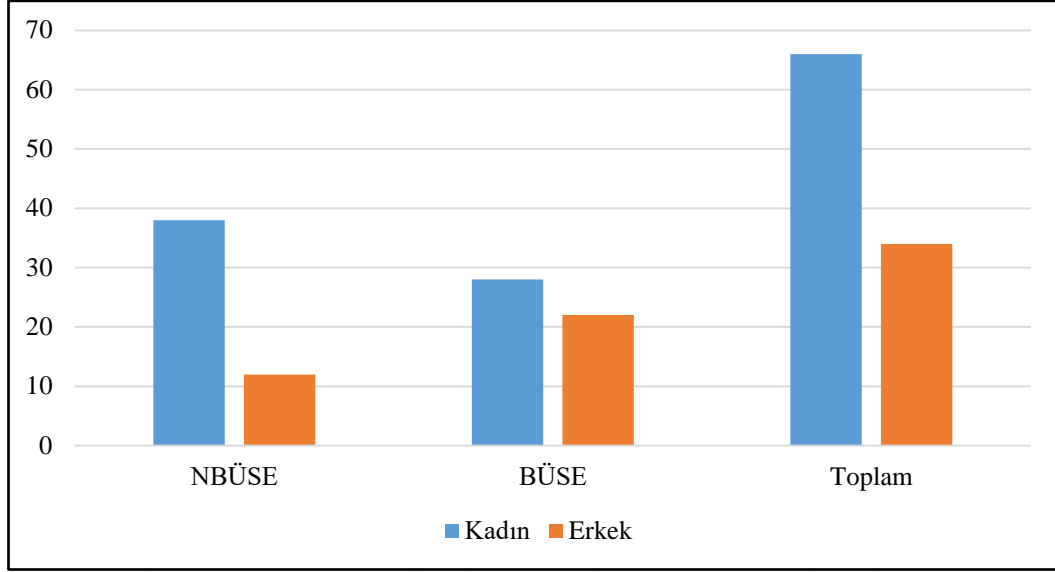
Verilerin analizi aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Deęerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

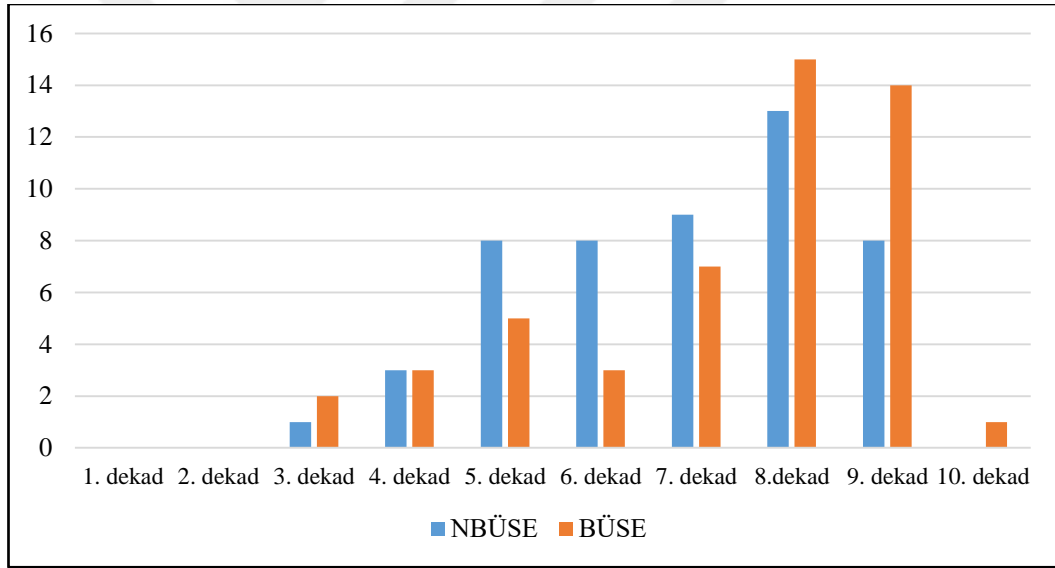
### 4.1. Hasta verileri

#### 4.1.1. Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* İzolatları

Çalışmaya Mart 2016 – Haziran 2016 tarihleri arasında klinik laboratuvar olarak *E. coli* kaynaklı nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu tanısı konan 50 hastadan izole edilen örnekler sırasıyla alınmıştır. Hastaların 12 (%24)'si erkek, 38 (%76)'i kadındır. En küçük yaş 26, en büyük yaş 88, ortalama yaş 64,1, ortanca yaş ise 67'dir. Hastaların 1'i üçüncü dekad, 3'ü dördüncü dekad, 8'i beşinci dekad, 8'i altıncı dekad, 9'u yedinci dekad, 13'ü sekizinci dekad, 8'i dokuzuncu dekada yer almaktadır. Hastaların cinsiyet ve yaş histogramları Şekil 3-4'de mevcuttur. Örneklerin 11'i acil polikliniği, 5'i üroloji servisi, 5'i nöroloji servisi, 4'ü nöroşirürji yoğun bakım servisi, 3'ü dahiliye yoğun bakım servisi, 3'ü enfeksiyon hastalıkları servisi, 3'ü nefroloji servisi, 3'ü göğüs hastalıkları servisi, 3'ü onkoloji servisi, 2'si immünoloji servisi, 2'si koroner bakım servisi, 1'i kardiyoloji servisi, 1'i gastroenteroloji servisi, 1'i nöroşirürji servisi, 1'i anestezi yoğun bakım servisi, 1'i radyasyon onkolojisi servisi, 1'i de fizik tedavi rehabilitasyon servisinde yatan hastalardan izole edilmiştir.



**Şekil 3.** Hastaların Cinsiyeti İçin Oluşturulan Histogram



**Şekil 4.** Hastaların Yaşları İçin Oluşturulan Histogram

#### 4.1.2. Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* İzolatları

Çalışmaya Eylül 2013 – Haziran 2016 tarihleri arasında klinik laboratuvar olarak *E. coli* kaynaklı bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonu tanısı konan 50 hastadan izole edilen örnekler sırasıyla alınmıştır. Hastaların 22 (%44)'si erkek, 28 (%56)'i kadındır. En küçük yaş 24, en büyük yaş 93, ortalama yaş 68,2, ortanca yaş

ise 72,5'dir. Hastaların 2'si üçüncü dekad, 3'ü dördüncü dekad, 5'i beşinci dekad, 3'ü altıncı dekad, 7'si yedinci dekad, 15'i sekizinci dekad, 14'ü dokuzuncu dekad, 1'i onuncu dekada yer almaktadır. Hastaların cinsiyet ve yaş histogramları Şekil 3-4'de mevcuttur. Örneklerin 22'si acil polikliniği, 7'si üroloji servisi, 3'ü nöroloji servisi, 3'ü immünoloji servisi, 2'si dahiliye yoğun bakım servisi, 1'i nöroşirürji yoğun bakım servisi, 1'i enfeksiyon hastalıkları servisi, 1'i nefroloji servisi, 1'i göğüs hastalıkları servisi, 1'i onkoloji servisi, 1'i koroner bakım servisi, 1'i kardiyoloji servisi, 1'i gastroenteroloji servisi, 1'i üroloji polikliniği, 1'i genel cerrahi servisi, 1'i hematoloji servisi, 1'i nöroloji yoğun bakım servisi, 1'i endokrin servisinde yatan hastalardan izole edilmiştir.

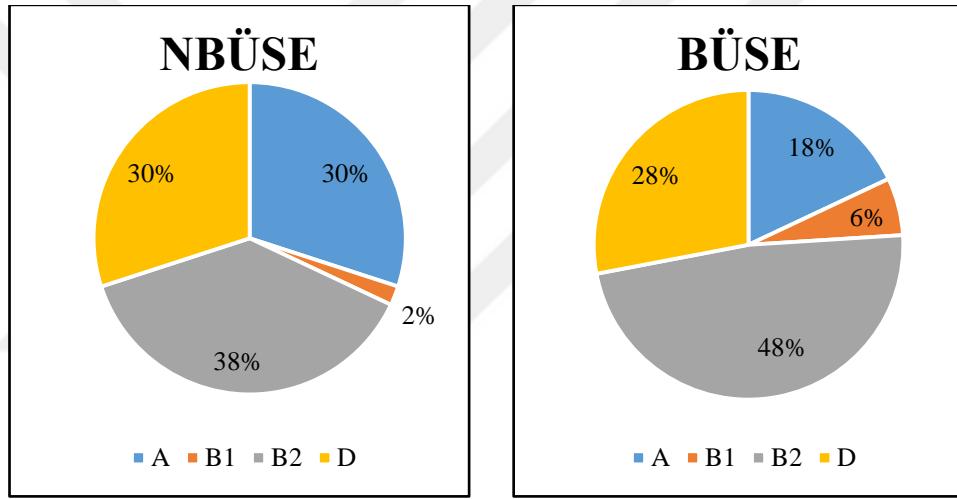
#### 4.2. Filogenetik Grublama

Yapılan filogenetik grublama nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E. coli* kökenlerinin 15'i A; 1'i B1; 19'u B2; 15'i D filogenetik grubuna; bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E. coli* kökenlerinin 9'u A; 3'ü B1; 24'ü B2; 14'ü D filogenetik grubuna ait olduğu belirlenmiştir. NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatları %38 oranıyla en sık B2 filogenetik grubunda yer alırken bunu sırasıyla A (%30), D (%30) ve B1 (%2) filogenetik grupları izlemektedir. BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatları da en sık B2 (%48) filogenetik grubunda yer alırken bunu sırasıyla D (%28), A (%18) ve B1 (%6) filogenetik grupları izlemektedir. Her iki grup arasında filogenetik grupların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Jel elektroforezinde varlığı saptanan genlerin ve filogenetik grupların dağılımı Tablo 15'de, filogenetik gruplara ait pasta grafikler Şekil 5'de; genlere ait jel görüntüsü Resim 1'de verilmiştir. Çalışılan hasta izolatlarının filogenetik grublama sonuçları Tablo 16-17'de verilmiştir.



**Tablo 15.** *E. coli* Kökenlerinin Gen ve Filogenetik Grup Dağılımı

Filogenetik grup	<i>chuA</i>	<i>yjaA</i>	TSPE4.C2	Örnek Sayısı/ yüzde n(%)		Örnek Sayısı/yüzde n(%)			
				NBÜSE	BÜSE	NBÜSE	BÜSE	Tüm izolatlar	P
A	-	-	-	10 (20)	9 (18)	15 (30)	9 (18)	24 (24)	0,242
	-	+	-	5 (10)	0 (0)				
B1	-	-	+	1 (2)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	4 (4)	0,617
	-	+	+	0 (0)	0 (0)				
B2	+	+	-	19 (38)	24 (48)	19 (38)	24 (48)	43 (43)	0,419
	+	+	+	0 (0)	0 (0)				
D	+	-	-	8 (16)	8 (16)	15 (30)	14 (28)	29 (29)	1,000
	+	-	+	7 (14)	6 (12)				



**Şekil 5.** Filogenetik Gruplara Ait Pasta Grafikler



**Resim 1.** Filogenetik Gruplara Ait Jel Görüntüsü 1: 100 bp DNA Marker, 2: Negatif kontrol, 3 ve 4: A grubu, 5 ve 6: B1 grubu, 7 ve 8: B2 grubu, 9 ve 10: D grubu, 11: 100 bp DNA Marker.

**Tablo 16.** Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan İzolatların Filogenetik Gruplama Sonuçları

	<i>ChuA</i>	<i>YjaA</i>	<i>TspE4.C2</i>	Grup
TEC-01		+		A
TEC-02	+			D
TEC-03	+			D
TEC-04	+			D
TEC-05	+		+	D
TEC-06	+	+	+	B2
TEC-07	+			D
TEC-08	+		+	D
TEC-09	+	+	+	B2
TEC-10		+		A
TEC-11		+		A
TEC-12				A
TEC-13	+	+	+	B2
TEC-14		+		A
TEC-15	+	+	+	B2
TEC-16				A
TEC-17	+	+	+	B2
TEC-18	+	+	+	B2
TEC-19	+	+	+	B2
TEC-20	+	+	+	B2
TEC-21		+		A
TEC-22	+		+	D
TEC-23			+	B1
TEC-24		+		A
TEC-25	+			D
TEC-26	+	+	+	B2
TEC-27	+	+	+	B2
TEC-28	+	+	+	B2
TEC-29	+	+	+	B2
TEC-30	+	+	+	B2
TEC-31	+	+	+	B2
TEC-32		+		A
TEC-33	+		+	D
TEC-34				A
TEC-35		+		A
TEC-36	+			D
TEC-37	+	+	+	B2
TEC-38				A
TEC-39		+		A
TEC-40				A
TEC-41	+	+	+	B2
TEC-42	+			D
TEC-43	+		+	D
TEC-44	+	+	+	B2
TEC-45	+			D
TEC-46	+		+	D
TEC-47		+		A
TEC-48	+		+	D
TEC-49	+	+	+	B2
TEC-50	+	+	+	B2

**Tablo 17.** Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan İzolatların Filogenetik Gruplama Sonuçları

	<i>ChuA</i>	<i>YjaA</i>	<i>TspE4.C2</i>	Grup
TEC-51		+		A
TEC-52	+	+	+	B2
TEC-53		+		A
TEC-54		+		A
TEC-55	+			D
TEC-56	+	+	+	B2
TEC-57	+	+	+	B2
TEC-58	+		+	D
TEC-59	+		+	D
TEC-60	+	+	+	B2
TEC-61			+	B1
TEC-62	+			D
TEC-63	+		+	D
TEC-64	+	+	+	B2
TEC-65	+	+	+	B2
TEC-66	+			D
TEC-67	+	+	+	B2
TEC-68	+	+	+	B2
TEC-69	+	+	+	B2
TEC-70		+		A
TEC-71	+	+	+	B2
TEC-72	+	+	+	B2
TEC-73	+	+	+	B2
TEC-74		+		A
TEC-75	+	+	+	B2
TEC-76	+		+	D
TEC-77	+	+	+	B2
TEC-78	+	+	+	B2
TEC-79	+	+	+	B2
TEC-80		+		A
TEC-81	+			D
TEC-82	+	+	+	B2
TEC-83			+	B1
TEC-84	+	+	+	B2
TEC-85	+		+	D
TEC-86	+	+	+	B2
TEC-87	+	+	+	B2
TEC-88	+			D
TEC-89	+			D
TEC-90	+	+	+	B2
TEC-91			+	B1
TEC-92	+	+	+	B2
TEC-93	+			D
TEC-94	+		+	D
TEC-95		+		A
TEC-96		+		A
TEC-97		+		A
TEC-98	+	+	+	B2
TEC-99	+	+	+	B2
TEC-100	+			D

### 4.3. Virülans Genleri

Nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarında *papA* %32, *papA F7-2* %0, *papA F8* %0, *papA F10* %20, *papA F16* %0, *papGII* %18, *papEF* %24, *sfa/focDE* %14, *sfaS* %6, *focG* %6, *hlyA* %14, *hlyD* %14, *kpsMTII* %56, *kpsMTII K1* %26, *ibeA* %6, *cnf1* %12, *cdtB* %0, *cdt1* %0, *ompT* %64 oranında pozitif bulunurken bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E. coli* suşlarında ise *papA* %58, *papA F7-2* %4, *papA F8* %4, *papA F10* %38, *papA F16* %2, *papGII* %44, *papEF* %56, *sfa/focDE* %16, *sfaS* %4, *focG* %10, *hlyA* %40, *hlyD* %42, *kpsMTII* %66, *kpsMTII K1* %16, *ibeA* %4, *cnf1* %30, *cdtB* %0, *cdt1* %0, *ompT* %68 oranında pozitif bulunmuştur.

NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında çalışılan 19 gen içerisinde en sık tespit edilen gen %64 oranıyla *ompT* genidir. Bunu %56 oranıyla *kpsMTII*, %32 oranıyla *papA* ve %26 oranıyla *kpsMTII K1* izlemektedir.

BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında ise en sık tespit edilen gen %66 oranıyla yine *ompT* genidir. Bunu %61 oranıyla *kpsMTII*, %45 oranıyla *papA* ve %40 oranıyla *papEF* izlemektedir.

NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının 12'sinde BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının ise 10'unda bu 19 virülans geninin hiçbirine rastlanmamıştır.

NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında *papA F7-2*, *papA F8*, *papA F16*, *cdtB* ve *cdt1* virülans genlerine rastlanmazken; BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında ise sadece *cdt1* virülans genine rastlanmamıştır.

Virülans genlerin görülme sıklığı Tablo 18'de, izolatlardaki dağılımları Tablo 19-20'de, jel elektroforez görüntüleri ise Resim 2-4'de gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Virülans Genlerinin Görülme Sıklığı

<b>Genler</b>	<b>NBÜSE (n=50)</b>	<b>BÜSE (n=50)</b>	<b>Total ÜSE n=100</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
<i>papA</i>	16 (32,0)	29 (58,0)	45 (45,0)
<i>papA F7-2</i>	0 (0)	2 (4,0)	2 (2,0)
<i>papA F8</i>	0 (0)	2 (4,0)	2 (2,0)
<i>papA F10</i>	10 (20,0)	19 (38,0)	29 (29,0)
<i>papA F16</i>	0 (0)	1 (2,0)	1 (1,0)
<i>papGII</i>	9 (18,0)	22 (44,0)	31 (31,0)
<i>papEF</i>	12 (24,0)	28 (56,0)	40 (40,0)
<i>sfa/focDE</i>	7 (14,0)	8 (16,0)	15 (15,0)
<i>sfaS</i>	3 (6,0)	2 (4,0)	5 (5,0)
<i>focG</i>	3 (6,0)	5 (10,0)	8 (8,0)
<i>hlyA</i>	7 (14,0)	20 (40,0)	27 (27,0)
<i>hlyD</i>	7 (14,0)	21 (42,0)	28 (28,0)
<i>kpsMTII</i>	28 (56,0)	33 (66,0)	61 (61,0)
<i>kpsMTII K1</i>	13 (26,0)	8 (16,0)	21 (21,0)
<i>ibeA</i>	3 (6,0)	2 (4,0)	5 (5,0)
<i>cnf1</i>	6 (12,0)	15 (30,0)	21 (21,0)
<i>cdtB</i>	0 (0)	1 (2,0)	1 (1,0)
<i>cdt1</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>ompT</i>	32 (64,0)	34 (68,0)	66 (66,0)

**Tablo 19.** Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* Suşlarının Virulans Gen Dağılımı

	<i>cnfI</i>	<i>cdtB</i>	<i>cdtI</i>	<i>papA</i>	<i>papA F7-2</i>	<i>papA F8</i>	<i>papA F10</i>	<i>papA F16</i>	<i>PapGII</i>	<i>papEF</i>	<i>sfa/focDE</i>	<i>sfaS</i>	<i>focG</i>	<i>hlyA</i>	<i>kpsMTII</i>	<i>kpsMTII KI</i>	<i>ibeA</i>	<i>ompT</i>	<i>hlyD</i>
TEC-01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
TEC-02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-06	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-07	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
TEC-09	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-13	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-15	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
TEC-16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-17	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-18	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
TEC-19	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-20	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
TEC-21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
TEC-23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-24	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-26	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TEC-27	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-28	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-29	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
TEC-30	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-31	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 19'un Devamı**

<b>TEC-33</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TEC-34</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
<b>TEC-35</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TEC-36</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
<b>TEC-37</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-
<b>TEC-38</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TEC-39</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TEC-40</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<b>TEC-41</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-
<b>TEC-42</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<b>TEC-43</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
<b>TEC-44</b>	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
<b>TEC-45</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
<b>TEC-46</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
<b>TEC-47</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TEC-48</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<b>TEC-49</b>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-
<b>TEC-50</b>	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-

**Tablo 20.** Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* Suşlarının Virulans Gen Dağılımı

	<i>cnfI</i>	<i>cdtB</i>	<i>cdtI</i>	<i>papA</i>	<i>papA F7-2</i>	<i>papA F8</i>	<i>papA F10</i>	<i>papA F16</i>	<i>PapGII</i>	<i>papEF</i>	<i>sfa/focDE</i>	<i>sfaS</i>	<i>focG</i>	<i>hlyA</i>	<i>kpsMTII</i>	<i>kpsMTII KI</i>	<i>ibeA</i>	<i>ompT</i>	<i>hlyD</i>
TEC-51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-52	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+
TEC-53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-55	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-57	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-58	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
TEC-59	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
TEC-60	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
TEC-61	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-64	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
TEC-65	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-67	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-68	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-69	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
TEC-70	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
TEC-71	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-72	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
TEC-73	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-75	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+
TEC-76	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-77	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
TEC-78	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
TEC-79	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-81	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-82	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-



Tablo 20'nin Devamı

TEC-83	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
TEC-84	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
TEC-85	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
TEC-86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
TEC-87	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+
TEC-88	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-89	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
TEC-90	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
TEC-93	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
TEC-94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
TEC-95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEC-98	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+
TEC-99	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
TEC-100	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-



**Resim 2.** *papA*, *papA* allele F7-2, *papA* allele F8, *papA* allele F10, *papA* allele F16, *cdtB* Genlerine Ait Jel Elektroferez Görüntüsü 1: 100 bp DNA marker, 2: *papA* pozitif örnek, 3: *papA* allele F7-2 pozitif örnek, 4: *papA* allele F8 pozitif örnek, 5: Negatif kontrol, 6: *papA* allele F10 pozitif örnek, 7: *papA* allele F16 pozitif örnek, 8: *cdtB* pozitif örnek, 9: 100 bp DNA marker.



**Resim 3.** *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD*, *cnf1*, *ompT* Genlerine Ait Jel Elektroferez Görüntüsü 1: 100 bp DNA marker, 2: *papGII* pozitif örnek, 3: *papEF* pozitif örnek, 4: *hlyA* pozitif örnek, 5: Negatif kontrol, 6: *hlyD* pozitif örnek, 7: *cnf1* pozitif örnek, 8: *ompT* pozitif örnek, 9: 100 bp DNA marker.



**Resim 4.** *sfa/focDE*, *sfaS*, *focG*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1*, *ibeA* Genlerine Ait Jel Elektroferez Görüntüsü 1: 100 bp DNA marker, 2: *sfa/focDE* pozitif örnek, 3: *sfaS* pozitif örnek, 4: *focG* pozitif örnek, 5: Negatif kontrol, 6: *kpsMTII* pozitif örnek, 7: *kpsMTII K1* pozitif örnek, 8: *ibeA* pozitif örnek, 9: 100 bp DNA marker.

Virülans genlerinin birbirleriyle olan ilişkileri incelendiğinde bazı virülans genleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. *papA* ile *papA F10*, *papGII*, *papEF*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *papA F8* ile *kpsMTII K1* arasında; *papA F10* ile *papGII*, *papEF*, *hlyD*, *kpsMTII*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *papGII* ile *papEF*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *papEF* ile *sfa/focDE*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *sfa/focDE* ile *sfaS*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *ibeA*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *sfaS* ile

*focG*, *hlyA*, *hlyD* ve *cnf1* arasında; *focG* ile *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *ibeA*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *hlyA* ile *hlyD*, *kpsMTII*, *ibeA*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *hlyD* ile *kpsMTII*, *ibeA*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *kpsMTII* ile *kpsMTII K1*, *cnf1* ve *ompT* arasında; *kpsMTII K1* ile *ompT* arasında; *ibeA* ile *cnf1* arasında; *cnf1* ile *ompT* arasında birbirlerinin sıklığı ile artış tespit edilmiştir. *papA F7-2*, *papA F16*, *cdtB* ve *cdt1* pozitifliği ile diğer genler arasında anlamlı bir korelasyon belirlenmemiştir.

*papA* pozitif olan izolatlarda, *papA F10* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 0 (%0) tanesi *papA F10* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 29 (%64,4) tanesi *papA F10* pozitifdir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *papGII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 5 (%9,1) tanesi *papGII* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 26 (%57,8) tanesi *papGII* pozitifdir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *papEF* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 5 (%9,1) tanesi *papEF* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 35 (%77,8) tanesi *papEF* pozitifdir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *focG* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 1 (%1,8) tanesi *focG* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 7 (%15,6) tanesi *focG* pozitifdir (P = <0,021).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *hlyA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 7 (%12,7) tanesi *hlyA* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 20 (%44,4) tanesi *hlyA* pozitifdir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 7 (%12,7) tanesi *hlyD* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 21 (%46,7) tanesi *hlyD* pozitifdir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 21 (%38,2) tanesi

*kpsMTII* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 40 (%88,9) tanesi *kpsMTII* pozitiftir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 3 (%5,5) tanesi *cnfI* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 18 (%40,0) tanesi *cnfI* pozitiftir (P = <0,001).

*papA* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 55 *papA* negatif örneğin, 25 (%45,5) tanesi *ompT* pozitif; 45 *papA* pozitif örneğin ise 41 (%91,1) tanesi *ompT* pozitiftir (P = <0,001).

*papA F8* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII K1* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 98 *papA F8* negatif örneğin, 19 (%19,4) tanesi *kpsMTII K1* pozitif; 2 *papA F8* pozitif örneğin ise 2 (%100,0) tanesi *kpsMTII K1* pozitiftir (P = 0,042).

*papA F10* pozitif olan izolatlarda, *papGII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 71 *papA F10* negatif örneğin, 14 (%19,7) tanesi *papGII* pozitif; 29 *papA F10* pozitif örneğin ise 17 (%58,6) tanesi *papGII* pozitiftir (P = <0,001).

*papA F10* pozitif olan izolatlarda, *papEF* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 71 *papA F10* negatif örneğin, 21 (%29,6) tanesi *papEF* pozitif; 29 *papA F10* pozitif örneğin ise 19 (%65,5) tanesi *papEF* pozitiftir (P = <0,001).

*papA F10* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 71 *papA F10* negatif örneğin, 15 (%21,1) tanesi *hlyD* pozitif; 29 *papA F10* pozitif örneğin ise 13 (%44,8) tanesi *hlyD* pozitiftir (P = 0,032).

*papA F10* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 71 *papA F10* negatif örneğin, 36 (%50,7) tanesi *kpsMTII* pozitif; 29 *papA F10* pozitif örneğin ise 25 (%86,2) tanesi *kpsMTII* pozitiftir (P = 0,002).

*papA F10* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 71 *papA F10* negatif örneğin, 10 (%14,1)

tanesi *cnf1* pozitif; 29 *papA F10* pozitif örneğin ise 11 (%37,9) tanesi *cnf1* pozitifdir (P = 0,017).

*papA F10* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 71 *papA F10* negatif örneğin, 41 (%57,7) tanesi *ompT* pozitif; 29 *papA F10* pozitif örneğin ise 25 (%86,2) tanesi *ompT* pozitifdir (P = 0,013).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *papEF* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 9 (%13,0) tanesi *papEF* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 31 (%100,0) tanesi *papEF* pozitifdir (P = <0,001).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *hlyA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 9 (%13,0) tanesi *hlyA* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 18 (%58,1) tanesi *hlyA* pozitifdir (P = <0,001).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 9 (%13,0) tanesi *hlyD* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 19 (%61,3) tanesi *hlyD* pozitifdir (P = <0,001).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 33 (%47,8) tanesi *kpsMTII* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 28 (%90,3) tanesi *kpsMTII* pozitifdir (P = <0,001).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII K1* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 10 (%14,5) tanesi *kpsMTII K1* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 11 (%35,5) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (P = 0,034).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *cnf1* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 9 (%13,0) tanesi *cnf1* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 12 (%38,7) tanesi *cnf1* pozitifdir (P = 0,008).

*papGII* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 69 *papGII* negatif örneğin, 38 (%55,1) tanesi

*ompT* pozitif; 31 *papGII* pozitif örneğin ise 28 (%90,3) tanesi *ompT* pozitiftir (P = 0,001).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *sfa/focDE* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 5 (%8,3) tanesi *sfa/focDE* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 10 (%25,0) tanesi *sfa/focDE* pozitiftir (P = 0,045).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *focG* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 1 (%1,7) tanesi *focG* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 7 (%17,5) tanesi *focG* pozitiftir (P = 0,006).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *hlyA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 3 (%5,0) tanesi *hlyA* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 24 (%60,0) tanesi *hlyA* pozitiftir (P = <0,001).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 3 (%5,0) tanesi *hlyD* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 25 (%62,5) tanesi *hlyD* pozitiftir (P = <0,001).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 26 (%43,3) tanesi *kpsMTII* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 35 (%87,5) tanesi *kpsMTII* pozitiftir (P = <0,001).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 3 (%5,0) tanesi *cnfI* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 18 (%45,0) tanesi *cnfI* pozitiftir (P = <0,001).

*papEF* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 60 *papEF* negatif örneğin, 31 (%51,7) tanesi *ompT* pozitif; 40 *papEF* pozitif örneğin ise 35 (%87,5) tanesi *ompT* pozitiftir (P = <0,001).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *sfaS* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 0 (%0) tanesi

*sfaS* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 5 (%33,3) tanesi *sfaS* pozitifdir (P = <0,001).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *focG* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 0 (%0) tanesi *focG* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 8 (%53,3) tanesi *focG* pozitifdir (P = <0,001).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *hlyA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 14 (%16,5) tanesi *hlyA* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 13 (%86,7) tanesi *hlyA* pozitifdir (P = <0,001).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 15 (%17,6) tanesi *hlyD* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 13 (%86,7) tanesi *hlyD* pozitifdir (P = <0,001).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 46 (%54,1) tanesi *kpsMTII* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 15 (%100,0) tanesi *kpsMTII* pozitifdir (P = 0,002).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *ibeA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 2 (%2,4) tanesi *ibeA* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 3 (%20,0) tanesi *ibeA* pozitifdir (P = 0,023).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 8 (%9,4) tanesi *cnfI* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 13 (%86,7) tanesi *cnfI* pozitifdir (P = <0,001).

*sfa/focDE* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 85 *sfa/focDE* negatif örneğin, 51 (%60,0) tanesi *ompT* pozitif; 15 *sfa/focDE* pozitif örneğin ise 15 (%100,0) tanesi *ompT* pozitifdir (P = 0,007).

*sfaS* pozitif olan izolatlarda, *focG* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 95 *sfaS* negatif örneğin, 6 (%6,3) tanesi *focG* pozitif; 5 *sfaS* pozitif örneğin ise 2 (%40,0) tanesi *focG* pozitifdir (P = 0,049).

*sfaS* pozitif olan izolatlarda, *hlyA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 95 *sfaS* negatif örneğin, 22 (%23,2) tanesi *hlyA* pozitif; 5 *sfaS* pozitif örneğin ise 5 (%100,0) tanesi *hlyA* pozitifdir (P = 0,001).

*sfaS* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 95 *sfaS* negatif örneğin, 23 (%24,2) tanesi *hlyD* pozitif; 5 *sfaS* pozitif örneğin ise 5 (%100,0) tanesi *hlyD* pozitifdir (P = 0,001).

*sfaS* pozitif olan izolatlarda, *cnf1* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 95 *sfaS* negatif örneğin, 16 (%16,8) tanesi *cnf1* pozitif; 5 *sfaS* pozitif örneğin ise 5 (%100,0) tanesi *cnf1* pozitifdir (P = <0,001).

*focG* pozitif olan izolatlarda, *hlyA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 92 *focG* negatif örneğin, 19 (%20,7) tanesi *hlyA* pozitif; 8 *focG* pozitif örneğin ise 8 (%100,0) tanesi *hlyA* pozitifdir (P = <0,001).

*focG* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 92 *focG* negatif örneğin, 20 (%21,7) tanesi *hlyD* pozitif; 8 *focG* pozitif örneğin ise 8 (%100,0) tanesi *hlyD* pozitifdir (P = <0,001).

*focG* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 92 *focG* negatif örneğin, 53 (%57,6) tanesi *kpsMTII* pozitif; 8 *focG* pozitif örneğin ise 8 (%100,0) tanesi *kpsMTII* pozitifdir (P = 0,021).

*focG* pozitif olan izolatlarda, *ibeA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 92 *focG* negatif örneğin, 3 (%3,3) tanesi *ibeA* pozitif; 8 *focG* pozitif örneğin ise 2 (%25,0) tanesi *ibeA* pozitifdir (P = 0,049).

*focG* pozitif olan izolatlarda, *cnf1* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 92 *focG* negatif örneğin, 13 (%14,1) tanesi *cnf1* pozitif; 8 *focG* pozitif örneğin ise 8 (%100,0) tanesi *cnf1* pozitifdir (P = <0,001).

*focG* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 92 *focG* negatif örneğin, 58 (%63,0) tanesi



*ompT* pozitif; 8 *focG* pozitif örneğin ise 8 (%100,0) tanesi *ompT* pozitiftir (P = 0,048).

*hlyA* pozitif olan izolatlarda, *hlyD* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 73 *hlyA* negatif örneğin, 1 (%1,4) tanesi *hlyD* pozitif; 27 *hlyA* pozitif örneğin ise 27 (%100,0) tanesi *hlyD* pozitiftir (P = <0,001).

*hlyA* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 73 *hlyA* negatif örneğin, 36 (%49,3) tanesi *kpsMTII* pozitif; 27 *hlyA* pozitif örneğin ise 25 (%92,6) tanesi *kpsMTII* pozitiftir (P = <0,001).

*hlyA* pozitif olan izolatlarda, *ibeA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 73 *hlyA* negatif örneğin, 1 (%1,4) tanesi *ibeA* pozitif; 27 *hlyA* pozitif örneğin ise 4 (%14,8) tanesi *ibeA* pozitiftir (P = 0,018).

*hlyA* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 73 *hlyA* negatif örneğin, 1 (%1,4) tanesi *cnfI* pozitif; 27 *hlyA* pozitif örneğin ise 20 (%74,1) tanesi *cnfI* pozitiftir (P = <0,001).

*hlyA* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 73 *hlyA* negatif örneğin, 42 (%57,5) tanesi *ompT* pozitif; 27 *hlyA* pozitif örneğin ise 24 (%88,9) tanesi *ompT* pozitiftir (P = 0,007).

*hlyD* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 72 *hlyD* negatif örneğin, 35 (%48,6) tanesi *kpsMTII* pozitif; 28 *hlyD* pozitif örneğin ise 26 (%92,9) tanesi *kpsMTII* pozitiftir (P = <0,001).

*hlyD* pozitif olan izolatlarda, *ibeA* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 72 *hlyD* negatif örneğin, 1 (%1,4) tanesi *ibeA* pozitif; 28 *hlyD* pozitif örneğin ise 4 (%14,3) tanesi *ibeA* pozitiftir (P = 0,021).

*hlyD* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 72 *hlyD* negatif örneğin, 0 (%0) tanesi *cnfI* pozitif; 28 *hlyD* pozitif örneğin ise 21 (%75,0) tanesi *cnfI* pozitiftir (P = <0,001).

*hlyD* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 72 *hlyD* negatif örneğin, 41 (%56,9) tanesi

*ompT* pozitif; 28 *hlyD* pozitif örneğin ise 25 (%89,3) tanesi *ompT* pozitifdir (P = 0,005).

*kpsMTII* pozitif olan izolatlarda, *kpsMTII K1* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 39 *kpsMTII* negatif örneğin, 0 (%0) tanesi *kpsMTII K1* pozitif; 61 *kpsMTII* pozitif örneğin ise 21 (%34,4) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (P = <0,001).

*kpsMTII* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 39 *kpsMTII* negatif örneğin, 0 (%0) tanesi *cnfI* pozitif; 61 *kpsMTII* pozitif örneğin ise 21 (%34,4) tanesi *cnfI* pozitifdir (P = <0,001).

*kpsMTII* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 39 *kpsMTII* negatif örneğin, 16 (%41,0) tanesi *ompT* pozitif; 61 *kpsMTII* pozitif örneğin ise 50 (%82,0) tanesi *ompT* pozitifdir (P = <0,001).

*kpsMTII K1* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 79 *kpsMTII K1* negatif örneğin, 46 (%58,2) tanesi *ompT* pozitif; 20 *kpsMTII K1* pozitif örneğin ise 20 (%95,2) tanesi *ompT* pozitifdir (P = 0,003).

*ibeA* pozitif olan izolatlarda, *cnfI* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 95 *ibeA* negatif örneğin, 17 (%17,9) tanesi *cnfI* pozitif; 5 *ibeA* pozitif örneğin ise 4 (%80,0) tanesi *cnfI* pozitifdir (P = 0,007).

*cnfI* pozitif olan izolatlarda, *ompT* pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Toplam 79 *cnfI* negatif örneğin, 45 (%57,0) tanesi *ompT* pozitif; 21 *cnfI* pozitif örneğin ise 21 (%100,0) tanesi *ompT* pozitifdir (P = <0,001).

Virülans genlerinin birbirleriyle olan ilişkilerine ait istatistiksel veriler Tablo 21'de gösterilmiştir.

**Tablo 21.** Virülans Genlerinin Birbirleri İle Olan İlişkileri

	<i>papA</i>	<i>papA F7-2</i>	<i>papA F8</i>	<i>papA F10</i>	<i>papA F16</i>	<i>papGII</i>	<i>papEF</i>	<i>sfa/focDE</i>	<i>sfaS</i>	<i>focG</i>	<i>hlyA</i>	<i>hlyD</i>	<i>kpsMTII</i>	<i>kpsMTII KI</i>	<i>ibeA</i>	<i>cnfI</i>	<i>cdtB</i>	<i>cdtI</i>	<i>ompT</i>
<i>papA</i>	k																		
<i>papA F7-2</i>	0,200	k																	
<i>papA F8</i>	0,200	1,000	k																
<i>papA F10</i>	<0,001	0,082	1,000	k															
<i>papA F16</i>	0,450	1,000	1,000	0,290	k														
<i>papGII</i>	<0,001	0,094	0,094	<0,001	0,310	k													
<i>papEF</i>	<0,001	0,158	0,158	0,002	0,400	<0,001	k												
<i>sfa/focDE</i>	0,122	1,000	1,000	0,543	0,150	0,772	0,045	k											
<i>sfaS</i>	0,171	1,000	1,000	0,318	1,000	0,320	0,154	<0,001	k										
<i>focG</i>	0,021	1,000	1,000	0,688	0,080	0,249	0,006	<0,001	0,049	k									
<i>hlyA</i>	<0,001	0,071	1,000	0,068	0,270	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	k								
<i>hlyD</i>	<0,001	0,076	1,000	0,032	0,280	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	k							
<i>kpsMTII</i>	<0,001	0,519	0,519	0,002	1,000	<0,001	<0,001	0,002	0,153	0,021	<0,001	<0,001	k						
<i>kpsMTII KI</i>	0,132	1,000	0,042	0,390	1,000	0,034	0,120	0,299	0,282	1,000	0,518	0,450	<0,001	k					
<i>ibeA</i>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,023	0,230	0,049	0,018	0,021	0,153	0,061	k				
<i>cnfI</i>	<0,001	1,000	1,000	0,017	0,210	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,551	0,007	k			
<i>cdtB</i>	0,450	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,400	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,390	1,000	1,000	1,000	k		
<i>cdtI</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	k
<i>ompT</i>	<0,001	0,113	0,547	0,013	1,000	0,001	<0,001	0,007	0,163	0,048	0,007	0,005	<0,001	0,003	0,163	<0,001	1,000	-	k

#### 4.4. Virülans Skoru

Virülans skoru, mikroorganizmanın sahip olduğu virülans genlerinin toplam sayısı olarak değerlendirilmiştir (85, 86). Bu skorlama yapılırken filogenetik grupta kullanılan genler hesaplama dahil edilmemiştir.

NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının virülans skoru minimum 0 maksimum 10 bulunurken; BÜSE'ye neden olan izolatların virülans skoru minimum 0 maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. NBÜSE'ye neden olan izolatların virülans skorunun ortalaması 3,12, ortancası 1,5 iken BÜSE'ye neden olan izolatların virülans skoru ortalaması 5,04, ortancası ise 5 olarak bulunmuştur. Virülans skorlarına ait frekanslar Tablo 22'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 22.** Virülans Skorlarına Ait Frekanslar

Toplam Gen Sayısı	Frekans		
	NBÜSE (n=50)	BÜSE (n=50)	Toplam (n=100)
	n (%)	n (%)	n (%)
0	12 (24)	10 (20)	22 (22)
1	13 (26)	3 (6)	16 (16)
2	3 (6)	2 (4)	5 (5)
3	1 (2)	3 (6)	4 (4)
4	5 (10)	6 (12)	11 (11)
5	4 (8)	3 (6)	7 (7)
6	5 (10)	3 (6)	8 (8)
7	1 (2)	3 (6)	4 (4)
8	1 (2)	4 (8)	5 (5)
9	1 (2)	8 (16)	9 (9)
10	4 (8)	2 (4)	6 (6)
11	0 (0)	2 (4)	2 (2)
12	0 (0)	1 (2)	1 (1)

#### 4.5. Antibiyotik Dirençleri

Çalışmada, orta duyarlı tespit edilen izolatlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

#### **4.5.1. Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* İzolatları**

Direnç görülme sıklığı sırası ile ampisilin (%62), amoksisilin-klavulanik asit (%54), siprofloksasin (%40), levofloksasin (%40), sefuroksim (%38), trimetoprim-sülfametoksazol (%36), sefotaksim (%34), seftriakson (%34), sefepim (%34), sefiksim (%32), seftazidim (%32), gentamisin (%14), piperasilin-tazobaktam (%12), nitrofurantoin (%4), ertapenem (%4), imipenem (%2), meropenem (%2), amikasin (%2), tigesiklin (%0) olarak belirlendi.

#### **4.5.2. Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* İzolatları**

Direnç görülme sıklığı sırası ile ampisilin (%66), amoksisilin-klavulanik asit (%60), sefuroksim (%58), seftazidim (%56), sefotaksim (%54), seftriakson (%54), sefiksim (%52), sefepim (%52), trimetoprim-sülfametoksazol (%46), siprofloksasin (%44), levofloksasin (%44), gentamisin (%24), piperasilin-tazobaktam (%20), imipenem (%2), meropenem (%2), ertapenem (%2), nitrofurantoin (%2), amikasin (%0), tigesiklin (%0) olarak belirlendi.

Seftazidime karşı direnç BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ( $p = 0,027$ ). Her iki grup arasında diğer 18 antibiyotiğin direnç oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Antibiyotik dirençli örneklerinin sayısı ve sıklığı Tablo 23'de, izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 24-25'de, örnek disk difüzyon görüntüsü Resim 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 23.** Antibiyotik Dirençli Örneklerinin Sayısı Ve Sıklığı

	<b>NBÜSE n=50</b>	<b>BÜSE n=50</b>	<b>Toplam n=100</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Ampisilin	31 (62,0)	33 (66,0)	64 (64,0)
Amoksisilin-Klavulanik asit	27 (54,0)	30 (60,0)	57 (57,0)
Piperasilin-Tazobaktam	6 (12,0)	10 (20,0)	16 (16,0)
Sefuroksim	19 (38,0)	29 (58,0)	48 (48,0)
Sefiksım	16 (32,0)	26 (52,0)	42 (42,0)
Sefotaksim	17 (34,0)	27 (54,0)	44 (44,0)
Seftriakson	17 (34,0)	27 (54,0)	44 (44,0)
Seftazidim	16 (32,0)	28 (56,0)	44 (44,0)
Sefepim	17 (34,0)	26 (52,0)	43 (43,0)
İmipenem	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Meropenem	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)
Ertapenem	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Gentamisin	7 (14,0)	12 (24,0)	19 (19,0)
Amikasin	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,0)
Siprofloksasin	20 (40,0)	22 (44,0)	42 (42,0)
Levofloksasin	20 (40,0)	22 (44,0)	42 (42,0)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	18 (36,0)	23 (46,0)	41 (41,0)
Nitrofurantoin	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)
Tigesiklin	0 (0)	0 (0)	0 (0)

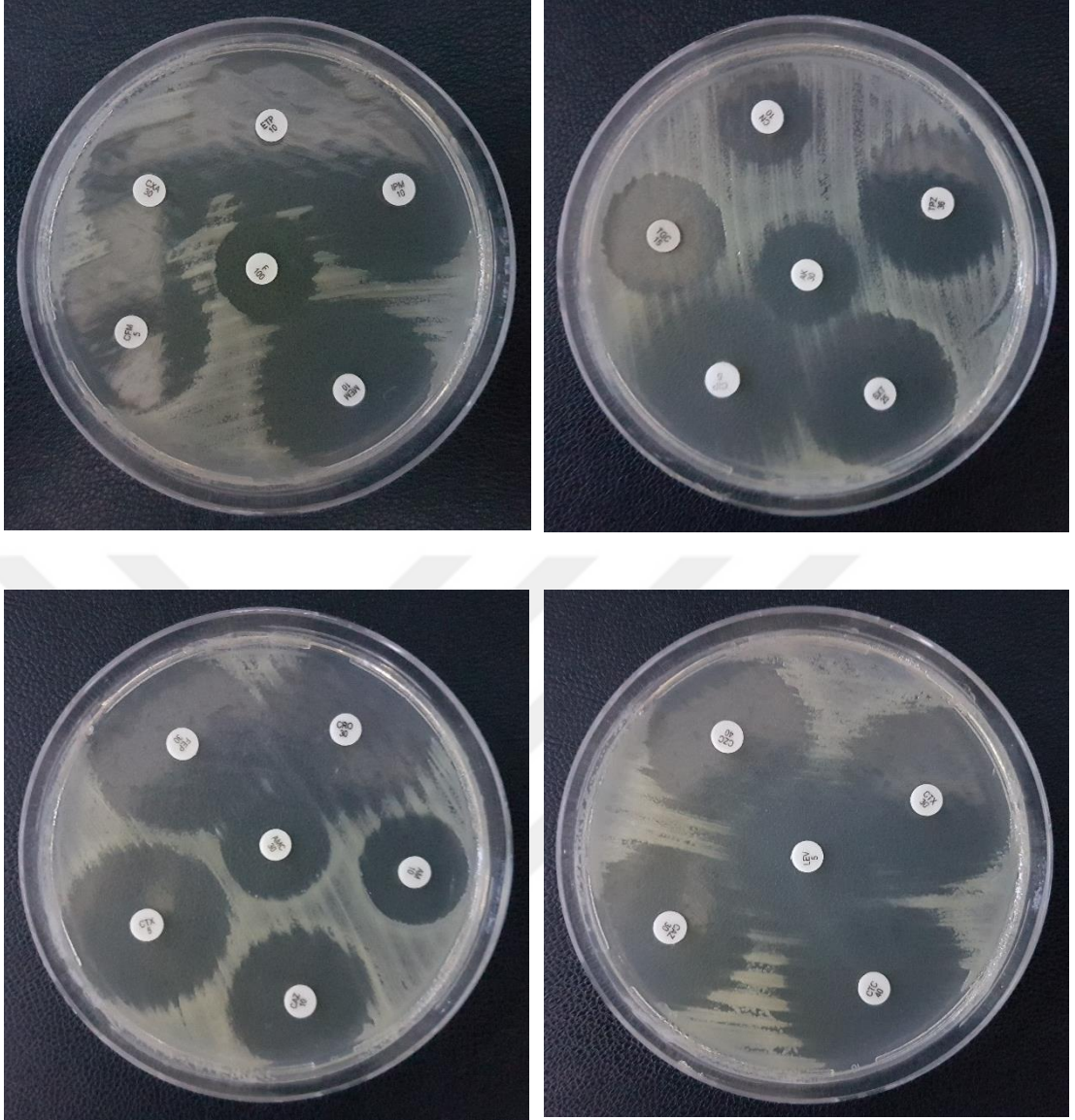
**Tablo 24.** Nonbakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Ve GSBL Sonuçları

	AM	AMC	TZP	CXA	CFM	CTX	CRO	CAZ	FEP	IPM	MEM	ETP	CN	AK	CIP	LEV	SXT	F	TGC	GSBL
TEC-01	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	-
TEC-02	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-03	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-04	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-05	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	-
TEC-06	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	S	S	S	+
TEC-07	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-08	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-09	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
TEC-11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-12	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	-
TEC-13	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	I	S	R	R	R	S	S	+
TEC-14	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	S	S	S	+
TEC-15	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-16	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-17	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-20	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-21	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-22	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-23	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-24	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-25	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	+
TEC-26	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-27	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-28	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-29	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-30	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-31	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-32	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-33	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	-
TEC-34	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	-
TEC-35	R	R	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	-
TEC-36	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-37	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	+
TEC-38	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-39	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-40	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	R	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-41	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-42	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	+
TEC-43	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	-
TEC-44	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	-
TEC-45	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-46	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-47	R	R	S	R	R	R	R	R	I	S	S	S	R	I	R	R	R	R	S	+
TEC-48	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-49	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-50	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	I	S	S	+

**Tablo 25.** Bakteriyemik Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* izolatlarının Antibiyotik Duyarlılık ve GSBL Sonuçları

	AM	AMC	TZP	CXA	CFM	CTX	CRO	CAZ	FEP	IPM	MEM	ETP	CN	AK	CIP	LEV	SXT	F	TGC	GSBL
TEC-51	R	R	S	R	R	R	R	R	I	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-52	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-53	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-54	R	R	S	R	S	S	S	I	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-55	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-56	R	R	R	R	R	R	R	I	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-57	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-58	R	R	S	R	R	R	R	I	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	+
TEC-59	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	+
TEC-60	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-61	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	-
TEC-62	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-63	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	-
TEC-64	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-65	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	S	S	S	+
TEC-66	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-67	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-68	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-69	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-70	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	+
TEC-71	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-72	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-73	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-74	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-75	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-76	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	S	S	S	+
TEC-77	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-78	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	+
TEC-79	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-80	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-81	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-82	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-83	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S	+
TEC-84	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-85	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	I	S	S	+
TEC-86	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	+
TEC-87	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-88	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-89	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-90	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	+
TEC-91	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	+
TEC-92	R	R	I	R	S	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-93	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	-
TEC-94	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	+
TEC-95	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-96	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	R	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-97	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-98	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	R	R	S	S	+
TEC-99	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
TEC-100	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-





**Resim 5.** Örnek Disk Diffüzyon Görüntüsü

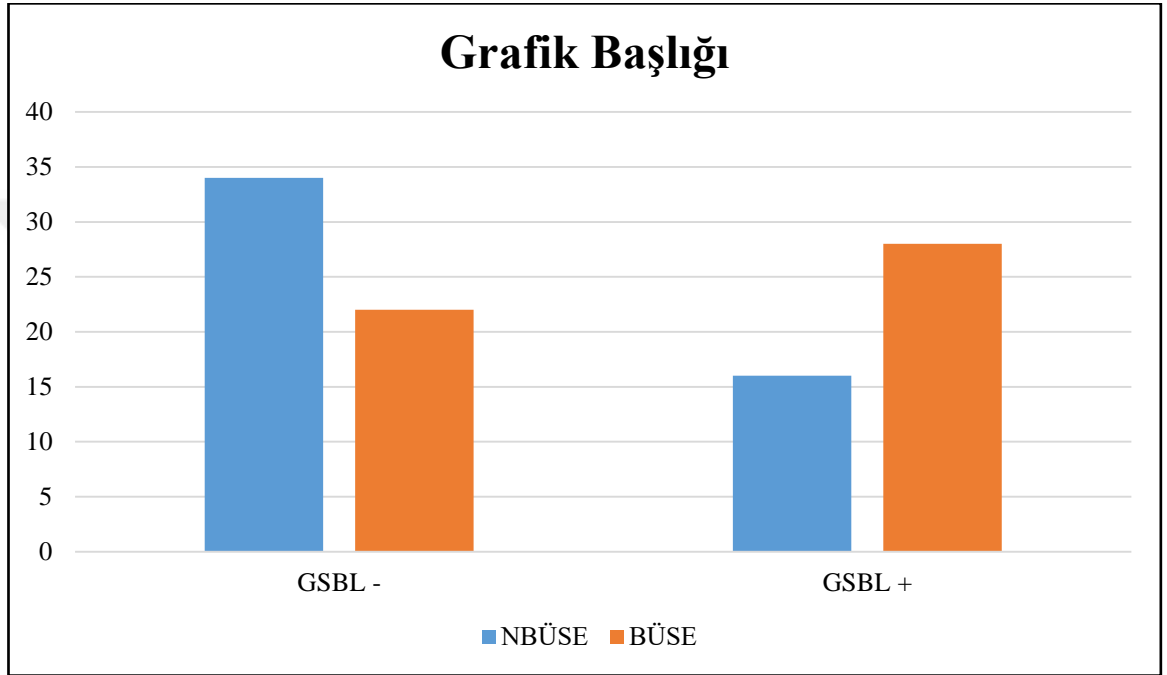
#### 4.6. GSBL

NBÜSE'ye neden olan 50 *E. coli* izolatının 16 (%32)'sında GSBL varlığı tespit edilirken BÜSE'ye neden olan izolatların 28 (%56)'inde GSBL varlığı bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,027$ ).

GSBL varlığı sonuçları Tablo 24-25'de, GSBL görülme sıklığı Tablo 26'da ve GSBL görülme sıklığı histogramı Şekil 6'de mevcuttur.

**Tablo 26.** GSBL Görülme Sıklığı

	GSBL +	GSBL -	Toplam	p
NBÜSE	16 (32,0)	34 (68,0)	50	0,027
BÜSE	28 (56,0)	22 (44,0)	50	
<b>Toplam</b>	44	56	100	



**Şekil 6.** GSBL Görülme Sıklığı İçin Oluşturulan Histogram

#### 4.7. Virülans Genlerinin Hasta Verileri ve Diğer Parametreler ile Karşılaştırılması

##### 4.7.1. Virülans Genlerinin Cinsiyet ile Karşılaştırılması

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek fark *papA F10* genine aittir. *papA F10* geni kadın hasta izolatlarının 14 (%21,2)'ünde pozitif bulunurken, erkek hasta izolatlarının 15 (%44,1)'inde pozitif bulunmuştur ( $p = 0,031$ ).

Bulgular Tablo 27'de gösterilmiştir.

**Tablo 27.** Virülans Genlerinin Cinsiyet ile Karşılaştırılması

	<b>Kadın n=66</b>	<b>Erkek n=34</b>	<b>Toplam n=100</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>papA</i>	27 (40,9)	18 (52,9)	45 (45,0)	0,351
<i>papA F7-2</i>	0 (0)	2 (5,9)	2 (2,0)	0,113
<i>papA F8</i>	2 (3,0)	0 (0)	2 (2,0)	0,547
<i>papA F10</i>	14 (21,2)	15 (44,1)	29 (29,0)	0,031
<i>papA F16</i>	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,0)	0,340
<i>papGII</i>	18 (27,3)	13 (38,2)	31 (31,0)	0,371
<i>papEF</i>	24 (36,4)	16 (47,1)	40 (40,0)	0,413
<i>sfa/focDE</i>	10 (15,2)	5 (14,7)	15 (15,0)	1,000
<i>sfaS</i>	4 (6,1)	1 (2,9)	5 (5,0)	0,659
<i>focG</i>	4 (6,1)	4 (11,8)	8 (8,0)	0,439
<i>hlyA</i>	15 (22,7)	12 (35,3)	27 (27,0)	0,270
<i>hlyD</i>	16 (24,2)	12 (35,3)	28 (28,0)	0,352
<i>kpsMTII</i>	41 (62,1)	20 (58,8)	61 (61,0)	0,917
<i>kpsMTII K1</i>	16 (24,2)	5 (14,7)	21 (21,0)	0,395
<i>ibeA</i>	3 (4,5)	2 (5,9)	5 (5,0)	1,000
<i>cnf1</i>	13 (19,7)	8 (23,5)	21 (21,0)	0,852
<i>cdtB</i>	0 (0)	1 (2,9)	1 (1)	0,340
<i>cdt1</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>ompT</i>	44 (66,7)	22 (64,7)	66 (60,0)	1,000

#### 4.7.2. Virülans Genlerinin Yaş ile Karşılaştırılması

Hassasiyeti arttırmak amacıyla hasta grupları 50 yaş altı ve 50 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek fark *kpsMTII K1* genine aittir. 50 yaş altı hasta izolatlarının %45’inde pozitif olan bu gen 50 yaş ve üstü hastaların %15’inde pozitif olarak tespit edilmiştir (p = 0,011).

Bulgular Tablo 28’de gösterilmiştir.

**Tablo 28.** Virülans Genlerinin Yaş ile Karşılaştırılması

	≤50 yaş n=22	>50 yaş n=78	Toplam n=100	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>papA</i>	9 (40,9)	36 (46,2)	45 (45,0)	0,846
<i>papA F7-2</i>	1 (4,5)	1 (1,3)	2 (2,0)	0,393
<i>papA F8</i>	0 (0)	2 (2,6)	2 (2,0)	1,000
<i>papA F10</i>	6 (27,3)	23 (29,5)	29 (29,0)	1,000
<i>papA F16</i>	1 (4,5)	0 (0)	1 (1,0)	0,220
<i>papGII</i>	7 (31,8)	24 (30,8)	31 (31,0)	1,000
<i>papEF</i>	8 (36,4)	32 (41,0)	40 (40,0)	0,882
<i>sfa/focDE</i>	5 (22,7)	10 (12,8)	15 (15,0)	0,310
<i>sfaS</i>	0 (0)	5 (6,4)	5 (5,0)	0,583
<i>focG</i>	2 (9,1)	6 (7,7)	8 (8,0)	1,000
<i>hlyA</i>	5 (22,7)	22 (28,2)	27 (27,0)	0,811
<i>hlyD</i>	6 (27,3)	22 (28,2)	28 (28,0)	1,000
<i>kpsMTII</i>	16 (72,7)	45 (57,7)	61 (61,0)	0,303
<i>kpsMTII K1</i>	9 (40,9)	12 (15,4)	21 (21,0)	0,016
<i>ibeA</i>	1 (4,5)	4 (5,1)	5 (5,0)	1,000
<i>cnf1</i>	5 (22,7)	16 (20,5)	21 (21,0)	0,775
<i>cdtB</i>	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,0)	1,000
<i>cdt1</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>ompT</i>	15 (68,2)	51 (65,4)	66 (66,0)	1,000

#### 4.7.3. Virülans Genleri İle Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

*papA*, *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD* ve *cnf1* virülans genleri BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunduğu tespit edilmiştir (p = 0,016; p = 0,009; p = 0,002; p = 0,007; p = 0,004; p = 0,049).

Bulgular Tablo 29'de gösterilmiştir.

**Tablo 29.** Virülans Genleri ile Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Genler	NBÜSE (n=50)	BÜSE (n=50)	Total ÜSE n=100	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>papA</i>	16 (32,0)	29 (58,0)	45 (45,0)	0,016
<i>papA F7-2</i>	0 (0)	2 (4,0)	2 (2,0)	0,495
<i>papA F8</i>	0 (0)	2 (4,0)	2 (2,0)	0,495
<i>papA F10</i>	10 (20,0)	19 (38,0)	29 (29,0)	0,078
<i>papA F16</i>	0 (0)	1 (2,0)	1 (1,0)	1,000
<i>papGII</i>	9 (18,0)	22 (44,0)	31 (31,0)	0,009
<i>papEF</i>	12 (24,0)	28 (56,0)	40 (40,0)	0,002
<i>sfa/focDE</i>	7 (14,0)	8 (16,0)	15 (15,0)	1,000
<i>sfaS</i>	3 (6,0)	2 (4,0)	5 (5,0)	1,000
<i>focG</i>	3 (6,0)	5 (10,0)	8 (8,0)	0,715
<i>hlyA</i>	7 (14,0)	20 (40,0)	27 (27,0)	0,007
<i>hlyD</i>	7 (14,0)	21 (42,0)	28 (28,0)	0,004
<i>kpsMTII</i>	28 (56,0)	33 (66,0)	61 (61,0)	0,412
<i>kpsMTII K1</i>	13 (26,0)	8 (16,0)	21 (21,0)	0,326
<i>ibeA</i>	3 (6,0)	2 (4,0)	5 (5,0)	1,000
<i>cnfI</i>	6 (12,0)	15 (30,0)	21 (21,0)	0,049
<i>cdtB</i>	0 (0)	1 (2,0)	1 (1,0)	1,000
<i>cdtI</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>ompT</i>	32 (64,0)	34 (68,0)	66 (66,0)	0,833

#### 4.7.4. Virülans Genleri ile Filogenetik Grupların Karşılaştırılması

*papA* (<0,001), *papA F10* (<0,001), *papGII* (0,007), *papEF* (<0,001), *sfa/focDE* (<0,001), *sfaS* (0,013), *focG* (<0,001), *hlyA* (<0,001), *hlyD* (<0,001), *kpsMTII* (<0,001), *kpsMTII K1* (0,027), *ibeA* (0,013), *cnfI* (<0,001) ve *ompT* (<0,001) genleri B2 grubunda B2 olmayan filogenetik gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gözlemlenmiştir.

*papA* (<0,001), *papA F10* (0,005), *papGII* (0,003), *papEF* (<0,001), *sfa/focDE* (0,019), *hlyA* (0,009), *hlyD* (0,006), *kpsMTII* (<0,001), *kpsMTII K1* (0,009), *cnfI* (0,009) ve *ompT* (<0,001) genleri A olmayan filogenetik gruplarda A grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gözlemlenmiştir.

*cdtB* (0,040) geni B1 grubunda B1 olmayan filogenetik gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gözlemlenmiştir.

*kpsMTII* (0,021) geni B1 olmayan filogenetik gruplarda B1 grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gözlemlenmiştir.

*papA* (0,044), *sfa/focDE* (0,005) ve *cnfI* (0,002) genleri D olmayan filogenetik gruplarda D grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla gözlemlenmiştir.

Elde edilen veriler Tablo 30'da gösterilmiştir.



**Tablo 30.** Virülans Genleri ile Filogenetik Grupların Karşılaştırılması

	A n=24	B1, B2, D n=76	P	B1 n=4	A, B2, D n=96	P	B2 n=43	A, B1, D n=57	P	D grubu n=29	A, B1, B2 n=71	P
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<i>papA</i>	1 (4,2)	44 (57,9)	<0,001	1 (25,0)	44 (15,8)	0,625	35 (81,4)	10 (17,5)	<0,001	8 (27,6)	37 (52,1)	0,044
<i>papA F7-2</i>	0 (0)	2 (2,6)	1,000	0 (0)	2 (2,1)	1,000	0 (0)	2 (3,5)	0,505	2 (6,9)	0 (0)	0,082
<i>papA F8</i>	0 (0)	2 (2,6)	1,000	0 (0)	2 (2,1)	1,000	0 (0)	2 (3,5)	0,505	2 (6,9)	0 (0)	0,082
<i>papA F10</i>	1 (4,2)	28 (36,8)	0,005	0 (0)	29 (30,2)	0,320	22 (51,2)	7 (12,3)	<0,001	6 (20,7)	23 (32,4)	0,354
<i>papA F16</i>	0 (0)	1 (1,3)	1,000	0 (0)	1 (1,0)	1,000	1 (2,3)	0 (0)	0,430	0 (0)	1 (1,4)	1,000
<i>papGII</i>	1 (4,2)	30 (39,5)	0,003	0 (0)	31 (32,3)	0,308	20 (46,5)	11 (19,3)	0,007	10 (34,5)	21 (29,6)	0,808
<i>papEF</i>	2 (8,3)	38 (50,0)	<0,001	1 (25,0)	39 (40,6)	0,648	26 (60,5)	14 (24,6)	<0,001	11 (37,9)	29 (40,8)	0,964
<i>sfa/focDE</i>	0 (0)	15 (19,7)	0,019	0 (0)	15 (15,6)	1,000	15 (34,9)	0 (0)	<0,001	0 (0)	15 (21,1)	0,005
<i>sfaS</i>	0 (0)	5 (6,6)	0,333	0 (0)	5 (5,2)	1,000	5 (11,6)	0 (0)	0,013	0 (0)	5 (7,0)	0,318
<i>focG</i>	0 (0)	8 (10,5)	0,193	0 (0)	8 (8,3)	1,000	8 (18,6)	0 (0)	<0,001	0 (0)	8 (11,3)	0,101
<i>hlyA</i>	1 (4,2)	26 (34,2)	0,009	0 (0)	27 (28,1)	0,572	21 (48,8)	6 (10,5)	<0,001	5 (17,2)	22 (31,0)	0,247
<i>hlyD</i>	1 (4,2)	27 (35,5)	0,006	0 (0)	28 (29,2)	0,574	22 (51,2)	6 (10,5)	<0,001	5 (17,2)	23 (32,4)	0,198
<i>kpsMTII</i>	4 (16,7)	57 (75,0)	<0,001	0 (0)	61 (63,5)	0,021	40 (93,0)	21 (36,8)	<0,001	17 (58,6)	44 (62,0)	0,932
<i>kpsMTII K1</i>	0 (0)	21 (27,6)	0,009	0 (0)	21 (21,9)	0,576	14 (32,6)	7 (12,3)	0,027	7 (24,1)	14 (19,7)	0,824
<i>ibeA</i>	0 (0)	5 (6,6)	0,333	0 (0)	5 (5,2)	1,000	5 (11,6)	0 (0)	0,013	0 (0)	5 (7,0)	0,318
<i>cnfI</i>	0 (0)	21 (27,6)	0,009	0 (0)	21 (21,9)	0,576	21 (48,8)	0 (0)	<0,001	0 (0)	21 (29,6)	0,002
<i>cdtB</i>	0 (0)	1 (1,3)	1,000	1 (25,0)	0 (0)	0,040	0 (0)	1 (1,8)	1,000	0 (0)	1 (1,4)	1,000
<i>cdtI</i>	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
<i>ompT</i>	3 (12,5)	63 (82,9)	<0,001	2 (50,0)	64 (66,7)	0,603	43 (100,0)	23 (40,4)	<0,001	18 (62,1)	48 (67,6)	0,766

#### 4.7.5. Virülans Genleri ile Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması

**Ampisilin direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *focG* ve *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 36 duyarlı izolatın 4 (%11,1) tanesi *papA F10* pozitif iken, 64 dirençli izolatın 25 (%39,1) tanesi *papA F10* pozitifdir ( $p = 0,006$ ). Toplam 36 duyarlı izolatın 11 (%30,6) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 64 dirençli izolatın 4 (%6,3) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir ( $p = 0,003$ ). Toplam 36 duyarlı izolatın 7 (%19,4) tanesi *focG* pozitif iken, 64 dirençli izolatın 1 (%1,6) tanesi *focG* pozitifdir ( $p = 0,003$ ). Toplam 36 duyarlı izolatın 13 (%36,1) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 64 dirençli izolatın 8 (%12,5) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir ( $p = 0,012$ ).

**AMC direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *sfaS*, *focG* ve *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 43 duyarlı izolatın 5 (%11,6) tanesi *papA F10* pozitif iken, 57 dirençli izolatın 24 (%42,1) tanesi *papA F10* pozitifdir ( $p = 0,002$ ). Toplam 43 duyarlı izolatın 12 (%27,9) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 57 dirençli izolatın 3 (%5,3) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir ( $p = 0,040$ ). Toplam 43 duyarlı izolatın 5 (%11,6) tanesi *sfaS* pozitif iken, 57 dirençli izolatın 0 (%0) tanesi *sfaS* pozitifdir ( $p = 0,013$ ). Toplam 43 duyarlı izolatın 7 (%16,3) tanesi *focG* pozitif iken, 57 dirençli izolatın 1 (%1,8) tanesi *focG* pozitifdir ( $p = 0,020$ ). Toplam 43 duyarlı izolatın 14 (%32,6) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 57 dirençli izolatın 7 (%12,3) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir ( $p = 0,027$ ).

**TZP direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** Sadece *papA F10* geninde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Toplam 84 duyarlı izolatın 20 (%23,8) tanesi *papA F10* pozitif iken, 16 dirençli izolatın 9 (%56,3) tanesi *papA F10* pozitifdir ( $p = 0,015$ ).

**Sefuroksim direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 52 duyarlı izolatın 6 (%11,5) tanesi *papA F10* pozitif iken, 48 dirençli izolatın 23 (%47,9) tanesi *papA F10* pozitifdir ( $p = <0,001$ ). Toplam 52 duyarlı izolatın 13 (%25,0) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 48 dirençli izolatın 2 (%4,2) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir ( $p = 0,008$ ). Toplam 52 duyarlı izolatın 17 (%32,7) tanesi



*kpsMTII K1* pozitif iken, 48 dirençli izolata 4 (%8,3) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (p = 0,006).

**Sefiksim direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 58 duyarlı izolata 7 (%12,1) tanesi *papA F10* pozitif iken, 42 dirençli izolata 22 (%52,4) tanesi *papA F10* pozitifdir (p = <0,001). Toplam 58 duyarlı izolata 13 (%22,4) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 42 dirençli izolata 2 (%4,8) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir (p = 0,031). Toplam 58 duyarlı izolata 18 (%31,0) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 42 dirençli izolata 3 (%7,1) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (p = 0,008).

**Sefotaksim direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 56 duyarlı izolata 6 (%10,7) tanesi *papA F10* pozitif iken, 44 dirençli izolata 23 (%52,3) tanesi *papA F10* pozitifdir (p = <0,001). Toplam 56 duyarlı izolata 13 (%23,2) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 44 dirençli izolata 2 (%4,5) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir (p = 0,021). Toplam 56 duyarlı izolata 17 (%30,4) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 44 dirençli izolata 4 (%9,1) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (p = 0,019).

**Seftriakon direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 56 duyarlı izolata 6 (%10,7) tanesi *papA F10* pozitif iken, 44 dirençli izolata 23 (%52,3) tanesi *papA F10* pozitifdir (p = <0,001). Toplam 56 duyarlı izolata 13 (%23,2) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 44 dirençli izolata 2 (%4,5) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir (p = 0,021). Toplam 56 duyarlı izolata 17 (%30,4) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 44 dirençli izolata 4 (%9,1) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (p = 0,019).

**Seftazidim direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 56 duyarlı izolata 7 (%12,5) tanesi *papA F10* pozitif iken, 44 dirençli izolata 22 (%50,0) tanesi *papA F10* pozitifdir (p = <0,001). Toplam 56 duyarlı izolata 13 (%23,2) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 44 dirençli izolata 2 (%4,5) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir (p = 0,021). Toplam 56 duyarlı izolata 18 (%32,1) tanesi

*kpsMTII K1* pozitif iken, 44 dirençli izolatın 3 (%6,8) tanesi *kpsMTII K1* pozitiftir (p = 0,005).

**Sefepim direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *sfa/focDE*, *focG*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 57 duyarlı izolatın 7 (%12,3) tanesi *papA F10* pozitif iken, 43 dirençli izolatın 22 (%51,2) tanesi *papA F10* pozitiftir (p = <0,001). Toplam 57 duyarlı izolatın 14 (%24,6) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 43 dirençli izolatın 1 (%2,3) tanesi *sfa/focDE* pozitiftir (p = 0,005). Toplam 57 duyarlı izolatın 8 (%14,0) tanesi *focG* pozitif iken, 43 dirençli izolatın 0 (%0) tanesi *focG* pozitiftir (p = 0,010). Toplam 57 duyarlı izolatın 17 (%29,8) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 43 dirençli izolatın 4 (%9,3) tanesi *kpsMTII K1* pozitiftir (p = 0,025).

**Gentamisin direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** Yalnızca *kpsMTII K1* geninde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 81 duyarlı izolatın 21 (%25,9) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 19 dirençli izolatın 0 (%0) tanesi *kpsMTII K1* pozitiftir (p = 0,011).

**Ciprofloksasin direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *papEF*, *sfa/focDE*, *focG*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 58 duyarlı izolatın 9 (%15,5) tanesi *papA F10* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 20 (%47,6) tanesi *papA F10* pozitiftir (p = 0,001). Toplam 58 duyarlı izolatın 29 (%50,0) tanesi *papEF* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 11 (%26,2) tanesi *papEF* pozitiftir (p = 0,028). Toplam 58 duyarlı izolatın 15 (%25,9) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 0 (%0) tanesi *sfa/focDE* pozitiftir (p = <0,001). Toplam 58 duyarlı izolatın 8 (%13,8) tanesi *focG* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 0 (%0) tanesi *focG* pozitiftir (p = 0,019). Toplam 58 duyarlı izolatın 18 (%31,0) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 3 (%7,1) tanesi *kpsMTII K1* pozitiftir (p = 0,008).

**Levofloksasin direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *papA F10*, *papEF*, *sfa/focDE*, *focG*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 58 duyarlı izolatın 9 (%15,5) tanesi *papA F10* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 20 (%47,6) tanesi *papA F10* pozitiftir (p = 0,001). Toplam 58 duyarlı izolatın 29 (%50,0) tanesi *papEF* pozitif iken, 42 dirençli izolatın 11 (%26,2) tanesi *papEF* pozitiftir (p = 0,028). Toplam 58 duyarlı izolatın 15 (%25,9) tanesi

*sfa/focDE* pozitif iken, 42 dirençli izolatin 0 (%0) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir (p = <0,001). Toplam 58 duyarlı izolatin 8 (%13,8) tanesi *focG* pozitif iken, 42 dirençli izolatin 0 (%0) tanesi *focG* pozitifdir (p = 0,019). Toplam 58 duyarlı izolatin 18 (%31,0) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 42 dirençli izolatin 3 (%7,1) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (p = 0,008).

**SXT direnci ile virülans genlerinin karşılaştırılması;** *sfa/focDE*, *focG*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Toplam 59 duyarlı izolatin 13 (%22,0) tanesi *sfa/focDE* pozitif iken, 41 dirençli izolatin 2 (%4,9) tanesi *sfa/focDE* pozitifdir (p = 0,038). Toplam 59 duyarlı izolatin 8 (%13,6) tanesi *focG* pozitif iken, 41 dirençli izolatin 0 (%0) tanesi *focG* pozitifdir (p = 0,020). Toplam 59 duyarlı izolatin 42 (%71,2) tanesi *kpsMTII* pozitif iken, 41 dirençli izolatin 19 (%46,3) tanesi *kpsMTII* pozitifdir (p = <0,022). Toplam 59 duyarlı izolatin 18 (%30,5) tanesi *kpsMTII K1* pozitif iken, 41 dirençli izolatin 3 (%7,3) tanesi *kpsMTII K1* pozitifdir (p = 0,011).

Amikasin, imipenem, meropenem, ertapenem, nitrofurantoin, tigesiklin direnci ile virülans genlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Virülans genleri ile antibiyotik dirençlerinin karşılaştırılması ait bulgular Tablo 31’de gösterilmiştir.

**Tablo 31.** Virülans Genleri ile Antibiyotik Dirençlerinin Karşılaştırılması

Antibiyotikler		<i>papA</i>	<b>p</b>	<i>papA F7-2</i>	<b>p</b>	<i>papA F8</i>	<b>p</b>	<i>papA F10</i>	<b>p</b>	<i>papA F16</i>	<b>p</b>	<i>papGII</i>	<b>p</b>	<i>papEF</i>	<b>p</b>	<i>sfa/focDE</i>	<b>p</b>	<i>sfaS</i>	<b>p</b>	<i>focG</i>	<b>p</b>
		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
AM	S n=36	17 (47,2)	0,900	0 (0)	0,535	2 (5,6)	0,127	4 (11,1)	0,006	1 (2,8)	0,360	14 (38,9)	0,292	19 (52,8)	0,081	11 (30,6)	0,003	4 (11,1)	0,055	7 (19,4)	0,003
	R n=64	28 (43,8)		2 (3,1)		0 (0)		25 (39,1)		0 (0)		17 (26,6)		21 (32,8)		4 (6,3)		1 (1,6)			
AMC	S n=43	19 (44,2)	1,000	0 (0)	0,505	2 (4,7)	0,182	5 (11,6)	0,002	1 (2,3)	0,430	15 (34,9)	0,609	22 (51,2)	0,076	12 (27,9)	0,040	5 (11,6)	0,013	7 (16,3)	0,020
	R n=57	26 (45,6)		2 (3,5)		0 (0)		24 (42,1)		0 (0)		16 (28,1)		18 (31,6)		3 (5,3)		0 (0)		1 (1,8)	
TZP	S n=84	36 (42,9)	0,476	2 (2,4)	1,000	2 (2,4)	1,000	20 (23,8)	0,015	1 (1,2)	1,000	29 (34,5)	0,138	37 (44,0)	0,106	14 (16,7)	0,454	5 (6,0)	1,000	7 (8,3)	1,000
	R n=16	9 (56,3)		0 (0)		0 (0)		9 (56,3)		0 (0)		2 (12,5)		3 (18,8)		1 (6,3)		0 (0)		1 (6,3)	
CXA	S n=52	21 (40,4)	0,445	0 (0)	0,440	2 (3,8)	0,496	6 (11,5)	<0,001	1 (1,9)	1,000	17 (32,7)	0,869	24 (46,2)	0,270	13 (25,0)	0,008	5 (9,6)	0,057	7 (13,5)	0,061
	R n=48	24 (50,0)		2 (4,2)		0 (0)		23 (47,9)		0 (0)		14 (29,2)		16 (33,3)		2 (4,2)		0 (0)		1 (2,1)	
CFM	S n=58	22 (37,9)	0,143	0 (0)	0,174	2 (3,4)	0,508	7 (12,1)	<0,001	1 (1,7)	1,000	17 (29,3)	0,833	24 (41,4)	0,901	13 (22,4)	0,031	5 (8,6)	0,072	7 (12,1)	0,134
	R n=42	23 (54,8)		2 (4,8)		0 (0)		22 (52,4)		0 (0)		14 (33,3)		16 (38,1)		2 (4,8)		0 (0)		1 (2,4)	
CTX	S n=56	21 (37,5)	0,134	0 (0)	0,191	2 (3,6)	0,502	6 (10,7)	<0,001	1 (1,8)	1,000	17 (30,4)	1,000	24 (42,9)	0,651	13 (23,2)	0,021	5 (8,9)	0,065	7 (12,5)	0,075
	R n=44	24 (54,5)		2 (4,5)		0 (0)		23 (52,3)		0 (0)		14 (31,8)		16 (36,4)		2 (4,5)		0 (0)		1 (2,3)	
CRO	S n=56	21 (37,5)	0,134	0 (0)	0,191	2 (3,6)	0,502	6 (10,7)	<0,001	1 (1,8)	1,000	17 (30,4)	1,000	24 (42,9)	0,651	13 (23,2)	0,021	5 (8,9)	0,065	7 (12,5)	0,075
	R n=44	24 (54,5)		2 (4,5)		0 (0)		23 (52,3)		0 (0)		14 (31,8)		16 (36,4)		2 (4,5)		0 (0)		1 (2,3)	
CAZ	S n=56	22 (39,3)	0,274	0 (0)	0,191	2 (3,6)	0,502	7 (12,5)	<0,001	1 (1,8)	1,000	17 (30,4)	1,000	24 (42,9)	0,651	13 (23,2)	0,021	5 (8,9)	0,065	7 (12,5)	0,075
	R n=44	23 (52,3)		2 (4,5)		0 (0)		22 (50,0)		0 (0)		14 (31,8)		16 (36,4)		2 (4,5)		0 (0)		1 (2,3)	
FEP	S n=57	22 (38,6)	0,201	0 (0)	0,182	2 (3,5)	0,505	7 (12,3)	<0,001	1 (1,8)	1,000	18 (31,6)	1,000	25 (43,9)	0,483	14 (24,6)	0,005	5 (8,8)	0,068	8 (14,0)	0,010
	R n=43	23 (53,5)		2 (4,7)		0 (0)		22 (51,2)		0 (0)		13 (30,2)		15 (34,9)		1 (2,3)		0 (0)			

**Tablo 31'in Devamı**

IPM	S n=98	45 (45,9)	0,500	2 (2,0)	1,000	2 (2,0)	1,000	29 (29,6)	1,000	1 (1,0)	1,000	31 (31,6)	1,000	40 (40,8)	0,515	15 (15,3)	1,000	5 (5,1)	1,000	8 (8,2)	1,000
	R n=2	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
MEM	S n=98	45 (45,9)	0,500	2 (2,0)	1,000	2 (2,0)	1,000	29 (29,6)	1,000	1 (1,0)	1,000	31 (31,6)	1,000	40 (40,8)	0,515	15 (15,3)	1,000	5 (5,1)	1,000	8 (8,2)	1,000
	R n=2	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
ETP	S n=97	44 (45,4)	1,000	2 (2,1)	1,000	2 (2,1)	1,000	28 (28,9)	1,000	1 (1,0)	1,000	31 (32,0)	0,550	40 (41,2)	0,273	15 (15,5)	1,000	5 (5,2)	1,000	8 (8,2)	1,000
	R n=3	1 (33,3)		0 (0)		0 (0)		1 (33,3)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
CN	S n=81	38 (46,9)	0,591	2 (2,5)	1,000	2 (2,5)	1,000	23 (28,4)	1,000	1 (1,2)	1,000	27 (33,3)	0,444	35 (43,2)	0,275	15 (18,5)	0,068	5 (6,2)	0,580	8 (9,9)	0,347
	R n=19	7 (36,8)		0 (0)		0 (0)		6 (31,6)		0 (0)		4 (21,1)		5 (26,3)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
AK	S n=99	45 (45,5)	1,000	2 (2,0)	1,000	2 (2,0)	1,000	29 (29,3)	1,000	1 (1,0)	1,000	31 (31,3)	1,000	40 (40,4)	1,000	15 (15,2)	1,000	5 (5,1)	1,000	8 (8,1)	1,000
	R n=1	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
CIP	S n=58	25 (43,1)	0,807	2 (3,4)	0,508	2 (3,4)	0,508	9 (15,5)	0,001	1 (1,7)	1,000	20 (34,5)	0,505	29 (50,0)	0,028	15 (25,9)	<0,001	5 (8,6)	0,072	8 (13,8)	0,019
	R n=42	20 (47,6)		0 (0)		0 (0)		20 (47,6)		0 (0)		11 (26,2)		11 (26,2)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
LEV	S n=58	25 (43,1)	0,807	2 (3,4)	0,508	2 (3,4)	0,508	9 (15,5)	0,001	1 (1,7)	1,000	20 (34,5)	0,505	29 (50,0)	0,028	15 (25,9)	<0,001	5 (8,6)	0,072	8 (13,8)	0,019
	R n=42	20 (47,6)		0 (0)		0 (0)		20 (47,6)		0 (0)		11 (26,2)		11 (26,2)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
SXT	S n=59	31 (52,5)	0,106	0 (0)	0,166	2 (3,4)	0,642	17 (28,8)	1,000	1 (1,7)	1,000	20 (33,9)	0,595	26 (44,1)	0,430	13 (22,0)	0,038	4 (6,8)	0,646	8 (13,6)	0,020
	R n=41	14 (34,1)		2 (4,9)		0 (0)		12 (29,3)		0 (0)		11 (26,8)		14 (34,1)		2 (4,9)		1 (2,4)		0 (0)	
F	S n=97	45 (46,4)	0,250	2 (2,1)	1,000	2 (2,1)	1,000	29 (29,9)	0,554	1 (1,0)	1,000	31 (32,0)	0,550	40 (41,2)	0,273	15 (15,5)	1,000	5 (5,2)	1,000	8 (8,2)	1,000
	R n=3	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
TGC	S n=100	45 (45,0)	-	2 (2,0)	-	2 (2,0)	-	29 (29,0)	-	1 (1,0)	-	31 (31,0)	-	40 (40,0)	-	15 (15,0)	-	5 (5,0)	-	8 (8,0)	-
	R n=0	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	

Tablo 31'in Devamı

Antibiyotikler		<i>hlyA</i>	p	<i>hlyD</i>	p	<i>kpsMTII</i>	p	<i>kpsMTII KI</i>	p	<i>ibeA</i>	p	<i>cnfI</i>	p	<i>cdtB</i>	p	<i>cdtI</i>	p	<i>ompT</i>	p
		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
AM	S n=36	13 (36,1)	0,192	13 (36,1)	0,261	25 (69,4)	0,278	13 (36,1)	0,012	3 (8,3)	0,348	11 (30,6)	0,133	0 (0)	1,000	0 (0)	-	27 (75,0)	0,228
	R n=64	14 (21,9)		15 (23,4)		36 (56,3)		8 (12,5)		2 (3,1)		10 (15,6)		1 (1,6)		0 (0)		39 (60,9)	
AMC	S n=43	15 (34,9)	0,189	15 (34,9)	0,268	28 (65,1)	0,599	14 (32,6)	0,027	3 (7,0)	0,649	12 (27,9)	0,221	0 (0)	1,000	0 (0)	-	31 (72,1)	0,366
	R n=57	12 (21,1)		13 (22,8)		33 (57,9)		7 (12,3)		2 (3,5)		9 (15,8)		1 (1,8)		0 (0)		35 (61,4)	
TZP	S n=84	25 (29,8)	0,223	26 (31,0)	0,223	51 (60,7)	1,000	20 (23,8)	0,181	5 (6,0)	1,000	19 (22,6)	0,511	1 (1,2)	1,000	0 (0)	-	55 (65,5)	1,000
	R n=16	2 (12,5)		2 (12,5)		10 (62,5)		1 (6,3)		0 (0)		2 (12,5)		0 (0)		0 (0)		11 (68,8)	
CXA	S n=52	16 (30,8)	0,510	16 (30,8)	0,675	31 (59,6)	0,928	17 (32,7)	0,006	3 (5,8)	1,000	12 (2,1)	0,776	0 (0)	0,480	0 (0)	-	37 (71,2)	0,357
	R n=48	11 (22,9)		12 (25,0)		30 (62,5)		4 (8,3)		2 (4,2)		9 (18,8)		1 (2,1)		0 (0)		29 (60,4)	
CFM	S n=58	16 (27,6)	1,000	16 (27,6)	1,000	34 (58,6)	0,715	18 (31,0)	0,008	3 (5,2)	1,000	12 (20,7)	1,000	0 (0)	0,420	0 (0)	-	40 (69,0)	0,602
	R n=42	11 (26,2)		12 (28,6)		27 (64,3)		3 (7,1)		2 (4,8)		9 (21,4)		1 (2,4)		0 (0)		26 (61,9)	
CTX	S n=56	16 (28,6)	0,863	16 (28,6)	1,000	32 (57,1)	0,493	17 (30,4)	0,019	3 (5,4)	1,000	12 (21,4)	1,000	0 (0)	0,440	0 (0)	-	38 (67,9)	0,818
	R n=44	11 (25,0)		12 (27,3)		29 (65,9)		4 (9,1)		2 (4,5)		9 (20,5)		1 (2,3)		0 (0)		28 (63,6)	
CRO	S n=56	16 (28,6)	0,863	16 (28,6)	1,000	32 (57,1)	0,493	17 (30,4)	0,019	3 (5,4)	1,000	12 (21,4)	1,000	0 (0)	0,440	0 (0)	-	38 (67,9)	0,818
	R n=44	11 (25,0)		12 (27,3)		29 (65,9)		4 (9,1)		2 (4,5)		9 (20,5)		1 (2,3)		0 (0)		28 (63,6)	
CAZ	S n=56	16 (28,6)	0,863	16 (28,6)	1,000	33 (58,9)	0,785	18 (32,1)	0,005	3 (5,4)	1,000	12 (21,4)	1,000	0 (0)	0,440	0 (0)	-	39 (69,6)	0,513
	R n=44	11 (25,0)		12 (27,3)		28 (63,6)		3 (6,8)		2 (4,5)		9 (20,5)		1 (2,3)		0 (0)		27 (61,4)	
FEP	S n=57	17 (29,8)	0,614	17 (29,8)	0,808	33 (57,9)	0,599	17 (29,8)	0,025	3 (5,3)	1,000	13 (22,8)	0,793	0 (0)	0,887	0 (0)	-	39 (68,4)	0,707
	R n=43	10 (23,3)		11 (25,6)		28 (65,1)		4 (9,3)		2 (4,7)		8 (18,6)		1 (2,3)		0 (0)		27 (62,8)	
IPM	S n=98	27 (27,6)	1,000	28 (28,6)	1,000	61 (62,2)	0,150	21 (21,4)	1,000	5 (5,1)	1,000	21 (21,4)	1,000	1 (1,0)	1,000	0 (0)	-	65 (66,3)	1,000
	R n=2	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		1 (50,0)	
MEM	S n=98	27 (27,6)	1,000	28 (28,6)	1,000	61 (62,2)	0,150	21 (21,4)	1,000	5 (5,1)	1,000	21 (21,4)	1,000	1 (1,0)	1,000	0 (0)	-	65 (66,3)	1,000
	R n=2	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		1 (50,0)	

**Tablo 31'in Devami**

<b>ETP</b>	<b>S n=97</b>	27 (27,8)	0,561	28 (28,9)	0,557	60 (61,9)	0,559	20 (20,6)	0,511	5 (5,2)	1,000	21 (21,6)	1,000	1 (1,0)	1,000	0 (0)	-	64 (66,0)	1,000
	<b>R n=3</b>	0 (0)		0 (0)		1 (33,3)		1 (33,3)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		2 (66,7)	
<b>CN</b>	<b>S n=81</b>	24 (29,6)	0,349	24 (29,6)	0,642	52 (64,2)	0,275	21 (25,9)	0,011	5 (6,2)	0,580	17 (21,0)	1,000	0 (0)	0,190	0 (0)	-	57 (70,4)	0,102
	<b>R n=19</b>	3 (15,8)		4 (21,1)		9 (47,4)		0 (0)		0 (0)		4 (21,1)		1 (5,3)		0 (0)		9 (47,4)	
<b>AK</b>	<b>S n=99</b>	27 (27,3)	1,000	28 (28,3)	1,000	61 (61,6)	0,390	21 (21,2)	1,000	5 (5,1)	1,000	21 (21,2)	1,000	1 (1,0)	1,000	0 (0)	-	66 (66,7)	0,340
	<b>R n=1</b>	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
<b>CIP</b>	<b>S n=58</b>	19 (32,8)	0,195	19 (32,8)	0,308	36 (62,1)	0,960	18 (31,0)	0,008	4 (6,9)	0,395	13 (22,4)	0,874	1 (1,7)	1,000	0 (0)	-	43 (74,1)	0,071
	<b>R n=42</b>	8 (19,0)		9 (21,4)		25 (59,5)		3 (7,1)		1 (2,4)		8 (19,0)		0 (0)		0 (0)		23 (54,8)	
<b>LEV</b>	<b>S n=58</b>	19 (32,8)	0,195	19 (32,8)	0,308	36 (62,1)	0,960	18 (31,0)	0,008	4 (6,9)	0,577	13 (22,4)	0,874	1 (1,7)	1,000	0 (0)	-	43 (74,1)	0,071
	<b>R n=42</b>	8 (19,0)		9 (21,4)		25 (59,5)		3 (7,1)		1 (2,4)		8 (19,0)		0 (0)		0 (0)		23 (54,8)	
<b>SXT</b>	<b>S n=59</b>	17 (28,8)	0,794	17 (28,8)	1,000	42 (71,2)	0,022	18 (30,5)	0,011	4 (6,8)	0,646	15 (25,4)	0,292	0 (0)	0,410	0 (0)	-	44 (74,6)	0,050
	<b>R n=41</b>	10 (24,4)		11 (26,8)		19 (46,3)		3 (7,3)		1 (2,4)		6 (14,6)		1 (2,4)		0 (0)		22 (53,7)	
<b>F</b>	<b>S n=97</b>	27 (27,8)	0,561	28 (28,9)	0,557	60 (61,9)	0,559	21 (21,6)	1,000	5 (5,2)	1,000	21 (21,6)	1,000	1 (1,0)	1,000	0 (0)	-	65 (67,0)	0,266
	<b>R n=3</b>	0 (0)		0 (0)		1 (33,3)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		1 (33,3)	
<b>TGC</b>	<b>S n=100</b>	27 (27,0)	-	28 (28,0)	-	61 (61,0)	-	21 (21,0)	-	5 (5,0)	-	21 (21,0)	-	1 (1,0)	-	0 (0)	-	66 (66,0)	-
	<b>R n=0</b>	-		-		-		-		-		-		-		-		-	

#### 4.7.6. Virülans Genleri ile GSBL Varlığının Karşılaştırılması

*papA F10*, *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmiştir.

*papA F10* geni anlamlı bir şekilde GSBL pozitif izolatlarda GSBL negatif izolatlardan daha sık tespit edilmiştir ( $p = <0,001$ ).

*sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genleri ise anlamlı bir şekilde GSBL negatif izolatlarda GSBL pozitif izolatlardan daha sık tespit edilmiştir ( $p = 0,021$ ;  $p = 0,019$ ).

Elde edilen veriler Tablo 32'de gösterilmiştir.

**Tablo 32.** Virülans Genleri ile GSBL Varlığının Karşılaştırılması

	GSBL - n=56	GSBL + n=44	Toplam n=100	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>papA</i>	21 (37,5)	24 (54,5)	45 (45)	0,134
<i>papA F7-2</i>	0 (0)	2 (4,5)	2 (2,0)	0,191
<i>papA F8</i>	2 (3,6)	0 (0)	2 (2,0)	0,502
<i>papA F10</i>	6 (10,7)	23 (52,3)	29 (29,0)	<0,001
<i>papA F16</i>	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,0)	1,000
<i>papGII</i>	17 (30,4)	14 (31,8)	31 (31,0)	1,000
<i>papEF</i>	24 (42,9)	16 (36,4)	40 (40,0)	0,651
<i>sfa/focDE</i>	13 (23,2)	2 (4,5)	15 (15,0)	0,021
<i>sfaS</i>	5 (8,9)	0 (0)	5 (5,0)	0,065
<i>focG</i>	7 (12,5)	1 (2,3)	8 (8,0)	0,075
<i>hlyA</i>	16 (28,6)	11 (25,0)	27 (27,0)	0,863
<i>hlyD</i>	16 (28,6)	12 (27,3)	28 (28,0)	1,000
<i>kpsMTII</i>	32 (57,1)	29 (65,9)	61 (61,0)	0,493
<i>kpsMTII K1</i>	17 (30,4)	4 (9,1)	21 (21,0)	0,019
<i>ibeA</i>	3 (5,4)	2 (4,5)	5 (5,0)	1,000
<i>cnfI</i>	12 (21,4)	9 (20,5)	21 (21,0)	1,000
<i>cdtB</i>	0 (0)	1 (2,3)	1 (1,0)	0,440
<i>cdtI</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<i>ompT</i>	39 (69,6)	27 (61,4)	66 (66,0)	0,513



#### **4.8. Filogenetik Gruplar ile Antibiyotik Dirençleri ve GSBL Varlığının Karşılaştırılması**

Filogenetik gruplar ile antibiyotik dirençleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Filogenetik gruplar ile GSBL varlığı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Elde edilen bulgular, Tablo 33'de gösterilmiştir.



**Tablo 33.** Filogenetik Gruplar ile Antibiyotik Dirençleri ve GSBL Varlığının Karşılaştırılması

Antibiyotikler		A n = 24	B1, B2, D n = 76	p	B1 n = 4	A, B2, D n = 96	p	B2 n = 43	A, B1, D n = 57	p	D n = 29	A, B1, B2 n = 71	p
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Ampisilin	S n=36	9 (25,0)	27 (75,0)	1,000	2 (5,6)	34 (94,4)	0,617	16 (44,4)	20 (55,6)	0,993	9 (25,0)	27 (75,0)	0,666
	R n=64	15 (23,4)	49 (76,6)		2 (3,1)	62 (96,9)		27 (42,2)	37 (57,8)		20 (31,3)	44 (68,8)	
AMC	S n=43	10 (23,3)	33 (76,7)	1,000	2 (4,7)	41 (95,3)	1,000	17 (39,5)	26 (60,5)	0,686	14 (32,6)	29 (67,4)	0,647
	R n=57	14 (24,6)	43 (75,4)		2 (3,5)	55 (96,5)		26 (45,6)	31 (54,4)		15 (26,3)	42 (73,7)	
TZP	S n=84	19 (22,6)	65 (77,4)	0,525	4 (4,8)	80 (95,2)	1,000	34 (40,5)	50 (59,5)	0,372	27 (32,1)	57 (67,9)	0,141
	R n=16	5 (31,3)	11 (68,8)		0 (0)	16 (100,0)		9 (56,3)	7 (43,8)		2 (12,5)	14 (87,5)	
Sefuroksim	S n=52	12 (23,1)	40 (76,9)	1,000	2 (3,8)	50 (96,2)	1,000	20 (38,5)	32 (61,5)	0,452	18 (34,6)	34 (65,4)	0,286
	R n=48	12 (25,0)	36 (75,0)		2 (4,2)	46 (95,8)		23 (47,9)	25 (52,1)		11 (22,9)	37 (77,1)	
Sefiksım	S n=58	14 (24,1)	44 (75,9)	1,000	2 (3,4)	56 (96,6)	1,000	22 (37,9)	36 (62,1)	0,318	20 (34,5)	38 (65,5)	0,231
	R n=42	10 (23,8)	32 (76,2)		2 (4,8)	40 (95,2)		21 (50,0)	21 (50,0)		9 (21,4)	33 (78,6)	
Sefotaksim	S n=56	14 (25,0)	42 (75,0)	0,977	2 (3,6)	54 (96,4)	1,000	20 (35,7)	36 (64,3)	0,145	20 (35,7)	36 (64,3)	0,148
	R n=44	10 (22,7)	34 (77,3)		2 (4,5)	42 (95,5)		23 (52,3)	21 (47,7)		9 (20,5)	35 (79,5)	
Seftriakson	S n=56	14 (25,0)	42 (75,0)	0,977	2 (3,6)	54 (96,4)	1,000	20 (35,7)	36 (64,3)	0,145	20 (35,7)	36 (64,3)	0,148
	R n=44	10 (22,7)	34 (77,3)		2 (4,5)	42 (95,5)		23 (52,3)	21 (47,7)		9 (20,5)	35 (79,5)	
Seftazidim	S n=56	13 (23,2)	43 (76,8)	1,000	2 (3,6)	54 (96,4)	1,000	21 (37,5)	35 (62,5)	0,294	20 (35,7)	36 (64,3)	0,148
	R n=44	11 (25,0)	33 (75,0)		2 (4,5)	42 (95,5)		22 (50,0)	22 (50,0)		9 (20,5)	35 (79,5)	
Sefepim	S n=57	14 (24,6)	43 (75,4)	1,000	2 (3,5)	55 (96,5)	1,000	21 (36,8)	36 (63,2)	0,219	20 (35,1)	37 (64,9)	0,186
	R n=43	10 (23,3)	33 (76,7)		2 (4,7)	41 (95,3)		22 (51,2)	21 (48,8)		9 (20,9)	34 (79,1)	
İmipenem	S n=98	22 (22,4)	76 (77,6)	0,056	4 (4,1)	94 (95,9)	1,000	43 (43,9)	55 (56,1)	0,505	29 (29,6)	69 (70,4)	1,000
	R n=2	2 (100,0)	0 (0)		0 (0)	2 (100,0)		0 (0)	2 (100,0)		0 (0)	2 (100,0)	

Tablo 33'nin Devamı

<b>Meropenem</b>	<b>S n=98</b>	22 (22,4)	76 (77,6)	0,056	4 (4,1)	94 (95,9)	1,000	43 (43,9)	55 (56,1)	0,505	29 (29,6)	69 (70,4)	1,000
	<b>R n=2</b>	2 (100,0)	0 (0)		0 (0)	2 (100,0)		0 (0)	2 (100,0)		0 (0)	2 (100,0)	
<b>Ertapenem</b>	<b>S n=97</b>	22 (22,7)	75 (77,3)	0,142	4 (4,1)	93 (95,9)	1,000	42 (43,3)	55 (56,7)	1,000	29 (29,9)	68 (70,1)	0,554
	<b>R n=3</b>	2 (66,7)	1 (33,3)		0 (0)	3 (100,0)		1 (33,3)	2 (66,7)		0 (0)	3 (100,0)	
<b>Gentamisin</b>	<b>S n=81</b>	16 (19,8)	65 (80,2)	0,069	3 (3,7)	78 (96,3)	0,576	36 (44,4)	45 (55,6)	0,730	26 (32,1)	55 (67,9)	0,260
	<b>R n=19</b>	8 (42,1)	11 (57,9)		1 (5,3)	18 (94,7)		7 (36,8)	12 (63,2)		3 (15,8)	16 (84,2)	
<b>Amikasin</b>	<b>S n=99</b>	23 (23,2)	76 (76,8)	0,240	4 (4,0)	95 (96,0)	1,000	43 (43,4)	56 (56,6)	1,000	29 (29,3)	70 (70,7)	1,000
	<b>R n=1</b>	1 (100,0)	0 (0)		0 (0)	1 (100,0)		0 (0)	1 (100,0)		0 (0)	1 (100,0)	
<b>Ciprofloksasin</b>	<b>S n=58</b>	12 (20,7)	46 (79,3)	0,501	4 (6,9)	54 (93,1)	0,137	22 (37,9)	36 (62,1)	0,318	20 (34,5)	38 (65,5)	0,231
	<b>R n=42</b>	12 (28,6)	30 (71,4)		0 (0)	42 (100,0)		21 (50,0)	21 (50,0)		9 (21,4)	33 (78,6)	
<b>Levofloksasin</b>	<b>S n=58</b>	12 (20,7)	46 (79,3)	0,501	4 (6,9)	54 (93,1)	0,137	22 (37,9)	36 (62,1)	0,318	20 (34,5)	38 (65,5)	0,231
	<b>R n=42</b>	12 (28,6)	30 (71,4)		0 (0)	42 (100,0)		21 (50,0)	21 (50,0)		9 (21,4)	33 (78,6)	
<b>SXT</b>	<b>S n=59</b>	13 (22,0)	46 (78,0)	0,753	2 (3,4)	57 (96,6)	1,000	30 (50,8)	29 (49,2)	0,090	14 (23,7)	45 (76,3)	0,242
	<b>R n=41</b>	11 (26,8)	30 (73,2)		2 (4,9)	39 (95,1)		13 (31,7)	28 (68,3)		15 (36,6)	26 (63,4)	
<b>Nitrofurantoin</b>	<b>S n=97</b>	22 (22,7)	75 (77,3)	0,142	3 (3,1)	94 (96,9)	0,116	43 (44,3)	54 (55,7)	0,257	29 (29,9)	68 (70,1)	0,554
	<b>R n=3</b>	2 (66,7)	1 (33,3)		1 (33,3)	2 (66,7)		0 (0)	3 (100,0)		0 (0)	3 (100,0)	
<b>Tigesiklin</b>	<b>S n=100</b>	24 (24,0)	76 (76,0)	-	4 (4,0)	96 (96,0)	-	43 (43,0)	57 (57,0)	-	29 (29,0)	71 (71,0)	-
	<b>R n=0</b>	-	-		-	-		-	-		-	-	
<b>GSBL</b>	<b>+ n=44</b>	10 (22,7)	34 (77,3)	0,977	2 (4,5)	42 (95,5)	1,000	23 (52,3)	57 (47,7)	0,145	9 (20,5)	35 (79,5)	0,148
	<b>- n=56</b>	14 (25,0)	42 (75,0)		2 (3,6)	54 (96,4)		20 (35,7)	36 (64,3)		20 (35,7)	36 (64,3)	

## 5. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkeni olan *E. coli* aynı zamanda sepsise neden olan enfeksiyon etkenleri arasında en sık görülenlerden biridir (1, 2, 87). *E. coli* septisemisi sindirim sistemi perforasyonu, apandisit veya cerrahi girişimler sonrası gelişebileceği gibi bakterinin kana yayılımı üriner sistem enfeksiyonları sırasında da olabilir (1).

*E. coli*'nin bir sistem veya doku için patojenitesini belirleyen unsur spesifik virülans faktörleridir. Adezinler, toksinler, sideroforlar, kapsül, hareketlilik, serum direnci ve biyofilm oluşturabilme yeteneği *E. coli*'nin virülans faktörleridir ve bu faktörler bir çok farklı virülans geninde kodlanmıştır. (1, 2, 13, 88-91).

*E. coli*'nin en önemli virülans faktörlerinden biri olan P fimbria bir operonda düzenlenmiş 11 genden oluşan bir pap gen kümesi tarafından kodlanır. *papA*, *papH*, *papE*, *papF*, *papG* ve *papK* genleri P fimbrianın 6 farklı subünitesini kodlarlar ve *papA* bu genler içinde fimbrianın majör şaftını kodlayan gendir. Ørskov sınıflandırma sistemine göre *papA* geninin 11 farklı serolojik varyantı vardır ve bunlar *F7-1*, *F7-2*, *F8*, *F9*, *F10*, *F11*, *F12*, *F13*, *F14*, *F15*, *F16*'dır. Daha sonra Johnson ve arkadaşları *F48*, *F536* isimli iki tane daha *papA* varyantı tanımlamışlardır (17-19, 22, 92, 93).

P fimbrianın *E.coli*'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem kökenli bakteriyemi ve diğer kaynak kökenli bakteriyemiler ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlardan biri Otto ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak tespit edildiği 25 bakteriyemik ve 67 nonbakteriyemik pyelonefritli bayan hastada yaptığı bir çalışmadır. Bu çalışmada nonbakteriyemik pyelonefrite sebep olan izolatların %71'inde, bakteriyemik pyelonefrite sebep olan izolatların ise %100'ünde P fimbria varlığı saptanmış ve bu aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (4).

Johnson ve arkadaşlarının üriner ve pulmoner kökenli bakteriyemiye neden olan 97 *E. coli* izolatı ile kökeni bilinmeyen bakteriyemiye neden olan 85 *E. coli* izolatı üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada *papA* geni ve bazı *papA* allelleri (*F7-1*, *F7-2*, *F8*, *F9*, *F10*, *F11*, *F12*, *F13*, *F14*; *F15*, *F16* ve *F48*) araştırılmıştır ve *papA* (<0,001) geni ile *papA* *allele* *F7-2* (0,010) ve *papA* *allele* *F16* (0,004) genlerinin üriner

ve pulmoner kökenli bakteriyemiye neden olan izolatlarda diğer sistem kökenli bakteriyemilere neden olan izolatlara oranla anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır. *papA* *allel F8* ise diğer sistem kökenli bakteriyemilere neden olan suşlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görülmüştür ( $p = 0,004$ ) (94).

Sannes ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada bu sefer *E. coli* kökenli bakteriyemili bir grup ile sağlıklı kişilerden alınan fekal kökenli kontrol gruplarında *papA* geni ve *papA*'nın 5 alleli (*F7-2*, *F10*, *F11*, *F13* ve *F14*) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yine *papA* geni anlamlı bir şekilde bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında daha fazla tespit edilmiştir ( $p = <0,001$ ). *papA* allellerinden sadece *papA* *allel F10*'da anlamlı bir fark bulunmuştur. *papA* *allel F10* geni fekal kökenli *E. coli* izolatlarında %8 oranında gözlenirken, bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %32 oranında tespit edilmiştir ( $p = 0,001$ ) (95).

Biz de çalışmamızda *papA*, *papA* *allel F7-2*, *papA* *allel F8*, *papA* *allel F10* ve *papA* *allel F16* gen varlığı açısından NBÜSE ile BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatları arasında fark olup olmadığını araştırdık ve *papA* geninin anlamlı bir şekilde BÜSE'ye (%58) neden olan *E. coli* izolatlarında NBÜSE'ye (%32) neden olan *E. coli* izolatlarından daha fazla görüldüğünü saptadık ( $p = 0,016$ ). Fakat her iki grup arasında *papA* *allel F7-2*, *papA* *allel F8*, *papA* *allel F10* ve *papA* *allel F16* genleri açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Bu dört allel içerisinde sadece *papA* *allel F10* geni için anlamlıya yakın bir sonuç elde edildi ( $p = 0,078$ ). *papA* *allel F10* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %20,0 oranında pozitif bulunurken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında ise %38,0 oranında pozitif olarak tespit edildi. Tüm bu sonuçlar ışığında *papA* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağladığı düşünülürken, *papA* *allel F7-2*, *papA* *allel F8*, *papA* *allel F10* ve *papA* *allel F16* genlerinin bu tabloya herhangi bir katkısının olmadığı düşünülmektedir.

*papEF* minör tip pilileri kodlayan bir gen dir ve bu gen aynı zamanda *papG*'yi *papA*'ya bağlar (22).

*papEF* geni için de çeşitli çalışmalar yapılmış ve idrar yolu enfeksiyonu ve bakteriyemi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan birinde Kudinha ve arkadaşları sistite neden olan 153, pyelonefrite neden olan 101 *E.*

*coli* izolatu ile kontrol amaçlı 135 fekal *E.coli* izolatında *papEF* geni varlığını incelemişler ve fekal izolatlarda %35 olan *papEF* varlığının, sistite neden olan izolatlarda %63, pyelonefrite neden olan izolatlarda ise %87 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada fekal izolatlar ile hastalık etkeni olan izolatlar arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (96).

Yine yakın bir tarihte Safi ve arkadaşları üriner sistem enfeksiyonuna neden olan 61 *E. coli* izolatu ile 122 fekal kontrol izolatındaki *papEF* geninin varlığını karşılaştırmışlar ve fekal izolatlarda %6 oranında olan *papEF* varlığının üriner sistem enfeksiyonuna neden olan izolatlarda %28 olduğunu tespit etmişlerdir ( $p = < 0,001$ ) (97).

*papEF* geninin bakteriyemi ile olan ilişkisinin incelendiği çalışmalardan birinde Sannes ve arkadaşları bakteriyemiye neden olan 63 *E. coli* izolatu ile 71 fekal kontrol *E. coli* izolatını karşılaştırmışlar ve *papEF* genini fekal kökenli *E. coli* izolatlarında %23 oranında tespit ederlerken, bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında bu oranın %65 olduğunu gözlemlemişlerdir ( $p = < 0,001$ ) (95).

Yine başka bir çalışmada *E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolatta *papEF* geni varlığı araştırılmış ve izolatların %77'sinde bu gen pozitif bulunmuştur (50).

Bu çalışmalardaki değerler arasındaki fark dikkatimizi çekti ve biz de *papEF* genini çalışmamızda inceledik ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark ile karşılaştık. Çalışmamızda *papEF* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %24 oranında pozitif bulunurken, BÜSE'ye neden olan izolatlarda %56 oranında tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,002$ ). Bu sonuçlar doğrultusunda *papEF* geninin üriner kökenli bakteriyemi gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Pyelonefrit ilişkili *papG* varyantı olan *papGII* geninin yapılan çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonuna neden olan izolatlarda fekal kontrol izolatlarından daha fazla pozitif bulunduğu tespit edilmiştir. Safi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonuna neden olan *E. coli* izolatlarında *papGII* geni %25 oranında tespit edilirken, Kudinha ve arkadaşlarının çalışmasında sistite neden olan *E. coli* izolatlarında *papGII* geni varlığı %30 olarak tespit edilmiştir. Her iki

çalışmada da bu sonuçlar ile fekal kontrol izolatları arasında anlamlı farklar bulunmuştur ( $<0,001$ ;  $<0,001$ ) (22, 96, 97).

*papGII* geninin bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarındaki varlığını araştıran çalışmaların birinde Sannes ve arkadaşları *papGII* geni varlığını bakteriyemi yapan izolatlarda %48 olarak bulurken fekal kontrol izolatlarında bu oranı %18 olarak bulmuşlar ve aradaki farkın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir ( $<0,001$ ) (95). Johnson ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada *E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 *E. coli* izolatının %71'inde *papGII* geninin var olduğunu tespit etmişlerdir (50).

Literatürü taradığımızda NBÜSE ve BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarındaki *papGII* geni varlığı hakkındaki araştırmaların sonuçlarında çelişkiler olduğunu farkettilik.

Bonacorsi ve arkadaşlarının *E. coli*'nin neden olduğu 32 bakteriyemik ve 51 nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonlu erkek infannda yaptıkları bir çalışmada *papGII* pozitif izolatlar sırasıyla %72 ve %65 oranında tespit edilmiş ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.49$ ) (6).

Yine Moreno ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak izole edildiği 50 nonbakteriyemik pyelonefritli, 50 üriner kökenli bakteriyemili ve 50 üriner sistem dışı kökenli bakteriyemili 3 hasta grubu üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada *papGII* geni nonbakteriyemik pyelonefrite neden olan izolatların %58'inde pozitif bulunurken üriner kökenli bakteriyemiye neden olan izolatların %66'sında üriner sistem dışı kökenli bakteriyemiye neden olan izolatların ise %24'ünde pozitif bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda nonbakteriyemik pyelonefrite ve üriner kökenli bakteriyemiye neden olan izolatlar arasında *papGII* geni varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (7).

Otto ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan 49 izolatın %37'sinde *papGII* geni saptanırken, bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan 24 izolatın %63'ünde bu gene rastlanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,048$ ) (98).

Bizim çalışmamızda ise *papGII* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %18 oranında tespit edilirken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında ise %44 oranında gözlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p =$

0,009). *E. coli* virülans genlerinin bakteriyemiye katkısının araştırıldığı bu çalışma sonuçları doğrultusunda *papGII* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir.

*sfaS* geni fimbrial bir adezin olan S fimbriayı kodlar. Yapılan çalışmalar bu fimbrial adezinin menenjit, septisemi ve sıklıkla ağır üst üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunduğunu göstermektedir (3, 22, 28).

Kudinha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *sfaS* geni sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının %26'sında, pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının %23'ünde, kontrol fekal *E. coli* izolatlarının ise %7'sinde pozitif bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda *sfaS* geni hem sistit hem de pyelonefrite neden olan *E. coli* izolatlarında kontrol fekal *E. coli* izolatlarından anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir (<0,001) (96).

Sannes ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada *sfaS* geninin *E. coli* kaynaklı bakteriyemi patogenezindeki rolü araştırılmıştır. *sfaS* geni bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %13 oranında gözlenirken, sağlıklı kişilerden alınan fekal kökenli *E. coli* izolatlarında %7 oranında tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (95).

*E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolat üzerinde yapılan bir çalışmada *sfaS* geni izolatların %4'ünde pozitif bulunmuştur (50).

Bizim çalışmamızda *sfaS* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %6 oranında gözlenirken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %4 oranında tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 1,000$ ). Bu sonuçlar doğrultusunda *sfaS* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

*focG* geni adezyon, kolonizasyon ve biyofilm oluşumunda rolü olduğu gösterilen F1C fimbriayı kodlamaktadır. F1C fimbria tüm üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (3, 22, 27).

Kudinha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *focG* geni sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının %58'inde, pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının %56'sında, kontrol fekal *E. coli* izolatlarının ise %4'ünde pozitif bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda *focG* geni hem sistit hem de pyelonefrite neden olan *E. coli*



izolatlarında kontrol fekal *E. coli* izolatlarından anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir (<0,001) (96).

Sannes ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada *focG* geninin *E. coli* kaynaklı bakteriyemi patogenezindeki rolü araştırılmıştır. *focG* geni bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %21 oranında gözlenirken, fekal izolatlarda %6 oranında tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0,020) (95).

*E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolat üzerinde yapılan bir çalışmada *focG* geni izolatların %19'unda pozitif bulunmuştur (50). Yine üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile yapılan başka bir çalışmada *focG* geni izolatların %22'sinde saptanmıştır (75).

Bizim çalışmamızda *focG* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %6 oranında gözlenirken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %10 oranında tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,715). Bu sonuçlar doğrultusunda *focG* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

*sfa/focDE* *sfa* ve *foc* operonlarının merkezi bölgesidir (central region) (22).

Johnson ve arkadaşlarının *E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 *E. coli* izolatı üzerinde yaptıkları çalışmada *sfa/focDE* geni izolatların %25'inde tespit edilmiştir (50).

Başka bir çalışmada Rasmussen ve arkadaşları bu sefer üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile çalışmış ve bu izolatların %34'ünde *sfa/focDE* genine rastlamışlardır (75).

Bonacorsi ve arkadaşlarının *E. coli*'nin neden olduğu bakteriyemik ve non-bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonlu erkek infantlarda yaptıkları çalışmada *sfa/focDE* geni pozitif izolatlar sırasıyla %37 ve %35 oranında tespit edilmiş ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0.83) (6).

Oysa bu çalışmadan yalnızca bir yıl önce Moreno ve arkadaşları nonbakteriyemik pyelonefrite ve üriner kökenli bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmişlerdir. Bu çalışmada nonbakteriyemik pyelonefrite neden olan izolatların %28'inde *sfa/focDE* genine

rastlanırken, üriner kökenli bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarının %56'sında bu gen pozitif bulunmuştur ( $p = 0,018$ ) (7).

Bu çelişkili sonuçlar ışığında *sfa/focDE* geninin varlığını incelediğimiz çalışmamızda NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının %14'ünde bu gene rastlarken, BÜSE'ye neden olan izolatların ise %16'sında *sfa/focDE* genini pozitif olarak tespit ettik. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 1,000$ ). *E. coli* virülans genlerinin bakteriyemiye katkısının araştırıldığı bu çalışma sonuçları doğrultusunda *sfa/focDE* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

Hemolizin sentezi ve sekresyonunda görevli olan *hlyA* ve *hlyD* genlerinin *E. coli*'nin etken olduğu idrar yolu enfeksiyonu ve bakteriyemi patogenezindeki rolleri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Kudinha ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *hlyA* geni sağlıklı insanlardan alınan fekal örneklerden izole edilen 135 *E. coli* izolatının sadece %19'unda tespit edilirken, sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının %74'ünde, pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının ise %76'sında pozitif bulunmuştur. Fekal izolatlar ile sistit ve pyelonefrite neden olan izolatlar arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p = <0,001$ ,  $p = <0,001$ ) (96).

Başka bir çalışmada *E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolatta *hlyA* geni varlığı araştırılmış ve izolatların %41'inde bu gen pozitif bulunmuştur (50).

Moreno ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak izole edildiği 50 nonbakteriyemik pyelonefritli, 50 üriner kökenli bakteriyemili ve 50 üriner sistem dışı kökenli bakteriyemili 3 hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada *hlyA* pozitif izolatlar sırasıyla %30, %52 ve %38 oranında tespit edilmiştir. Her ne kadar üriner kökenli bakteriyemili hasta grubunda *hlyA* gen varlığı nonbakteriyemik pyelonefritli izolatlardan fazla gözüксе de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (7).

Üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile yapılan başka bir çalışmada bu sefer *hlyD* geni varlığı araştırılmış ve bu çalışma sonunda izolatların %34'ünde *hlyD* geni saptanmıştır (75).

Yine Sannes ve arkadaşlarının çalışmasında *hlyD* geni bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %44 oranında pozitif bulunurken, sağlıklı kişilerden alınan

fekal kökenli *E. coli* izolatlarında %14 oranında tespit edilmiştir. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = <0,001$ ) (95).

Biz çalışmamızda hem *hlyA* hem de *hlyD* gen varlığını inceledik. *hlyA* ve *hlyD* genleri NBÜSE'ye neden olan izolatlarda sırasıyla %14 ve % 14 oranında, BÜSE'ye neden olan izolatlarda sırasıyla %40 ve %42 oranında tespit edildi ve her iki genin de anlamlı bir şekilde BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında daha fazla görüldüğü saptandı (sırasıyla  $p = 0,007$ ;  $p = 0,004$ ). Çalışmamız ile diğer çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında çalışmamızda tespit edilen BÜSE'ye neden olan izolatların *hlyA* ve *hlyD* gen oranlarının diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğunu görmemize rağmen, NBÜSE'ye neden olan izolatlar ile bu uyumu göremiyoruz. Sistit ve pyelonefritte %74-76 oranında görülen *hlyA* gen varlığının bizim çalışmamızda %14 gibi düşük seviyelere indiğini görmekteyiz. Bu düşüş de NBÜSE ile BÜSE arasında anlamlı bir fark oluşmasına neden olmaktadır.

*kpsMTII K1* geni sadece K1 kapsüler polisakkaridinin sentezinde görev alırken, *kpsMTII* geni ise grup II (K1, K5 ve K12) kapsüler polisakkarid sentezinde görev almaktadır (22).

*kpsMTII* ve *kpsMTII K1* kapsül genleri için de çeşitli çalışmalar yapılmış ve *kpsMTII* geninin idrar yolu enfeksiyonu ve bakteriyemi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar tespit edilirken, *kpsMTII K1* için yeterli kanıtlara ulaşılamamıştır.

Kudinha ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *kpsMTII* geni sağlıklı insanlardan alınan fekal örneklerden izole edilen 135 *E. coli* izolatının sadece %18'inde tespit edilirken, sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının %66'sında ve pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının ise %76'sında pozitif bulunmuştur. Fekal izolatlar ile sistit ve pyelonefrite neden olan izolatlar arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p = <0,001$ ,  $p = <0,001$ ) (96).

Sannes ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada *kpsMTII* geni bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %79 oranında gözlenirken, sağlıklı kişilerden alınan fekal örneklerden üretilen *E. coli* izolatlarında %48 oranında tespit edilmiştir ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = <0,001$ ). Yine bu çalışmada *kpsMTII K1* geni bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %25 oranında gözlenirken, fekal *E. coli* izolatlarında da %25 oranında tespit edilmiş ve arada bir fark olmadığı tespit edilmiştir (95).

Johnson ve arkadaşlarının *E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolat üzerinde yaptıkları bir çalışmada *kpsMTII* geni izolatların %63'ünde, *kpsMTII K1* geni ise %28'inde pozitif bulunmuştur (50).

Yine üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile yapılan bir çalışmada *kpsMTII* geni izolatların %83'ünde saptanmıştır (75).

Moreno ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak izole edildiği 50 non-bakteriyemik pyelonefritli, 50 üriner kökenli bakteriyemili ve 50 üriner sistem dışı kökenli bakteriyemili 3 hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada *kpsMTII* geni pozitif izolatlar sırasıyla %74, %76 ve %70 oranında tespit edilmiş ve her üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (7).

Bu sonuçlar ışığında biz de çalışmamızda *kpsMTII* ve *kpsMTII K1* genlerinin varlıklarını NBÜSE ve BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında araştırdık. *kpsMTII* geni NBÜSE'ye neden olan izolatlarda %56 oranında tespit edilirken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %66 oranında görüldü ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p = 0,412$ ). *kpsMTII K1* geni ise NBÜSE'ye neden olan izolatlarda %26 oranında tespit edilirken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında %16 oranında görüldü ve aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p = 0,326$ ). Bu sonuçlar ışığında *kpsMTII* ve *kpsMTII K1* genlerinin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

Literatürü incelediğimizde beyin endoteline invazyonda fonksiyonu olan *ibeA* geninin idrar yolu enfeksiyonu ve bakteriyemideki rolünü ortaya koymaya çalışan birçok çalışma ve ilginç sonuçları ile karşılaştık.

Bu çalışmalardan birinde Takahashi ve arkadaşları *ibeA* genini komplike olmayan sistite neden olan *E. coli* izolatlarının %28'inde, komplike sistite neden olan izolatların ise %21'inde tespit etmişlerdir (82).

Yapılan diğer çalışmalarda bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında *ibeA* geni idrar yolu enfeksiyonuna neden olan izolatlardan daha düşük oranda *ibeA* genine sahip olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan birinde *E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolatta *ibeA* geni varlığı araştırılmış ve pozitif izolatların oranının %5 olduğu bulunmuştur (50). Yine infantlarda üriner kökenli bakteriyemiye neden olan 74 *E. coli* izolatı üzerinde yapılan başka bir çalışmada izolatların %2,7'sinin *ibeA* genine sahip oldukları görülmüştür (99). Başka bir çalışmada Cooke

ve arkadaşları bakteriyemiye neden olan 303 *E. coli* izolatında *ibeA* genini %8 oranında tespit etmişlerdir (100).

Moreno ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak izole edildiği 50 non-bakteriyemik pyelonefritli, 50 üriner kökenli bakteriyemili ve 50 üriner sistem dışı kökenli bakteriyemili 3 hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada *ibeA* pozitif izolatlar sırasıyla %12, %10 ve %22 oranında tespit edilmiş ve üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (7).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile benzer şekilde *ibeA* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında BÜSE'ye neden olan izolatlardan daha fazla oranda tespit edildi fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında *ibeA* geni %6 oranında gözlenirken, BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında bu oran %4 olarak tespit edildi ( $p = 1,000$ ). Bu sonuçlar ışığında *ibeA* geninin üriner kökenli bakteriyemi gelişiminde katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

*cnf1* geni tarafından kodlanan ve invazyon, mesane hücre apoptozisi, beyin epitel hücre lizisi ve hücrelerin fonksiyon bozukluğunda rolü olan CNF1 toksini şiddetli üriner sistem enfeksiyonları ve menenjit ile ilişkili bulunmuştur (1, 3, 36, 37). Yine yapılan çalışmalar sonucunda *cnf1* geninin *E.coli* kaynaklı bakteriyemide fonksiyonu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Takahashi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *cnf1* geni komplike olmayan sistite neden olan *E. coli* izolatlarının %17'sinde tespit edilmişken, komplike sistite neden olan izolatların %23'ünde görülmüştür (82).

Yakın bir zamanda yapılan diğer bir çalışmada ise Kudinha ve arkadaşları *cnf1* genini sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının %52'sinde, pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının ise %83'ünde pozitif bulunmuştur (96).

Kanser hastalarında bakteriyemiye neden olan 155 *E. coli* izolatı ile yapılan bir çalışmada *cnf1* geni varlığı araştırılmış ve izolatların %24'ünün bu gene sahip olduğu tespit edilmiştir (101).

Üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile yapılan bir çalışmada *cnf1* geni izolatların %29'unda saptanmıştır (75). Yine infantlarda üriner kökenli bakteriyemiye neden olan 74 *E. coli* izolatı üzerinde yapılan diğer bir çalışmada izolatların %19'unun *cnf1* genine sahip oldukları görülmüştür (99).

Moreno ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak izole edildiği 50 nonbakteriyemik pyelonefritli, 50 üriner kökenli bakteriyemili ve 50 üriner sistem dışı kökenli bakteriyemili 3 hasta grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada *cnf1* pozitif izolatlar sırasıyla %20, %44 ve %28 oranında tespit edilmiş ve nonbakteriyemik pyelonefritli ve üriner kökenli bakteriyemili hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0.05$ ) (7).

Bonacorsi ve arkadaşlarının *E. coli*'nin neden olduğu 32 bakteriyemik ve 51 nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonlu erkek infantlarda yaptıkları çalışmada *cnf1* geni pozitif izolatlar sırasıyla %28 ve %24 oranında tespit edilmiş ve her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.63$ ) (6).

Bizim çalışmamızda ise *cnf1* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının %12'sinde pozitif bulunurken, BÜSE'ye neden olan izolatların %30'unda tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,049$ ). *E. coli* virülans genlerinin bakteriyemiye katkısının araştırıldığı bu çalışma sonuçları doğrultusunda *cnf1* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir.

Hücreleri apopitoza uğratarak ölümlerine yol açan CDT'nin hastalıkların patogenezindeki rolü hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Sannes ve arkadaşlarının çalışmasında *cdtB* geni, bakteriyemiye neden olan *E. coli* izolatlarında %10 oranında gözlenirken, sağlıklı kişilerin fekal örneklerinden elde edilen izolatlarda %1 oranında tespit edilmiştir ( $p = 0,050$ ) (95).

*E. coli* kaynaklı ürosepsise neden olan 75 izolat üzerinde yapılan bir çalışmada *cdtB* geni izolatların %8'inde pozitif bulunmuştur (50).

Yine üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile yapılan bir çalışmada *cdtB* geni izolatların %9'unda saptanmıştır (75).

Bizim çalışmamızda *cdtB* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının hiçbirinde tespit edilmezken, BÜSE'ye neden olan izolatların yalnızca 1 tanesinde (%2) gözlemlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p = 1,000$ ).

*cdtB* genlerindeki mevcut farklılıkları tanımlamak için de *cdt1*, *cdt2* ve *cdt3* primer çiftleri tasarlanmıştır. Kadhum ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada

septisemiye neden olan *E. coli* izolatlarının %7,1'inde *cdt1* geni saptanmışken, fekal kontrol izolatlarında bu oran %0 olarak tespit edilmiştir (35, 84).

Çalışmamızda NBÜSE ve BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının hiçbirinde *cdt1* geni tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar ışığında *cdtB* ve *cdt1* genlerinin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna herhangi bir katkısının olmadığı düşünülmektedir.

Porin oluşumunda görev alan bir dış membran proteini kodlayan *ompT* geni kronik üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (3, 42).

Takahashi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *ompT* geni komplike olmayan sistite neden olan *E. coli* izolatlarının %84'ünde tespit edilmişken, komplike sistite neden olan izolatların %79'unda görülmüştür (82).

Kudinha ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise *ompT* geni sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının %74'ünde, pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının ise %89'unda pozitif bulunmuştur (96).

Sannes ve arkadaşlarının çalışmasında *ompT* geni, bakteriyemiye neden olan izolatlarda %81 oranında gözlenirken, fekal izolatlarda %15 oranında tespit edilmiştir (p = 0,050) (95).

Çalışmamızda *ompT* geni NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının %64'ünde pozitif bulunurken, BÜSE'ye neden olan izolatların %68'inde tespit edilmiştir. Aradaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,833). Bu sonuçlar doğrultusunda *ompT* geninin üriner kökenli bakteriyemi oluşumuna katkı sağlamadığı düşünülmektedir.

Virülans genleri kendi içerisinde kıyaslandığı zaman bazı virülans genlerinin bazı genler ile sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda *papA* ile *papA F10* (<0,001), *papGII* (<0,001), *papEF* (<0,001), *focG* (0,021), *hlyA* (<0,001), *hlyD* (<0,001), *kpsMTII* (<0,001), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (<0,001) arasında; *papA F8* ile *kpsMTII K1* (0,042) arasında; *papA F10* ile *papGII* (<0,001), *papEF* (0,002), *hlyD* (0,032), *kpsMTII* (0,002), *cnf1* (0,017) ve *ompT* (0,013) arasında; *papGIA2* ile *papEF* (<0,001), *hlyA* (<0,001), *hlyD* (<0,001), *kpsMTII* (<0,001), *kpsMTII K1* (0,034), *cnf1* (0,008) ve *ompT* (0,001) arasında; *papEF* ile *sfa/focDE* (0,045), *focG* (0,006), *hlyA* (<0,001), *hlyD* (<0,001), *kpsMTII* (<0,001), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (<0,001) arasında; *sfa/focDE* ile *sfaS* (<0,001), *focG* (<0,001), *hlyA* (<0,001), *hlyD*

(<0,001), *kpsMTII* (0,002), *ibeA* (0,023), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (0,007) arasında; *sfaS* ile *focG* (0,049), *hlyA* (0,001), *hlyD* (0,001) ve *cnf1* (<0,001) arasında; *focG* ile *hlyA* (<0,001), *hlyD* (<0,001), *kpsMTII* (0,021), *ibeA* (0,049), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (0,048) arasında; *hlyA* ile *hlyD* (<0,001), *kpsMTII* (<0,001), *ibeA* (0,018), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (0,007) arasında; *hlyD* ile *kpsMTII* (<0,001), *ibeA* (0,021), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (0,005) arasında; *kpsMTII* ile *kpsMTII K1* (<0,001), *cnf1* (<0,001) ve *ompT* (<0,001) arasında; *kpsMTII K1* ile *ompT* (0,003) arasında; *ibeA* ile *cnf1* (0,007) arasında; *cnf1* ile *ompT* (<0,001) arasında birbirlerinin sıklığı ile artış tespit edilmiştir. *papA F7-2*, *papA F16*, *CDTB* ve *CDT1* pozitifliği ile diğer genler arasında anlamlı bir korelasyon belirlenmemiştir.

Johnson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bizim sonuçlarımızla benzer şekilde *papEF* ile *hlyA* (<0,001), *kpsMTII* (0,049); *sfa/focDE* ile *sfaS* (0,010), *focG* (<0,001), *hlyA* (<0,001), *cnf1* (<0,001), *ibeA* (0,048); *sfaS* ile *cnf1* (0,003), *ibeA* (0,006); *focG* ile *hlyA* (<0,001), *cnf1* (0,007); *hlyA* ile *cnf1* (<0,001); *cnf1* ile *kpsMTII* (0,030) ve *ibeA* (0,010) arasında birbirlerinin sıklığı ile artış tespit edilmiştir (50).

Yine bu çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumsuz olarak *sfaS* ile *ibeA* (0,006); *hlyA* ile *kpsMTII K1* (0,020) arasında birbirlerinin sıklığı ile artış tespit edilmiştir (50).

Virülans genleri ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bir çalışmada değinen Mohajeri ve arkadaşları, erkek hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarında bayan hastalardan izole edilen suşlardan daha yaygın olarak *pap* geninin saptandığını belirtmişlerdir (102).

Bizim çalışmamızda da değerlendirilen *papA*, *papA allele F7-2*, *papA allele F8*, *papA allele F10*, *papA allele F16*, *papGII* ve *papEF* genlerinin genel olarak erkek hastalarda kadın hastalardan daha sık saptandığı görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı tek fark *papA allele F10* geninde görülmektedir ( $p = 0,031$ ). Yine çalışmamızda *pap* genleri dışında çalışılan diğer genlerin de cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Virülans genleri ile yaş grupları arasındaki ilişkiye bir çalışmada değinen Otto ve arkadaşları bakteriyemik ve nonbakteriyemik febril üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada *papGII* geni pozitif izolat sıklığının >50



yaş hasta izolatlarında (%63), ≤50 yaş hasta izolatlarından (%32) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu belirtmişlerdir ( $p < 0.05$ ) (98). Bizim çalışmamızda ise tüm izolatlar dikkate alındığında *papGII* geni >50 yaş hasta izolatlarının %30,8'inde, ≤50 yaş hasta izolatlarının ise %31,8'inde pozitif olarak bulundu. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Yine çalışmamızda araştırılan 19 gen içerisinde sadece *kpsMTII K1* geni ile yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. *kpsMTII K1* geni ≤50 yaş hasta izolatlarının %40,9'unda, >50 yaş hasta izolatlarının ise %15,4'ünde pozitif olarak saptanmıştır ( $p = 0,016$ ).

Filogenetik analizler ile *E.coli* suşları 4 ana gruba ayrılırlar. Bu gruplar A, B1, B2 ve D olarak adlandırılmaktadır (45). ExPEC suşları, çoğunlukla B2, daha az oranda D filogenetik grubuna aittirler (46, 49, 50). Buna karşılık kommensal *E. coli* suşları çoğunlukla A ve B1 gruplarında yer almaktadırlar (45, 50-52).

Moreno ve arkadaşlarının *E. coli*'nin etken olarak izole edildiği non-bakteriyemik pyelonefritli (n=50), üriner kökenli bakteriyemili (n=50) ve üriner sistem dışı kökenli bakteriyemili (n=50) 3 hasta grubu üzerinde yaptığı çalışmada tüm izolatların %12'si A, %5'i B1, %63'ü B2, %19'u ise D filogenetik grubunda yer almaktadır. Yine bu çalışmada nonbakteriyemik pyelonefrite neden olan izolatların %8'i A, %6'sı B1, %66'sı B2 ve %20'si D grubunda; üriner kökenli bakteriyemiye neden olan izolatların %10'u A, %4'ü B1, %72'si B2 ve %14'ü D grubunda yer aldığı bulunmuştur. Filogenetik gruplar açısından 3 hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (7).

Bonacorsi ve arkadaşlarının *E. coli*'nin neden olduğu bakteriyemik (n=32) ve nonbakteriyemik (n=51) üriner sistem enfeksiyonlu erkek infantlarda yaptıkları çalışmada tüm izolatların %4'ü A, %0'ı B1, %76'sı B2, %20'si ise D filogenetik grubunda yer almaktadır. Yine bu çalışmada nonbakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan izolatların %4'ü A, %0'ı B1, %71'i B2 ve %25'i D grubunda; bakteriyemik üriner sistem enfeksiyonuna neden olan izolatların %3'ü A, %0'ı B1, %84'ü B2 ve %12'si D grubunda yer aldığı bulunmuştur. Filogenetik gruplar açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (6).

Üriner sistem kökenli bakteriyemiye neden olan 196 *E. coli* izolatı ile yapılan bir çalışmada izolatların filogenetik grup dağılımına bakıldığında %4'ünün A,

%4'ünün B1, %67'sinin B2 ve %22'sinin D filogenetik grubuna dahil olduğu görülmüş, %3'ünün ise filogenetik gruplandırılması yapılamamıştır (75).

Yapılan diğer bir çalışmada sistite neden olan 153 *E. coli* izolatının filogenetik grup dağılımı incelendiğinde %10'unun A, %5'inin B1, %68'inin B2 ve %17'sinin D filogenetik grubuna dahil oldukları görülmüştür. Yine aynı çalışmada pyelonefrite neden olan 101 *E. coli* izolatının %8'i A, %4'ü B1, %75'i B2 ve %13'ü D filogenetik grubuna dahil olduğu belirlenmiştir (96).

Bizim çalışmamızda ise tüm izolatların %24'ü A, %4'ü B1, %43'ü B2, %29'u ise D filogenetik grubunda yer aldığı görülmektedir. NBÜSE'ye neden olan izolatların %30'u A, %2'si B1, %38'i B2 ve %30'u D grubunda; BÜSE'ye neden olan izolatların ise %18'i A, %6'ı B1, %48'i B2 ve %28'i D grubunda yer aldığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da filogenetik gruplar açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Filogenetik gruplar ve virülans genlerin arasındaki ilişkiye baktığımızda çalışmamızda *papA* ( $p = <0,001$ ), *papA* *allel F10* ( $p = <0,001$ ), *papG IA2* ( $p = 0,007$ ), *papEF* ( $p = <0,001$ ), *sfa/focDE* ( $p = <0,001$ ), *sfaS* ( $p = 0,013$ ), *focG* ( $p = <0,001$ ), *hlyA* ( $p = <0,001$ ), *hlyD* ( $p = <0,001$ ), *kpsMTII* ( $p = <0,001$ ), *kpsMTII K1* ( $p = 0,027$ ), *ibeA* ( $p = 0,013$ ), *cnfI* ( $p = <0,001$ ) ve *ompT* ( $p = <0,001$ ) genlerinin grup B2'de grup A, B1 ve D'den istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü saptanmıştır. *cdtB* geni yalnızca bir izolatta pozitif bulunmuş ve bu izolatın da B1 filogenetik grubuna dahil olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda CDTB geninin grup B1'de grup A, grup B2 ve grup D'den istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü saptanmıştır ( $p = 0,040$ ).

Moreno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm izolatların virülans genlerinin filogenetik gruplar ile olan ilişkilerine bakıldığında *papA*, *hlyA* ve *cnfI* genlerinin grup B2'de grup A, B1 ve D'den ( $p < 0,001$ ); *papGII* ve *kpsMTII* genlerinin grup B2'de grup A ve B1'den ( $p < 0,001$ ); *sfa/focDE* geninin ise grup B2'de grup A ve D'den ( $p < 0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (7).

Yapılan başka bir çalışmada *sfa/focDE* ( $p = 0,004$ ) ve *ibeA* ( $p = 0,016$ ) genlerinin grup D'de diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (75).

Virülans genleri ile antibiyotik dirençlerinin arasındaki ilişki incelendiğinde çalışmamızda genel olarak virülans geni varlığıyla antibiyotiklere direnç varlığı arasında ters bir ilişki olduğu görülmektedir.

*papEF* geni CIP ve LEV; *sfa/focDE* geni AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP, LEV ve SXT; *sfaS* geni AMC; *focG* geni AM, AMC, FEP, CIP, LEV ve SXT; *kpsMTII* geni SXT; *kpsMTII K1* geni AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CN, CIP, LEV ve SXT antibiyotiklerine duyarlı olan izolatlarda dirençli olan izolatlardan anlamlı şekilde daha fazla saptandı..Diğer genlerden farklı olarak *papA* *allel F10* geni AM, AMC, TZP, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP ve LEV antibiyotiklerine dirençli olan izolatlarda duyarlı olan izolatlardan anlamlı şekilde daha fazla saptandı.

Literatürü taradığımızda sonuçlarımızı destekler şekilde virülans genine sahip olan izolatların antibiyotiklere daha fazla duyarlı olma eğiliminde olduklarını gösteren çalışmalara rastladık.

Moreno ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kinolon, florokinolon ve SXT'ye duyarlı ve dirençli üropatojen *E. coli* izolatları birbirleriyle karşılaştırılmış ve duyarlı izolatların daha fazla virülans genine sahip olduğu görülmüştür (103).

Horcajada ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer bir şekilde *kpsMTII K1* geninin ampisilin duyarlı *E. coli* izolatlarında, dirençli izolatlardan anlamlı olacak şekilde fazla bulunduğunu saptamışlardır (104).

Yapılan bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonuna neden olan 105 *E. coli* izolatında *papA* ve *papG* genlerinin varlığı araştırılmış ve bu genlerin antibiyotik dirençleri ile olan ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışma sonunda gentamisin direnci ile *p* fimbria varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (105).

Bizim çalışmamızda ise *papA*, *papA* *allel F7-2*, *papA* *allel F8*, *papA* *allel F10*, *papA* *allel F16*, *papGII* ve *papEF* çalışılmış ve bu genler ile gentamisin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalıştığımız bu genler içinde sadece *papA* *allel F10* ile antibiyotik dirençleri arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Diğer *p* fimbria genleri ile duyarlılıkları çalışılan 19 antibiyotik arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda AM, AMC, TZP, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP ve LEV dirençleri ile *papA* *allel F10* geni varlığı arasında anlamlı ilişkiler

olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,006; 0,002; 0,015; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; <0,001; 0,001; 0,001).

Virölans genleri ile GSBL varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde yine GSBL negatif izolatlarda bazı virölans genlerinin daha sık bulunduğu görölmektedir.

Çalışmamızda GSBL negatif izolatlarda *sfa/focDE* ve *kpsMTII K1* genlerinin GSBL pozitif izolatlardan daha fazla göröldüğu saptanmıştır. GSBL pozitif izolatlarda negatif izolatlardan fazla gözlenen tek gen *papA* *allel F10* genidir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada NBÜSE ve BÜSE'ye neden olan 50'şer *E. coli* izolatında bazı virulans genlerinin sıklığı; bu virülans genlerinin filogenetik gruplar, antibiyotik duyarlılıkları, GSBL varlığı ve hasta verileriyle olan ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında *papA* %32, *papA F7-2* %0, *papA F8* %0, *papA F10* %20, *papA F16* %0, *papGII* %18, *papEF* %24, *sfa/focDE* %14, *sfaS* %6, *focG* %6, *hlyA* %14, *hlyD* %14, *kpsMTII* %56, *kpsMTII K1* %26, *ibeA* %6, *cnfI* %12, *cdtB* %0, *cdtI* %0, *ompT* %64 oranında pozitif bulunurken BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında ise *papA* %58, *papA F7-2* %4, *papA F8* %4, *papA F10* %38, *papA F16* %2, *papGII* %44, *papEF* %56, *sfa/focDE* %16, *sfaS* %4, *focG* %10, *hlyA* %40, *hlyD* %42, *kpsMTII* %66, *kpsMTII K1* %16, *ibeA* %4, *cnfI* %30, *cdtB* %0, *cdtI* %0, *ompT* %68 oranında pozitif bulunmuştur.
2. *papA*, *papGII*, *papEF*, *hlyA*, *hlyD* ve *cnfI* genleri BÜSE'ye neden olan izolatlarda, NBÜSE'ye neden olan izolatlara oranla anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu genlerin varlığı izolatın üriner kökenli bakteriyemiye yatkınlığı ile ilişkilendirilebilir.
3. *papA* ile *papA F10*, *papGII*, *papEF*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *papA F8* ile *kpsMTII K1* arasında; *papA F10* ile *papGII*, *papEF*, *hlyD*, *kpsMTII*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *papGII* ile *papEF*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *papEF* ile *sfa/focDE*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *sfa/focDE* ile *sfaS*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *ibeA*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *sfaS* ile *focG*, *hlyA*, *hlyD* ve *cnfI* arasında; *focG* ile *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *ibeA*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *hlyA* ile *hlyD*, *kpsMTII*, *ibeA*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *hlyD* ile *kpsMTII*, *ibeA*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *kpsMTII* ile *kpsMTII K1*, *cnfI* ve *ompT* arasında; *kpsMTII K1* ile *ompT* arasında; *ibeA* ile *cnfI* arasında; *cnfI* ile *ompT* arasında birbirlerinin sıklığı ile artış tespit edilmiştir.

4. NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının virülans skoru minimum 0 maksimum 10 bulunurken; BÜSE'ye neden olan izolatların virülans skoru minimum 0 maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. NBÜSE'ye neden olan izolatların virülans skorunun ortalaması 3,12, ortancası 1,5 iken BÜSE'ye neden olan izolatların virülans skoru ortalaması 5,04, ortancası ise 5 olarak bulunmuştur.
5. NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının %30'u A, %2'si B1, %38'i B2, %30'u ise D filogenetik grubunda yer almakta iken BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarının %24'ü A, %4'ü B1, %43'ü B2, %29'u ise D filogenetik grubunda yer almaktadır.
6. *papA*, *papA* allel *F10*, *papGII*, *papEF*, *sfa/focDE*, *sfaS*, *focG*, *hlyA*, *hlyD*, *kpsMTII*, *kpsMTII K1*, *ibeA*, *cnf1* ve *ompT* genleri B2 filogenetik grubunda B2 olmayan filogenetik gruplara; *cdtB* geni B1 filogenetik grubunda B1 olmayan filogenetik gruplara oranla anlamlı oranda fazla gözlemlenmiştir.
7. NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında antibiyotik direnci görülme sıklığı sırası ile ampisilin (%62), amoksisilin-klavulanik asit (%54), siprofloksasin (%40), levofloksasin (%40), sefuroksim (%38), trimetoprim-sülfametoksazol (%36), sefotaksim (%34), seftriakson (%34), sefepim (%34), sefiksim (%32), seftazidim (%32), gentamisin (%14), piperasilin-tazobaktam (%12), nitrofurantoin (%4), ertapenem (%4), imipenem (%2), meropenem (%2), amikasin (%2), tigesiklin (%0) olarak belirlendi. BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında antibiyotik direnci görülme sıklığı sırası ile ampisilin (%66), amoksisilin-klavulanik asit (%60), sefuroksim (%58), seftazidim (%56), sefotaksim (%54), seftriakson (%54), sefiksim (%52), sefepim (%52), trimetoprim-sülfametoksazol (%46), siprofloksasin (%44), levofloksasin (%44), gentamisin (%24), piperasilin-tazobaktam (%20), imipenem (%2), meropenem (%2), ertapenem (%2), nitrofurantoin (%2), amikasin (%0), tigesiklin (%0) olarak belirlendi.

8. Seftazidime karşı direnç BÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur.
9. *papA* allel *F10*, AM, AMC, TZP, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP ve LEV dirençli suşlarda duyarlı suşlardan anlamlı oranda fazla gözlemlenmiştir. *papEF*, CIP ve LEV; *Sfa/focDE*, AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CIP, LEV ve SXT; *sfaS*, AMC; *focG*, AM, AMC, FEP, CIP, LEV ve SXT; *kpsMTII*, SXT; *kpsMTII K1*, AM, AMC, CXA, CFM, CTX, CRO, CAZ, FEP, CN, CIP, LEV ve SXT duyarlı suşlarda dirençli suşlardan anlamlı oranda fazla gözlemlenmiştir.
10. NBÜSE'ye neden olan *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği oranı %32 iken BÜSE'ye neden olan izolatlarında bu oran %56 olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
11. *papA F10* geni anlamlı bir şekilde GSBL pozitif izolatlarda GSBL negatif izolatlardan daha sık tespit edilmiştir.
12. *sfa/focDE*, *kpsMTII K1* genleri ise anlamlı bir şekilde GSBL negatif izolatlarda GSBL pozitif izolatlardan daha sık tespit edilmiştir.
13. *papA* allel *F10* geni erkek hastalardan izole edilen suşlarda, kadın hastalardan izole edilen suşlardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur.
14. *kpsMTII K1* geni  $\leq 50$  yaş hastalardan izole edilen suşlarda,  $>50$  yaş hastalardan izole edilen suşlardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda araştırdığımız genler için pozitif örneklerimiz bulunmamaktaydı ve temini de olası gözüküyordu. Bu nedenle gen PZR ürünlerinin sekans ile doğrulanması gerekmektedir.

Özellikle az sayıda pozitif sonuç veren genlerde istatistiksel analiz sonuçları prevalansı tam olarak yansıtamayabilir. Bu nedenle daha fazla sayıda örnek içeren çalışma ile analizlerin tekrarlanması uygun olacaktır.

Çalışmamızda amaç olarak belirlediğimiz ürünler kökenli bakteriyeminin patogenezine ışık tutacak bazı sonuçlar elde etmemize rağmen biyomarker olarak kullanılabilir duyarlılıkta gen veya gen grupları saptanamamıştır. Şu da bilinmektedir ki bir genin varlığı mutlaka eksprese edildiği anlamına gelmemektedir.

Bu nedenle gen ürünlerinin protein veya mRNA düzeyinde kantitatif olarak analizi daha açıklayıcı olacaktır.





## 7. KAYNAKLAR

1. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (2008) Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 1487-99, 2136-47
2. Jauréguy F, Carbonnelle E, Bonacorsi S, Clec'h C, Casassus P, Bingen E, Picard B, Nassif X, Lortholary O (2007). Host and bacterial determinants of initial severity and outcome of *Escherichia coli* sepsis. *Clinical Microbiology and Infection*. 13: 854-62.
3. Jahandeh N, Ranjbar R, Behzadi P, Behzadi E (2015). Uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes: invaluable approaches for designing DNA microarray probes. *Central European Journal of Urology*. 68: 452-8.
4. Otto G, Sandberg T, Marklund BI, Ulleryd P, Svanborg C (1993). Virulence factors and *pap* genotype in *Escherichia coli* isolates from women with acute pyelonephritis, with or without bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 17 (3): 448-56.
5. Ikäheimo R, Siitonen A, Kärkkäinen U, Mustonen J, Heiskanen T, Mäkela H (1994). Community-acquired pyelonephritis in adults: characteristics of *E. coli* isolates in bacteremic and nonbacteremic patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 26: 289-96.
6. Bonacorsi S, Houdouin V, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bingen E (2006). Comparative prevalence of virulence factors in *Escherichia coli* causing urinary tract infection in male infants with and without bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*. 44: 1156-58.
7. Moreno E, Planells I, Prats G, Planes AM, Moreno G, Andreu A (2005). Comparative study of *Escherichia coli* virulence determinants in strains causing urinary tract bacteremia versus strains causing pyelonephritis and other sources of bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 53: 93-9.
8. Donnberg MS (2010). *Enterobacteriaceae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone. 2815-2833.
9. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*. 2: 123-40.
10. Russo TA, Johnson JR (2000). Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *The Journal of Infectious Diseases*. 181: 1753-54.

11. Ochoa TJ, Cleary TG (2015). *Escherichia coli*. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. (Ed : Kliegman RM). 1396-1400.
12. Landraud L, Brisse S (2010). *Enterobacteriaceae*. Infectious Diseases, 3th ed. (Ed : Cohen J). 1690-1703.
13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (2010). Medical Microbiology. Tibbi Mikrobiyoloji. 6th ed. Çeviren: Başustaoğlu AC, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara, 301-15.
14. Gillespie SH, Hawkey PM (2006) Principles and Practice of Clinical Bacteriology, 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd. 347-365.
15. Mainil J (2013). *Escherichia coli* virulence factors. Veterinary Immunology and Immunopathology. 152: 2-12.
16. Collinson SK, Emody L, Trust TJ, Kay WW (1992). Thin aggregative fimbriae from diarrheagenic *Escherichia coli* . Journal of Bacteriology. 174: 4490-5.
17. Kuehn MJ, Heuser J, Normark S, Hultgren SJ (1992). P pili in uropathogenic *E. coli* are composite fibres with distinct fibrillar adhesive tips. Nature. 356: 252-5.
18. Lindberg F, Lund B, Johansson L, Normark S (1987). Localization of the receptor-binding protein adhesin at the tip of the bacterial pilus. Nature. 328: 84-7.
19. Kariyawasam S, Nolan LK (2011). *papA* gene of avian pathogenic *Escherichia coli*. Avian Diseases. 55: 532-8.
20. Leffler H, Eden CS (1980). Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. FEMS Microbiology Letters. 8: 127-34.
21. Hedlund M, Wachtler M, Johansson E, Hang L, Somerville JE, Darveau RP, Svanborg C (1999). P fimbriae-dependent, LPS-independent activation of epithelial cytokine responses. Molecular Microbiology. 33: 693-703.
22. Chapman TA, Wu XY, Barchia I, Bettelheim KA, Driesen S, Trott D, Wilson M, Chin JJC (2006). Comparison of virulence gene profiles of *Escherichia coli* strains isolated from healthy and diarrheic swine. Applied and Environmental Microbiology. 72 (7): 4782-95.

23. Schembri MA, Klemm P (2001). Biofilm formation in a hydrodynamic environment by novel *fimH* variants and ramifications for virulence. *Infection and Immunity*. 69: 1322-8.
24. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ (2000). Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *The EMBO Journal*. 19: 2803-12.
25. Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J (2002). Virulence factors of uropathogens. *Current Opinion in Urology*. 12: 33-8.
26. Sokurenko EV, Courtney HS, Ohman DE, Klemm P, Hasty DL (1994). FimH family of type 1 fimbrial adhesins: functional heterogeneity due to minor sequence variations among *fimH* genes. *Journal of Bacteriology*. 176: 748-55.
27. Emody L, Kerényi M, Nagy G (2003). Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 22: 29-33.
28. Marre R, Kreft B, Hacker J (1990). Genetically engineered S and F1C fimbriae differ in their contribution to adherence of *Escherichia coli* to cultured renal tubulus cells. *Infection and Immunity*. 58: 3434-7.
29. Bhakdi S, Mackman N, Menestrina G, Gray L, Hugo F, Seeger W, Holland IB (1988). The hemolysin of *Escherichia coli*. *European Journal of Epidemiology*. 4 (2): 135-43.
30. Holland IB, Kenny B, Blight M (1990). Haemolysin secretion from *E. coli*. *Biochimie*. 72(2-3): 131-41.
31. Ebrspracher B, Hugo F, Bhakdi S (1989). Quantitative study of the binding and hemolytic efficiency of *Escherichia coli* hemolysin. *Infection and Immunity*. 57: 983-8.
32. Welch R (1991). Pore-forming cytolysins of gram-negative bacteria. *Molecular Microbiology*. 5: 521-8.
33. Keane WF, Welch R, Gekker G, Peterson PK (1987). Mechanism of *Escherichia coli*  $\alpha$ -hemolysin induced injury to isolated renal tubular cells. *The American Journal of Pathology*. 126: 350-7.
34. Cavalieri SJ, Bohach GA, Snyder IS (1984). *Escherichia coli*  $\alpha$ -hemolysin: Characteristics and probable role in pathogenicity. *Microbiological Reviews*. 48 (4): 326-43.

35. Toth I, Hérault F, Beutin L, Oswald E (2003). Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: Establishment of the existence of a new *cdt* variant (Type IV). *Journal of Clinical Microbiology*. 41 (9): 4285-91.
36. Caprioli A, Falbo V, Ruggeri FM, Baldassarri L, Bisicchia R, Ippolito G, Romoli E, Donelli G (1987). Cytotoxic necrotizing factor production by hemolytic strains of *Escherichia coli* causing extra-intestinal infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 25: 758-61.
37. Fiorentini C, Fabbri A, Matarrese P, Falzano L, Boquet P, Malorni W (1997). Hinderance of apoptosis and phagocytic behaviour: induced by *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor (*CNF1*): two related activities in epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 241: 341-6.
38. Germon P, Chen YH, He L, Blanco JE, Bree A, Schouler C, Huang SH, Schouler MM (2005). *ibeA*, a virulence factor of avian pathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology*. 151: 1179-86.
39. Horwitz MA, Silverstein SC (1980). Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation, phagocytosis and killing by human phagocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 65: 82-94.
40. Finne J (1982). Occurrence of unique polysialosyl carbohydrate units in glycoproteins of developing brain. *The Journal of Biological Chemistry*. 257: 11966-70.
41. Harmon RC, Rutherford RL, Wu HM, Collins MS (1989). Monoclonal antibody-mediated protection and neutralization of motility in experimental *Proteus mirabilis* infection. *Infection and Immunity*. 57: 1936-41.
42. Wandersman C, Deleplaire P (1990). TolC, an *Escherichia coli* outer membrane protein required for hemolysin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 87: 4776-80.
43. Koczura R, Kaznowski A (2003). The *Yersinia* high-pathogenicity island and iron-uptake systems in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Journal of Medical Microbiology*. 52: 637-42.
44. Schubert S, Picard B, Gouriou S, Heesemann J, Denamur E (2002). *Yersinia* high-pathogenicity island contributes to virulence in *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *Infection and Immunity*. 70: 5335-7.

45. Herzer PJ, Inouye S, Inouye M, Whittam TS (1990). Phylogenetic distribution of branched RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*. 172: 6175-81.
46. Bingen E, Picard B, Brahimi N, Mathy S, Desjardins P, Elion J, Denamur E (1998). Phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains causing neonatal meningitis suggests horizontal gene transfer from a predominant pool of highly virulent B2 group strains. *The Journal of Infectious Diseases*. 177: 642-50.
47. Clermont O, Bonacorsı S, Bingen E (2000). Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Applied and Environmental Microbiology*. 66 (10): 4555-58.
48. Bingen EH, Denamur E, Elion J (1994). Use of ribotyping in epidemiological surveillance of nosocomial outbreaks. *Clinical Microbiology Reviews*. 7: 311-17.
49. Boyd EF, Hartl DL (1998). Chromosomal regions specific to pathogenic isolates of *Escherichia coli* have a phylogenetically clustered distribution. *Journal of Bacteriology*. 180: 1159-65.
50. Johnson JR, Stell AL (2000). Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *The Journal of Infectious Diseases*. 181: 261-72.
51. Picard B, Garcia JS, Gouriou S, Duriez P, Brahimi N, Bingen E, Elion J, Denamur E (1999). The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. *Infection and Immunity*. 67: 546-53.
52. Pitout JDD (2012). Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: A combination of virulence with antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*. 3 (9): 1-7.
53. Gordon DM, Clermont O, Tolley H, Denamur E (2008). Assigning *Escherichia coli* strains to phylogenetic groups: multi-locus sequence typing versus the PCR triplex method. *Environmental Microbiology*. 10 (10): 2484-96.
54. Johnson JR (1991). Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 4 (1): 80-128.
55. Garcia LS (2013). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 3rd ed., 1.Cilt, Çeviren: Başustaoğlu A, Yıldırım ŞT. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara.

56. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (2002). Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 11th ed. Mosby, Inc., St. Louis, 927-938.
57. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA (1995). A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 39: 1211-33.
58. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, 2013. <http://www.eucast.org>.
59. Vatopoulos A (2008). High rates of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece - A review of the current evidence. *Eurosurveillance*. 13: 1-6.
60. Bradford PA (2001). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*. 14: 933-51.
61. Naas T, Poirel L, Mordmann P (2008). Minor extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*. 14 (Suppl. 1): 45-52.
62. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM (2008). Prevalence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 14 (Suppl. 1): 144-53.
63. Livermore DM (1995).  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 8: 557-84.
64. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N (2007). CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 59: 165-74.
65. Carattoli A (2008). Animal reservoirs for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers. *Clinical Microbiology and Infection*. 14 (Suppl. 1): 117-23.
66. Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B, Santangelo R, Cauda R, Fadda G (2006). Evaluation of the new Vitek 2 ESBL test for rapid detection of ESBL production in *Enterobacteriaceae* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 44: 3257-62.

67. Thomson KS, Cornish NE, Hong SG, Hemrick K, Herdt C, Moland ES (2007). Comparison of Phoenix and Vitek 2 ESBL detection tests for analysis of *E. coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized betalactamases. *Journal of Clinical Microbiology*. 45: 2380-4.
68. Hope R, Rotz NA, Warner M, Fagan EJ, Arnold E, Livermore DM (2007). Efficacy of practised screening methods for detection of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 59: 110-3.
69. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V (2008). Phenotypic detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in *Enterobacteriaceae*: review and bench guide. *Clinical Microbiology and Infection*. 14 (Suppl. 1): 90-103.
70. Paterson DL, Bonomo RA (2005). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*. 18: 657-86.
71. Biendenbach DJ, Toleman M, Walsh TR, Jones RN (2006). Analysis of *Salmonella* spp. with resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones isolated in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 54:13-21.
72. Jeong SH, Song W, Kim JS, Kim HS, Lee KM (2009). Broth microdilution method to detect extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and AmpC  $\beta$ -lactamases in *Enterobacteriaceae* isolates by use of clavulanic acid and boronic acid as inhibitors. *Journal of Clinical Microbiology*. 47: 3409-12.
73. M'Zail FH, Chanawong A, Kerr KG, Birkenhead D, Hawkey PM (2000). Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the MAST DD test, the double disc and the Etest ESBL. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 45: 881-5.
74. Towne TG, Lewis JS, Herrera M, Wickes B, Jorgensen JH (2010). Detection of SHV-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in *Enterobacter* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 48: 298-9.
75. Rasmussen LS, Ejnæs K, Lundgren B, Hammerum AM, Møller NF (2012). Virulence factors and phylogenetic grouping of *Escherichia coli* isolates from patients with bacteraemia of urinary tract origin relate to sex and hospital- vs. community-acquired origin. *International Journal of Medical Microbiology*. 302: 129-34.
76. Robson RL, Essengue S, Reed NA, Horvat RT (2007). Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae* induced by frozen storage in glycerol. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 58 (2):185-90.

77. O'Hara CM (2006). Evaluation of the Phoenix 100 ID/AST system and NID Panel for identification of *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, and commonly isolated nonenteric Gram-negative bacilli. *Journal of Clinical Microbiology*. 44 (3): 928-33.
78. Lay JO (2001). MALDI-TOF mass spectrometry of bacteria. *Mass Spectrometry Reviews*. 20: 172-94.
79. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL (2017). 7th edition. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Philadelphia, Pa. ; London, Lippincott Williams & Wilkins.
80. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>.
81. Begum D, Strockbine NA, Sowers EG, Jackson MP (1993). Evaluation of a technique for identification of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* by using polymerase chain reaction and digoxigenin-labeled probes. *Journal of Clinical Microbiology*. 31(12): 3153-56.
82. Takahashi A, Kanamaru S, Kurazono H, Kunishima Y, Tsukamoto T, Ogawa O, Yamamoto S (2006). *Escherichia coli* isolates associated with uncomplicated and complicated cystitis and asymptomatic bacteriuria possess similar phylogenies, virulence genes, and O-serogroup profiles. *Journal of Clinical Microbiology*. 44 (12): 4589-92
83. Reingold J, Starr N, Maurer J, Lee MD (1999). Identification of a new *Escherichia coli* She haemolysin homolog in avian *E. coli*. *Veterinary Microbiology*. 66: 125-34
84. Kadhum HJ, Finlay D, Rowe MT, Wilson IG, Ball HJ. (2008) Occurrence and characteristics of cytotoxic necrotizing factors, cytolethal distending toxins and other virulence factors in *Escherichia coli* from human blood and faecal samples. *Epidemiology and Infection*. 136: 752-60.
85. Ejrnaes K, Stegger M, Reisner A, Ferry S, Monsen T, Holm SE, Lundgren B, Frimodt-Moller N (2011). Characteristics of *Escherichia coli* causing persistence or relapse of urinary tract infections: phylogenetic groups, virulence factors and biofilm formation. *Virulence*. 2 (6): 528-37.
86. Johnson JR, Kuskowski MA, Gajewski A, Soto S, Horcajada JP, Jimenez De Anta MT, Vila J (2005). Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis or prostatitis. *The Journal of Infectious Diseases*. 191 (1): 46-50.



87. Sheerin NS (2011) Urinary tract infection. *Medicine*. 39 (7): 384-9.
88. Koca HE (2009). İdrar yolu infeksiyonlu çocuklardan izole edilen *E. coli*'lerin özelliklerinin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.
89. Tunçkanat F (1993). Üriner sistem infeksiyonu patogeneğinde bakteriyel virülans faktörleri. *Klinik Dergisi*. 6 (1): 3-5.
90. Kara A (2007). Üriner infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarındaki değişiklikler. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
91. Erdoğan F (2005). Çocukluk çağında üriner sistem infeksiyonları ve eşlik eden hastalıklar. Uzmanlık tezi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
92. Orskov I, Orskov F (1985). *Escherichia coli* in extra-intestinal infections. *Epidemiology and Infection*. 95: 551-75.
93. Johnson JR, Stell AL, Scheutz F, O'Bryan TT, Russo TA, Carlino UB, Fasching C, Kavle J, Dijk LV, Gaastra W (2000) Analysis of the F antigen-specific *papA* alleles of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* using a novel multiplex PCR-based assay. *Infection and Immunity*. 68: 1587-99.
94. Johnson JR, Kuskowski MA, O'Bryan TT, Maslow JN (2002). Epidemiological correlates of virulence genotype and phylogenetic background among *Escherichia coli* blood isolates from adults with diverse-source bacteremia. *The Journal of Infectious Diseases*. 185: 1439-47.
95. Sannes MR, Kuskowski MA, Owens K, Gajewski A, Johnson JR (2004). Virulence factor profiles and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from veterans with bacteremia and uninfected control subjects. *The Journal of Infectious Diseases*. 190: 2121-8.
96. Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, Kong F, Anderson P, Gilbert GL (2013). Distribution of phylogenetic groups, sequence type ST131, and virulence-associated traits among *Escherichia coli* isolates from men with pyelonephritis or cystitis and healthy controls. *Clinical Microbiology and Infection*. 19: E173-80.
97. Safi M, Achour W, Baaboura R, Fatmi RE, Othmen TB, Hassen AB (2016). Distribution of virulence associated traits among urine *Escherichia coli* isolates from patients in onco-hematology. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 22: 221-4.

98. Otto G, Magnusson M, Svensson M, Braconier J, Svanborg C (2001). *pap* genotype and p fimbrial expression in *Escherichia coli* causing bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*. 32: 1523-31.
99. Messai FM, Bidet P, Caro V, Diancourt L, Biran V, Aujard Y, Bingen E, Bonacorsi S (2011). *Escherichia coli* isolates causing bacteremia via gut translocation and urinary tract infection in young infants exhibit different virulence genotypes. *The Journal of Infectious Disease*. 203 (12): 1844-9.
100. Cooke NM, Smith SG, Kelleher M, Rogers TR (2010). Major differences exist in frequencies of virulence factors and multidrug resistance between community and nosocomial *Escherichia coli* bloodstream isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 48 (4): 1099-1104.
101. Hilali F, Ruimy R, Saulnier P, Barnabé C, Lebouguéne C, Tibayrenc M, Andremont A (2000). Prevalence of virulence genes and clonality in *Escherichia coli* strains that cause bacteremia in cancer patients. *Infection and Immunity*. 68 (7): 3983-89.
102. 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 and Basic Medical Research*. 4 (2): 111-6.
103. Moreno E, Prats G, Sabate M, Perez T, Johnson Jr, Andreu A (2006). Quinolone, fluoroquinolone and trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in relation to virulence determinants and phylogenetic background among uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 57 (2): 204-11.
104. Horcajada JP, Soto S, Gajewski A, Smithson A, Anta MTJ, Mensa J, Vila J, Johnson JR (2005). Quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* strains from phylogenetic group B2 have fewer virulence factors than their susceptible counterparts. *Journal of Clinical Microbiology*. 43 (6): 2962-4.
105. Turan Ç (2011). İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında P fimbria varlığı ile GSBL oluşturma arasındaki ilişkinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın.