ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU GELİŞİMİNDE ÜROPATOJENİK *ESCHERİCHİA COLİ* VİRÜLANS FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Samim Abbas Hussein AL-TURABI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Samim Abbas Hussein AL-TURABI tarafından hazırlanan **"Üriner Sistem Enfeksiyonu Gelişiminde Üropatojenik *Escherichia coli* Virülans Faktörlerinin İncelenmesi"** adlı tez çalışması 29/12/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Anabilim Dalı'nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN

Eş Danışman : Dr. Hanan Shihab AHMAD

Jüri Üyeleri:

Başkan : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Mine TÜRKTAŞ ERKEN
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ebru GÜL
Orman Mühendisliği Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **"Üriner Sistem Enfeksiyonu Gelişiminde Üropatojenik *Escherichia Coli* Virülans Faktörlerinin İncelenmesi"** konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (07/10/2021).

Samim Abbas Hussein AL-TURABI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU GELİŞİMİNDE ÜROPATOJENİK *ESCHERİCHİA COLİ* VİRÜLANS FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Samim Abbas Hussein AL-TURABI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Eş Danışman: Dr. Hanan Shihab AHMAD

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE'ler), idrar yollarında patojenik mikroorganizmaların azalma veya artmasını ifade eder. İnsanlardaki bakteri kontaminasyonunun olağandışı olmayan en büyük alt türlerine dikkat edilmelidir. Bu enfeksiyonlar, üretrit ve sistit şeklinde kendini gösteren veya çoğalarak, piyelonefrit olarak idrar yolunun bir kısmını etkiler. İdrar yolu enfeksiyonlarının (İYE'ler), bulaşma yeri ile ilgili olarak, idrar (asemptomatik bakteri), mesane (sistit), böbrekler (piyelonefrit), ve kanda (bakteriyemi); başka daha geniş örnekler olmasına rağmen, çeşitli etkileri vardır. *Escherichia coli*, üriner sisteme saldırma kabiliyeti nedeniyle daha önce çalışılan birçok bakteriden önemlidir. Birkaç araştırma, bakteri tabanında konuşulabilen ve kesin antikorlar kullanılarak keşfedilmeye yakın olan kesin virülans sorunlarının veya antijen serotiplerinin varlığını göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan *E. coli* izolatları, bu bakterilerin bağırsak ortamındaki rastgele ilişkisinin bir yansıması olabilecek fenotipik profillerde bir değişkenlik göstermiştir. Nadiren sağlıklı kızların vajinal florasının, anüs bölgesi dışında, bağırsak mikroorganizmalarını örtmesi amaçlanır. *Trichomonas vaginalis'*i içeren *Candida*, *Torulopsis geotrichum* ve *protozoa* cinsinin mantarları küçük istatistiklerde belirlenebilir, gebe kızların yaklaşık %15-20'si, yenidoğan olan *Streptococcus agalactiae* yoluyla vajinal kolonizasyon gösterir.

2021, 78 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), İmmünopatoloji, Mikrobiyoloji

ABSTRACT

Master of Science Thesis

STUDY OF UROPATHOGENIC *ESCHERICHIA COLI* VIRULENCE FACTORS IN DEVELOPMENT OF URINARY TRACT INFECTION

Samim Abbas Hussein AL-TURABI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Melda DÖLARSLAN
Co-Advisor: Dr. Hanan Shihab AHMAD

Urinary tract infections (UTIs) refer to the decrease or increase of pathogenic microorganisms in the urinary tract. Attention should be paid to the largest non-unusual subspecies of bacterial contamination in humans. These infections affect part of the urinary tract as pyelonephritis, manifesting or multiplying as urethritis and cystitis. Concerning the site of transmission of urinary tract infections (UTIs), urinary (asymptomatic bacteria), bladder (cystitis), kidneys (pyelonephritis), and blood (bacteremia); although there are other broader examples, they have a variety of implications. *Escherichia coli* is important from many previously studied bacteria because of its ability to attack the urinary tract. Few studies indicate the existence of definitive virulence issues or antigen serotypes that can be spoken at the bacterial base and are close to being discovered using definitive antibodies. *E. coli* isolates found in the gut microbiota showed a variability in phenotypic profiles, which may reflect the random association of these bacteria in the gut environment. Rarely, the vaginal flora of healthy girls is intended to cover the intestinal microorganisms, except for the anus region. Fungi of the genus *Candida*, *Torulopsis geotrichum* and *protozoa* including *Trichomonas vaginalis* can be identified in small statistics, about 15-20% of pregnant girls show vaginal colonization through newborn *Streptococcus agalactiae*.

2021, 78 pages

Keywords: *Escherichia coli*, Urinary tract infections (UTI), Immunopathology, Microbiology

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

‘‘Üriner Sistem Enfeksiyonu Gelişiminde Üropatojenik *Escherichia coli* Virülans Faktörlerinin İncelenmesi’’ adlı bu çalışma 2019-2021 yıllar arasında hazırlanarak Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne “Yüksek Lisans Tezi” olarak sunulmuştur. Yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN’ın, yanı sıra çalışmalarım esnasında manevi desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan annem, babam, kardeşlerim ve karıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Son olarak, bu çalışmanın yazılmasında bana yardımcı olan herkese teşekkür ederim.

Samim Abbas Hussein AL-TURABI
Çankırı, Kasım 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Laboratuvar Tanısı **2**
1.2 Tedavi **3**
1.3 *E coli* Özütü **7**
1.4 Risk Faktörleri **8**
1.5 Antibiyotikler **10**
1.6 İmmünostimülanlar **12**
1.7 Bağışıklık Tepkisi ve İdrar Yolu Enfeksiyonları **13**
1.8 Doğuştan Gelen Bağışıklık **15**
1.9 Kazanılmış Bağışıklık **18**
1.10 Bağışıklık Dinamikleri **19**
1.11 Meşrulaştırma **20**
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ **22**
2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonu **22**
2.2 Üropatojenik *Escherichia Coli* **25**
2.3 Etiyoloji ve Patofizyoloji **28**
2.4 Epidemiyoloji **31**
2.5 İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Patojenik Mikroorganizmalara Karşı Bağışıklık Tepkisi **32**
2.6 Tamamlayıcı Testler ve Mikrobiyolojik Kriterler **33**
2.7 Tedavi **34**
2.8 Profilaksi **35**

3. MATERYAL VE METOTLAR 36
3.1 Hedef Popülasyon ve Örnek Kaynağı 36
3.2 Prosedürler 37
3.2.1 Araştırmanın yeri 37
3.2.2 İdrar kültürü 37
3.2.3 Dışkıların kültürel muayenesi 38
3.2.4 Bakterilerin depolanması 38
3.2.5 *E. coli* virülans faktörlerinin kanıtı 39
3.2.5.1 Hemolizin üretimi 39
3.2.5.2 Aerobaktin üretimi 39
3.2.5.3 Kongo kırmızısını bağlama 40
3.2.5.4 Hemaglütinasyon ve kılcal damarların ekspresyonunun beliirlenmesi 41
3.2.5.5 Hareketlilik 42
3.2.6 Antimikrobiyal duyarlılık testi 42
3.2.7 Darbeli alan elektroforezi ile moleküler tipleme (PFGE) 43
3.3 Etik Konular 45
3.4 Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi 45
3.4.1 *E. coli* izolatlarının virülans faktörleri 45
3.4.2 Farklı gruplarda hasta başına *E. coli* izolatlarının virülans faktörlerinin dağılımı 48
3.4.3 *E. coli* izolatlarının fenotipik profilleri 50
3.4.3.1 Kolonizasyon grubu 51
3.4.3.2 Tekrarlayan İTÜ'lü grup 51
3.4.3.3 Topluma ve hastaneye kabul edilen gruplar İTÜ 52
3.4.4 Antimikrobiyal duyarlılık profilleri 52
3.4.4.1 Kolonizasyon grupları ve tekrarlayan İYE ile 52
3.4.4.2 Topluma ve hastaneye kabul edilen gruplar İTÜ 53
3.4.5 *Escherichia coli* izolatlarının fenotipik profillerinin, antimikrobiyallere karşı duyarlılıklarının ve genotiplerinin analizi 55
3.4.5.1 Kolonizasyon grubu 57
4. DİL ALTI BAKTERİ AŞISI ÜZERİNDE ÇALIŞMA 58
4.1 Çalışma Tasarımı 58
4.2 Çalışmanın Konuları 58

4.3 Ekleme ve Hariç Tutma Ölçütleri 58
4.4 Örnek Boyut 58
4.5 Dil Altı Bakteri Aşısı 59
4.6 Dil Altı Bakteri Aşısı ile Tedavi Sonrası Analiz 60
4.6.1 Numunenin tanımlayıcı analizi 60
4.6.1.1 Hasta yaşı 60
4.6.1.2 Hasta öyküsü 60
4.6.2 Dil altı bakteri aşısı ile tedaviden sonra yılda İYE epizodlarının sayısı 60
4.6.3 Aşılama sonrası toplam idrar kültürü sayısı 61
4.6.4 Pozitif idrar kültürü sayısı 61
4.6.5 Aşı sonrası idrar testleri 62
4.6.6 Aşı sonrası kullanılan antibiyotikler 62
4.6.7 Aşı sonrası hastaneye yatış 63
4.6.8 Hastaların evrimsel analizi 63
4.6.8.1 Semptomların subjektif iyileşmesi 63
4.6.8.2 İzlemde idrar yolu enfeksiyonu belirtileri ve pozitif kültürler 63
4.6.9 Verilerin değerlendirilmesi 64
4.6.10 Bireyselleştirilmiş dil altı bakteri aşısının kullanımı 66
4.6.11 Elde edilen verilerin yorumlanması 68
5. SONUÇ 69
KAYNAKLAR 72
ÖZGEÇMİŞ 78

SİMGELER DİZİNİ

°C	Santigrat
dk	Dakika
kg	Kilogram
mg	Miligram
pH	Hidrojenin Gücü
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar

KISALTMALAR DİZİNİ

APC	Antijen Sunan Hücreler
BCR	B Hücre Reseptörü
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
CTL	Sitotoksik T Lenfosit
DC	Dendritik Hücreler
E. COLİ	Escherichia Coli
IGA	İmmünoglobulin A
IGG	İmmünoglobulin G
IGM	İmmünoglobulin M
IL	İnterlökinler
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonları
MAMP	Mikrop İlişkili Moleküler Yapılar
MDRD	Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu
MHC	Ana Doku Uyumluluk Kompleksi
MIF	Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör
NK	Doğal Öldürücü
PC	Plazma Hücreleri
PRRS	Örüntü Tanıma Reseptörleri
SMX-TMP	Sülfametoksazol-Trimetoprim
TCR	T- Hücre Reseptörü
TNF	Tümör Nekroz Faktör
UPEC	Üropatojenik Escherichia Coli
VUR	Vezikoüreteral Reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Aynı hastadan idrardan ve hemolitik olmayan (3 ila 8) hemolitik *E. coli* izolatları (1 ve 2) ile %5 koyun kanı içeren Columbia agar plakası.....39
Şekil 3.2 Aynı hastadan alınan her pozitif *E. coli* aerobaktin izolatının (1 ve 2 - idrar, 3 ila 8 - bağırsak) çevresinde LG 1522 suşunun beyaz bir büyüme halesini (ok) gösteren Luria-Bertani besiyerli plaka 40
Şekil 3.3 İki hastadan boyanın (1 ve 2 - idrar) emilmesine bağlı olarak kırmızı renkli (oklar) *E. coli* kolonilerini gösteren Kongo kırmızısı agar plakası 40
Şekil 3.4 A: *E. coli* pili 1'i karakterize eden, yalnızca %1 mannoz yokluğunda hemaglutinasyonu gösteren slayt. B: *E. coli* P pili'yi karakterize eden, %1 mannoz yokluğunda ve varlığında hemaglutinasyonu gösteren slayt. 41
Şekil 3.5 Negatif *E. coli* izolatlarını (ısırmada kırmızı renk) ve pozitif (tümü kırmızı tüpler) gösteren 1,0 mL %1 trifeniltetrazolyum içeren SIM orta plaka * çekirdeksiz tüp.....42
Şekil 3.6 Aynı hastadan alınan sekiz idrar *E. coli* (solda) ve bağırsak (sağda) antimikrobiyallere duyarlılık testi. 46
Şekil 3.7 Fenotipik test ve gruba göre *E. coli* izolatları olan hastaların yüzdesi. (A): Kolonizasyon grubu; (B): Tekrarlayan ÜSİ olan grup; (C): Topluma ve hastaneye kabul İYE olan gruplar 49
Şekil 4.1 Daha önce idrar kültürü pozitif olan bir hastada dilaltı bakteri aşısı isteme örneği: Escherichia Coli 59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Tekrarlayan İYE'nin gelecekteki araştırmalar için endikasyonları 3

Çizelge 1.2 İYE tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar 4

Çizelge 1.3 İYE ilaç listesi 7

Çizelge 3.1 Dört gruba ayrılan 92 hastadan alınan *Escherichia coli* izolatının klinik materyale göre dağılımı 37

Çizelge 3.2'de 295 adet *E. coli* izolatının kadın grubu ve analiz edilen klinik materyale göre virülans faktörlerinin ifadesine göre dağılımı görülmektedir. 45

Çizelge 3.2 Virülans faktörlerinin ifadesine göre *E. coli* izolatlarının grup ve klinik materyale göre dağılımı 46

Çizelge 3.3 Kolonizasyon gruplarından ve tekrarlayan İYE geçiren Escherichia coli izolatları arasında sekiz antimikrobiyallere direnç yüzdesi 53

Çizelge 3.4 Toplumda İYE geçiren ve hastaneye yatırılan gruplardan *E. coli* izolatları arasında sekiz antimikrobiyallere direnç yüzdesi 54

Çizelge 3.5 *E. coli* izolatlarının sekiz antimikrobiyallere karşı duyarlılık profilleri 56

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) dünya çapında tıbbi konsültasyonların en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilir (Inaguazo and Robert 2017), İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) dünyadaki morbiditenin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve üropatojenik *Escherichia coli*, bu enfeksiyonlarla ilişkili nedensel ajandır. Birçok komplike olmayan İYE'den sorumludur. Bu bakterilerin bağırsak florasından oluşup mesaneye gelmeleri ve tırmanma yolu ile üretra yoluyla böbreklere ulaşmaları mümkündür. Kadınlarda, bakteriler idrar yoluna girmeden önce üretra çevresindeki bölgelerde ve vajinanın ağzında yerleşme meydana gelebilir.

Enfeksiyonun başlangıcı, patojen ve konakçı arasındaki bir iletişim ve tipik olarak virülans faktörlerinin bir kombinasyonunu ifade eden İYE'ler, kapta aşırı yüklenen konakçı direnç cihazları nedeniyle İYE'lerin oluşumuna yol açar. Bu tür virülans faktörlerinin incelenmesi, örneğin farklı türde virülans ve toksinler, demir alım sistemleri ve hücre duvarı avantajları, diğerleri arasında, hastalığın patogenezini aydınlatmak için karmaşık olabilir (Blanco *et al.* 2016).

İdrar yolu enfeksiyonları, tekrarlayan veya yeniden enfeksiyon olabilen geçmiş bir epizod çözüldükten sonra enfeksiyon geliştiğinde, tekrarlayan olarak gizli olabilir. Bu çalışmanın amacı, İYE hastalarında ileri ve önemli koruyucu terapötik etkilere yol açabilecek İYE patogenezinin belirlenmesini sağlamaktır ve bu çalışmanın üriner virülans faktörlerini, antimikrobiyal duyarlılık profilini ve antibiyotik genetik profilini değerlendirmek amaçlanmıştır (Inaguazo and Robert 2017). *Escherichia coli*, olası bir enfeksiyon kaynağını belirlemek amacıyla idrar yolundan sonra ve bağırsak mikrobiyotasından uzak olanlar tarafından karşılaştırılmıştır.

Tezin Amacı

• Bu çalışmanın amacı, daha önce başka çalışmalarda yayınlanmış bilimsel literatürün bibliyografik araştırmasına dayalı olarak idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* prevalansı üzerine etkilerini belirlemek.

• Bağdat Irak'taki Üroloji polikliniği AL-Karama eğitim hastanesinde kronik olarak sondalanan ve takip edilen hastalarda İYE'ye neden olan ajanların sıklık ve duyarlılık profilini değerlendirmek.
• İnterlökin reseptörleri ile immünolojik yönleri incelemek olarak belirlenmiştir.

1.1 Laboratuvar Tanısı

İYE araştırması, hastanın yaşı, cinsiyeti, İYE şüphesinin yüksek veya düşük olup olmadığına ve enfeksiyona yakın olup olmadığına göre değişir. Temel ve son derece önemli muayene, ideal numune toplama, hijyen, şüpheli İYE vakaları için uygulanan rutin işlemlerdir. Bu analizde fiziksel karakterler aşağıdaki değişiklikleri gösterebilir: idrarın rengi daha güçlü olabilir; belirgin bir koku (amonyak üretimi nedeniyle) ve Proteus enfeksiyonlarında ürenin ürata dönüşmesiyle birlikte idrar pH'sında artış. Reaktif şeridi incelemesinin değerlendirilmesinde, Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda gözlenen nitritin-nitrata (pozitif nitrit) dönüşümü önemlidir; pozitif lökosit stearazı, lizisini temsil eder ve nadiren yanlış bir pozitif sonuca sahiptir, bu da İYE'nin önemli bir belirtecidir. Hemoglobin taraması pozitif olabilir. İdrar sedimentinin analizi lökositüri, hematüri ve piyüri gösterebilir. İYE için muayene, sorumlu organizmanın tanımlanmasını, mevcut koloni sayısını ve kültüre alınan mikrobun çeşitli ilaçlara duyarlılığını sağlayan ve tedaviye rehberlik eden idrar kültürüdür. Ayrıca değerlendirmeyi tam kan sayımı ile tamamlayan sistemik tutulum olan veya diyabet ve kronik böbrek hastalığı olarak bilinen altta yatan hastalıkların varlığında kan kültürü biyokimyası gösterilecektir.

İdrar yolunun araştırılması için mevcut olan teşhis prosedürleri, katı bir endikasyonla idareli bir şekilde kullanılmalıdır. En yüksek İYE sıklığının kadınlar olduğu göz önüne alındığında, görüntüleme çalışmaları üriner anatomik değişikliklerin düşük bir insidansını göstermiştir (Samarai *et al.* 2017) ve komplike İYE gibi spesifik durumlar için ayrılmalıdır. Erkeklerde ve erkek çocuklarda ilk İYE sırasında ultrason veya karın ve pelvis tomografisi veya ilki için rezonans ve erkek çocuklar için ultrason ve üretosistografi ile inceleme yapılmalıdır. Çizelge 1.1, görüntü değerlendirmesinin (ultrason veya tomografi veya rezonans) takip etmesi gereken durumları göstermektedir.

Çizelge 1.1 Tekrarlayan İYE'nin gelecekteki araştırmalar için endikasyonları

İdrar yollarında cerrahi veya travma
İYE tedavisi sonrası mikro veya makrohematüri
Böbrek veya mesane taşı
Obstrüktif semptomlar
İdrar kültüründe üreyi parçalayan bakteriler (Proteus, Yersinia).
Uygun antibiyogram tedavisinden sonra bakteri kalıcılığı
Karın-pelviks tümörler
Diyabet ve diğer düşük bağışıklık hastalıkları
Pnömatüri, fekalüri, divertikülit öyküsü, anaerobik bakteri
Tekrarlayan piyelonefrit

1.2 Tedavi

İYE tedavisi, çok çeşitli kemoterapi ve antibiyotikler kullanılarak yapılabilir (Çizelge 1.2). Bu ilaçların seçimi, bakteri üremesini engelleme olasılığının daha yüksek olması, yan etki insidansının daha düşük olması, yüksek idrar konsantrasyonu, hastanın klinik durumu ve tedavi maliyetinin dikkate alınması gibi kriterlere dayanmalıdır.

Çizelge 1.2 İYE tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar

Malzeme seviyeleri	**Doz (mg)**	**Aralık (saat)**	**Yönetim yolu**
Aminoglikozitler Amikasin Gentamisin	15mg / kg 3/5 mg / kg	8/8 veya 12/12 8/8	EV / IM EV / IM
Karbapenemler İmipenem Meropenem	500/1000 500/1000	6/6 veya 8/8 8/8	EV EV
Sefalosporinler Sefaleksin Sefepim Sefiksim Sefotaksim Seftadizim Seftriakson	500 1000/2000 200 1000/2000 500/2000 500/2000	6/6 12/12 12/12 6/6 veya 8/8 8/8 veya 12/12 12/12 veya 24/24	VO EV / IM VO EV / IM EV / IM EV / IM
Metenamin	500 to1000	6/6	yaşlılar
Aztreonam Monobaktamikler	1000	8/8	EV / IM
Nitrofurantoin	50 to 100	6/6	yaşlılar
Amoksisilin / Klavulanat Penisilinler / Ampisilin / Klavulanat	500 + 1000 1500 + 3000 375 + 750	8/8 6/6 veya 8/8 12/12	VO EV VO
Kinolonlar Siprofloksasin Levofloksasin Norfloksasin	250 to 500 500 400	12/12 24/24 12/12	EV / VO VO VO
Sülfametoksazol / Trimetoprim	800 + 160	12/12	EV / VO

Tedavi süresine gelince, mikrobiyolojik açıdan en iyi terapötik etki, komplike olmayan enfeksiyonlar için 5 ila 10 gün arasında bir süre ile elde edilir (Sahu *et al.* 2018), ancak semptomlar üçüncü ve beşinci günler arasında kaybolur. Komplike enfeksiyon ve piyelonefrit vakalarında tedavi en az iki hafta uzatılmalıdır.

İYE'lerin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisini hesaplamak için, "Böbrek Hastalıklarında Diyetin Değiştirilmesi (MDRD) ve Kronik Böbrek Hastalığı

Epidemiyolojisi İşbirliği (CKD-EPI)" prosedürüne uygun olarak şu anda çeşitli uygulamalarda mevcut olan ve rehberlik eden birkaç denklem bulunmaktadır. Buna göre özellikle kreatinin klirensi ile böbrek fonksiyonunun ölçümü ile iyi bir korelasyona sahip olan tahmini böbrek fonksiyon değerlerine göre ilaç dozlarının düzeltilip düzeltilmeyeceği kolayca belirlenebilmektedir.

a) Komplike olmayan sistit: Kendiliğinden iyileşmesine atıfta bulunulmasına rağmen, plasebo kontrollü çalışmalar antibiyotiklerle daha hızlı iyileşme göstermiştir. Daha önce tarif edildiği gibi, etyolojik ajan olarak *E. coli'nin* ardından diğer enterobakterilerin prevalansı vardır ve deneyimler, tedavinin zorunlu olduğu durumlarda, sülfametoksazo-trimetropin, kinolonların tercihli kullanımı ile ampirik tedaviye başlamak için idrar kültürünün beklenmemesine izin verir veya idrar kültürü sonucuna göre değiştirilmesi gerekmektedir.

b) Asemptomatik bakteri: Doktorlar arasında bu durumun varlığında hangi yoldan gidileceği konusunda endişeler vardır. Genel olarak kadınlarda, uygulanacak davranış, izleme veya eradikasyon tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Sistitte olduğu gibi, etiyolojik ajan olarak *E. coli* baskındır ve onu diğer enterobakteriler takip eder. Yakın tarihli bir çalışmada, Grabe et al., diğer çalışmalar tarafından da en çok önerilen uygulama olarak izleme yaklaşımını önermiştir.

Tedavi için istisnalar: hamilelik, böbrek hastalığı, veziko-üreteral reflü, böbrek nakli, kronik böbrek hastalığı, üriner enstrümantasyon ve cerrahi olarak sıralanmaktadır. Tedavi, bakterinin duyarlılığına, hamile kadınlar için penisilin tercih kurallarına, çocuklar için kinolonların kontrendikasyonlarına ve transplant ve nefropatlar için doz ayarlamasına bağlıdır. Üriner semptomların hafifletilmesi için, yaygın ağrı kesiciler ve fenazopiridin ile günde üç kez 200 mg'a kadar dozlarda üç güne kadar yapılabilir.

c) Akut piyelonefrit: Akut piyelonefritin klinik tanısı konulduktan sonra rutin muayene ve kültür, kan sayımı, biyokimya, kan kültürü ve görüntü değerlendirmesi için idrar, tercihen böbrek dokusu tutulumunun doğrulanmasına ve komplikasyonlarının tanımlanmasına izin veren tomografi yapılmalıdır. Genellikle, antibiyotikler

aminoglikozitler, sefalosporinler, kinolonlar, karbapenemler, sefalosporinler ve trimetoprim/sülfametoksazol tarafından tercih edilmektedir.

d) Karmaşık İTÜ: Hastanın öyküsü ve klinik muayenesi hastalığın varlığını ortaya çıkarabilir. Ayrıca, bu İYE tedavisinin standardize edilmesi güç olduğundan, ampirik tedavinin başlamasından sonra 72 saate kadar bulaşıcı durumun devam etmesi durumunda, ciddi bir durumun varlığı ile başlamaması gereken durumdan şüphelenilmelidir.

Tedaviye, hafif ile orta şiddette ampirik olan hastalarda muayene için idrar toplandıktan sonra başlanabilir, hamilelerde ise penisilinler tercih edilerek trimetoprim-sülfametoksazol, makrodantin veya kinolonlarla oral tedaviye başlanabilir. Ağır vakalarda tetkik için idrarın alınması, kan sayımı, biyokimya ve idrar kültürü yapıldıktan sonra damar içi tedaviye başlanır. Görüntüleme muayeneleri, olası ilişkili idrar değişikliklerini tanımlamayı mümkün kılar. Gram negatif vakalarda tedavi seçenekleri (Aal-Aaboda *et al.* 2018), farklı jenerasyonlardan sefalosporinler, aminoglikozitler, kinolonlar ve karbapenemlerdir. Şüpheli Gram pozitifler için ampisilin veya vankomisini aminoglikozidlerle ilişkilendirilir. Üriner manipülasyonun meydana geldiği durumlarda karbapenemlerin ve monobaktamiklerin kullanımı da düşünülmelidir.

e) Tekrarlayan İYE: Tedavisi, aşağıda açıklanan kemoprofilaksi ve diğer İYE önleme prosedürlerine dayanır.

f) Profilaksi: esas olarak kadınlara ve onların tekrarlayan enfeksiyonlarına yöneliktir ve ilaçsız ve ilaçlı tedavi olarak ikiye ayrılır ve negatif idrar kültürü sonrası başlanmalıdır.

İlaç dışı prosedürler, bazıları etkili bir şekilde tartışılan çeşitli önlemleri içerir:

- bol su alımını sürdürmek (> 2L / gün)
- sık diürez (2/2 veya 3/3 saat)
- uyumadan önce mesaneyi boşaltma
- cinsel ilişkiden sonra idrar yapmak

- banyoda kimyasal katkı maddelerinin kullanımını ortadan kaldırma
- köpük banyolarından kaçınma

İlaç önlemlerine gelince, antibiyotikler ve diğer ilaç sınıfları dahildir. Antibiyotikler ve kemoterapi ile ilgili olarak, tercihen bunlar Çizelge 1.3'te listelenmiştir ve daha az idrara çıkma süresi olan ve bunun sonucunda mesanedeki konsantrasyonlarında bir artış olan geceleri alınmaları önerilir. Bu ilaçlar uzun süreli kullanımlarında güvenlik göstermiştir.

Cinsel ilişkiden sonra ortaya çıkan İYE vakalarında, kadınlara Çizelge 1.3'te listelenen ilaçlardan 1 tableti cinsel ilişkiden sonra ve ilişkiden sonraki iki saat içinde almaları talimatı verilmelidir.

Çizelge 1.3 İYE ilaç listesi

Malzeme seviyeleri	**Doz (mg)**	**Süre (ay)**	**Yönetim**
Sülfametoksazol-Trimetoprim	200/40	3 to 12	gecede 1 cp
Nitrofurantoin	50 to 100	3 to 12	gecede 1 cp
Norfloksasin	400	3 to 12	gecede 1 cp
Sefaleksin	250	3 to 12	gecede 1 cp

Diğer ilaçlarla tedavi:

Menopozdaki kadınlarda topikal vajinal östrojen endikedir, bu da eyleminin mesane üroepitelyumunun farklılaşmasının düzeltilmesiyle bağlantılı olduğunu ve İYE'ye karşı korumayı desteklediğini düşündürür (Hussein *et al.* 2017).

1.3 *E coli* Özütü

Askobik asit, üriner pH'ın düşmesinden kaynaklanan düşük komplikasyon insidansı nedeniyle bir başka çekici üründür. Önerilen dozaj, tercihen geceleri tek bir dozda 0,5 ila

1,0 g'dır. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), alt veya üst idrar yolunda patojenik mikroorganizmaların varlığına karşılık gelir. Genellikle insandaki en yaygın bakteriyel enfeksiyon alt tiplerinden biri olarak kabul edilirler (Jasim and Nooralden 2019). Bu tür enfeksiyonlar, üretrit ve sistit olarak kendini gösteren veya piyelonefrit olarak ortaya çıkan yüksek idrar yolunu etkileyebilir. İYE'ler kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve kadınların yaklaşık yarısının yaşamları boyunca en az bir İYE atağı geçireceği tahmin edilmektedir. Çok daha sınırlı sayıda kadında kronik olarak tekrarlayan İYE gelişir, bu da tekrarlayan İYE olarak bilinen duruma yol açar ve bu durum Uluslararası Kontinans Derneği / Uluslararası Ürojinekoloji Derneği tarafından kursta üç enfeksiyon atağının teşhisi gibi tanımlanır.

1.4 Risk Faktörleri

Daha önce belirtildiği gibi, kadınlar zaten İYE gelişimi için daha yüksek risk altındadır ve bu, kadın genitoüriner yolunun anatomik özellikleri ile ilgilidir. Anüs ve üretra arasındaki yakınlık ve kadın üretrasının erkekten daha kısa olması, üropatojenlerin alt idrar yoluna çıkma riskinin artmasına katkıda bulunur. Ek olarak, diğer bazı risk faktörleri, özellikle tekrarlayan durumlar olmak üzere, İYE'lerin gelişimi ile ilgilidir.

Aktif cinsel yaşam: cinsel olarak aktif kadınların İYE geliştirme riski yüksektir; ek olarak, kadının cinsel yaşamının belirli özellikleri, daha yüksek cinsel ilişki sıklığı (haftada ≥ 3 kez, beş kat daha fazla İYE oranıyla sonuçlanır veya = 5,6; %95 GA 3, 1 gibi) bu riski artırabilir. – 10,1), doğum kontrol yöntemi olarak diyafram veya sperm öldürücü kullanımı, yeni cinsel partnerler, öncesi (OR = 2,1, %95 GA 1,2 ila 3,6) ve sonrası (OR = 2,8, %95 GA) gibi yetersiz genital hijyen uygulamaları 1,5 ila 9,8).

Gebelik: gebelik, alt ve üst genital sistemde daha fazla idrar stazı ile ilişkilidir, ya hamile uterus tarafından yapılan sıkıştırma ile ilişkili boşaltma güçlükleri ya da hamilelik sırasında gözlenen azalmış üreteral peristaltizm ve hafif üreteral dilatasyon neden olur. Bu durağanlık eğilimi, üriner sistemin bakteri yapışmasına ve istilasına karşı koruma mekanizmalarından birini bozar- idrar akışı ve işeme bu da sonunda yüzeysel hücrelerin dökülmesine ve sonunda yapışabilecek bakterilerin ortadan kaldırılmasına yol açar. Bu

tür değişiklikler, gebelik sırasında asemptomatik bakteriüri, piyelonefrit ve tekrarlayan İYE prevalansını arttırır.

Menopoz: tehdit sırasında, vajinal mikrobiyota laktobasil açısından zengindir, vajinal ortamı asitli tutabilir, bu da üretra boyunca yükselebilen ve İYE'lere neden olabilen patojenik enterobakterilerle kolonizasyonu zorlaştırır. Menopozda gözlenen hipoöstrojenizm, laktobasillerin kaybı ve ortamın pH'ının yükselmesi ile vajinal mukozanın mikrobiyotasında ve atrofisinde değişikliklere, üropatojenler tarafından artan vajinal kolonizasyon riski ve yükselen enfeksiyonlarla ilişkili faktörlere neden olur.

İdrar kaçırma ve işeme bozuklukları: yavaş veya eksik mesane boşalmasının varlığı ve 30 mL'den fazla işeme sonrası kalıntılar, tekrarlayan İYE riskinin artmasıyla ilişkilidir. Ek olarak, idrar kaçırması olan kadınların, idrar kaçırması olmayan kadınlara kıyasla tekrarlayan İYE geliştirme olasılığı altı kat daha fazladır (OR 6,65, %95 GA 2,5 – 17,7).

Obstrüktif faktörler- genital prolapsus, renal litiazis, posterior üretral valv, vezikoüreteral reflü, uzun süreli veya aralıklı kateterizasyon kullanımı üriner staza neden olabilen durumlardır.

Tanım olarak, tekrarlayan İYE'ler, idrar kültürü yoluyla mikrobiyolojik kanıt gerektirir. Bununla birlikte, düşük maliyet etkililiği ve düşük tanısal faydası nedeniyle bu kadınların çoğu için diğer araştırmalar rutin olarak önerilmemektedir. Buna rağmen yapısal anormalliklerin, idrar yollarında yabancı cisimlerin ve ürolitiyazis varlığının tekrarlayan İYE ile ilişkili olabileceği ve bu tür durumların potansiyel olarak tespit edilip tedavi edilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, bu durumlardan herhangi birinden şüpheleniliyorsa, görüntüleme muayeneleri (boşaltım ürografisi, bilgisayarlı tomografi ve böbrek ve idrar yollarının ultrasonografisi dahil) ve sistoskopi kullanılarak ürolojik inceleme ayrı ayrı belirtilebilir.

Önleme Stratejileri:

Tekrarlayan İYE geçiren kadınlarda davranışsal önlemler ve bir dizi ajan dahil olmak üzere bir dizi olası önlem ve tedavi uygulanabilir.

Doğum kontrol yöntemi seçimi: Diyaframların, servikal kapakların ve sperm öldürücülerin (spermisit içeren erkek prezervatifleri bile) kullanımı tekrarlayan İYE riskini artırır. Bu durumda olan ve bu yöntemleri kullanan kadınlar, alternatif doğum kontrol yöntemlerini tartışabilirler.

Hijyen ve idrara çıkma alışkanlıkları: Kanıtlar sınırlı olsa da idrar çıkışını artırmak için bol sıvı alımına ek olarak, cinsel ilişkiden hemen sonra perine hijyeni ve idrara çıkma performansı riskin azalmasına katkıda bulunabilir.

1.5 Antibiyotikler

Profilaksi rejimlerinde antimikrobiyallerin kullanımı ile İYE'nin ilk semptomlarını yaşayan kadınlar tarafından kendi kendine uygulanan tedavi, antibiyotik kullanan kullanımıdır. altı aydan fazla antibiyotik profilaksisi olan vakalarda İlk tedaviden sonra en uygun tedavi sırasının ne olması gerektiğini gösteren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Sürekli, günlük profilaksi rejimlerinin kullanımı, birbirleriyle ve plasebo ile karşılaştırıldığında farklı antibiyotiklerin (nitrofurantoin, sülfametoksazol-trimpetoprim, norfloksasin) kullanıldığı sayısız kontrollü çalışma tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve karşılaştırıldığında nüks insidansını azaltmada mükemmel etkinlik göstermiştir.

Plasebo, Cochrane vakfı tarafından, 10 kontrol ve 430 örnek içeren çalışmada, uygulanan meta-analiz (Albert *et al*. 2004) yöntemi ile, çoklu antibiyotiğin plaseboya karşı etkisi karşılaştırılmıştır. Buna göre, antibiyotik grubunda mikrobiyolojik nüks olasılığı yaklaşık %80'lik bir azalma göstermiştir. Aynı zamanda, Antibiyotiklerle klinik nüks de önemli ölçüde azalmıştır. Öte yandan, antimikrobiyal kullanan gruplar, genital kandidiyazis ve gastrointestinal semptomlar dahil olmak üzere daha yüksek yan etki insidansına sahiptir. Çeşitli antibiyotikler arasında bireysel olarak yapılan karşılaştırmada, herhangi bir ajanın üstünlüğüne dair bir kanıt yoktur. Bu ajanın profilinin klinik olarak anlamlı konsantrasyonlara yalnızca idrar yolunda ulaşması ve teorik olarak bağırsak ve vajina kreatinin klirensi 30 mL/dk'dan daha azdır. Olumsuz etkilere ek olarak, sürekli antibiyotik profilaksisi ile ilişkili bir başka problem, kullanılan ajana karşı mikrobiyal

direnç geliştirme potansiyelidir; bu, sülfametoksazol-trimetoprim (SMX-TMP) ve siprofloksasin ile yapılan çalışmalarda önceden gözlemlenmiştir. Sürekli profilaksi rejimlerinin kullanım süresi tartışmalıdır; bazı yazarlar, altı ay boyunca kullanımı, ardından antibiyotiksiz bir gözlem dönemi önermektedir, ancak beş yıla kadar daha uzun süreler incelenmiştir ve rejim profilaksisinin askıya alınmasından sonra kadınlarda tekrar enfeksiyonlara karşı dirençsizlik görülmüştür.

Tekrarlayan İYE ile cinsel aktivite arasında bir ilişki bulunan kadınlar için, antibiyotik profilaksisinin sürekli kullanımına bir alternatif, bu ajanların cinsel ilişki sonrası post-koital profilaksi rejiminde uygulanmasıdır. Postkoital profilaksiyi 125 mg siprofloksasin ile aynı günlük dozun sürekli kullanımına kıyasla karşılaştıran bir çalışmada, semptomatik İYE insidansında karşılaştırılabilir bir azalma gözlemlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, post-koital rejimde SMX-TMP, başka bir kontrollü çalışmada enfeksiyon insidansını azaltmada önemli ölçüde daha etkilidir (Cerovic *et al.* 2017). Kısacası, sürekli ve cinsel ilişki sonrası profilaksi arasında etkililik açısından bir fark yoktur.

Antimikrobiyallere maruz kalmayı ve bakteriyel direnç üzerindeki etkisini en aza indirmeye yönelik başka bir strateji, kadın tarafından yeni bir İYE düşündüren semptomların tanınması yoluyla kendi kendine tedavidir. Semptomlarına dayalı olarak kadınlar tarafından İYE'nin kendi kendine teşhisi için %85 ila %95'lik bir doğruluk gösterilmiştir (Bonten *et al.* 2020). Bu stratejide tıbbi rehberlik özellikle önemlidir, böylece kadının talimatlara uyması ve ısrarlı durumlarda yardım istemesi sağlanır.

Yaban mersini: Kızılcık özlerinin, *E. coliuropathogens*'in ürotelyal epitelyuma yapışma kapasitesini azalttığını in vitro olarak gösteren uzun süredir devam eden deneysel kanıtlar vardır. Bununla birlikte, böyle bir özelliğin klinik etkisi tartışmalıdır. Kızılcık türevli ürünlerin (meyve suyu veya kapsüller) kullanımını plasebo ile karşılaştıran bazı randomize kontrollü araştırmalar, yeni İYE epizodları ve bakteriüri / piyüri insidansında bir azalma göstermiştir. Öte yandan, benzer karşılaştırmalara sahip diğer randomize araştırmalar, kızılcık ile gözlemlenen nükslerin sayısı plaseboya eşdeğer olmakla birlikte, gruplar arasında hiçbir fark bulunmamıştır. Aynı zamanda, randomize çalışmaların meta-

analizleri tutarlı sonuçlar göstermemiştir. Meta-analiz içeren sistematik bir inceleme de, tekrarlayan İYE'leri olan kadınlarda (RR = 0,53, %95 CI 0,33-0,83), farklı dozda, farklı kızılcık ürünlerinin çalışmalar arasında yüksek klinik heterojeniteye olan faydasını ortaya koymuştur. Cochrane vakfının daha fazla sayıda çalışmayı içeren ve daha fazla katılımcı ekleyen (24 çalışma ve 4473 kadın) meta-analizli başka bir sistematik incelemesinde ise, kızılcık ile herhangi bir tedavi veya plasebo arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Makul bir etki mekanizması olmasına rağmen, kızılcıkların tekrarlayan İYE'si olan kadınlar için antibiyotiklerin yerine etkili bir tedavi olarak kullanılmasını önermek için kesin bir kanıt yoktur ve fakat birkaç klinik çalışma fayda sağladığını düşündürmektedir. Öte yandan, antimikrobiyal içermeyen tedavileri denemek isteyen kadınlarda riskler ve potansiyel yan etkiler daha düşük olarak gözlenlenmiştir ve kullanımlarında herhangi bir zarar yoktur.

Topikal hormon tedavisi: Tekrarlayan İYE'si olan menopozal kadınlarda, topikal östrojen tedavisinin tekrarlama riskini azaltmada etkili olduğu düşünülmektedir. Topikal hormon, vajinal pH'da bir azalma ve enterobakteriler tarafından kolonizasyon için daha az potansiyel ile normal vajinal florayı eski haline getirmektedir (Assafi *et al.* 2018).

Laktobasiller: Özellikle laktobasil içeren probiyotiklerin kullanımı, bu ajanların düşük bir vajinal pH'ı koruma, üropatojenlerin yapışmasını azaltma ve enterobakterileri vajinal ortamdan elimine edebilen hidrojen peroksit üretme potansiyeli nedeniyle incelenmiştir. Vajinal kapsüller yoluyla uygulanan laktobasil kullanımını araştıran dört randomize klinik çalışma arasında, bu çalışmaların üçünde plasebo ve süt özü ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmamıştır (Al-Mukhtar 2019); aynı zamanda laktobasili büyüme faktörüyle karşılaştıran dördüncü çalışmada da iki müdahale arasında hiçbir fark ortaya çıkmamıştır.

1.6 İmmünostimülanlar

OM-89 olarak adlandırılan, ısıyla inaktive edilmiş 18 *E. coli* serotipinden elde edilen bir özütün kullanılması hem doğal hem de edinilmiş bağışıklığı uyarabilir, bu da nötrofillerin ve dendritik hücrelerin daha fazla toplanmasına ve immünoglobulin G ve A'nın

üretilmesine neden olur, *E. coli* özünde bulunan antijenler için spesifiktir. Böyle bir bileşik, birbirinden farklı 4 çalışmada incelenmiş ve 891 kadını içeren bir meta-analiz sonucunda, plaseboya karşı nüks sayısında önemli bir azalma olduğu ortaya çıkmıştır (RR = 0,61, %95 CI 0,48 ila 0,78) Ayrıca, plaseboya kıyasla önemli bir yan etki görülmemiştir. Bu çalışmada, altı *E. coli* suşu, bir *Proteus, Morganella, K. pneumoniae ve E. faecalis* suşundan oluşan bir vajinal lizat (fitil formatı) test edilmektedir. Buna göre, ilk 4 haftada daha düşük bir İYE insidansı olmasına rağmen, 20 haftada hiçbir fark oluşmamıştır. Ancak, ilk uygulamadan sonra rapel dozlu ikinci bir çalışma enfeksiyonu azaltmıştır.

1.7 Bağışıklık Tepkisi ve İdrar Yolu Enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonu, idrar yolunun en sık görülen hastalığıdır ve konağın savunma mekanizmalarını aşan, inflamatuar bir reaksiyona ve morfolojik veya fonksiyonel değişikliklere neden olan, az ya da çok sıklıkla etkileyen bir klinik yanıtla üriner sistemin mikrobiyal istilası olarak tanımlanır (Alvarez 2008).

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE'ler) enfeksiyon bölgesine göre; idrar (asemptomatik bakteriüri), mesane (sistit), böbrek (piyelonefrit) ve kan (bakteremi) olarak sınıflandırılır.

Semptomatik idrar yolu enfeksiyonları yaklaşık 1,4 / 1.000 yenidoğanda görülür. En sık sünnetsiz erkek bebeklerde görülürler, bunu sıklık sırasına göre kızlar izler. Semptomatik ve asemptomatik enfeksiyonlar, 7-11 yaş grubundaki okul çağındaki kızların %1,2 ile 1,9'unda görülür ve bu yaştaki erkeklerde nadirdir. Genel olarak, idrar yolu enfeksiyonu kadınlarda daha sıktır, yaşlılarda (emzirme ve yaşlılık) veya idrar yollarında tıkanıklık veya enfeksiyona neden olan malformasyonlar dışında erkeklerde nadirdir. Hamilelikte ise yaygın olarak görülmektedir. Kadınları İYE'lere daha duyarlı hale getiren erkek ve kadın üretrası arasında anatomik farklılıklar vardır. Kadın üretrası daha kısadır, vajinal açıklığın yakınında bulunur ve mesaneye, üreterlere ve böbreklere yayılabilen iltihaplar ve enfeksiyonlar gösterebilir. İkincisi genellikle mikroorganizma içermez; ancak yetişkinlerde alt üretra, meatus, vajina ve vulva çok sayıda mikroorganizma tarafından kolonize edilir (Castillo *et al.* 2015).

Sağlıklı kadınların vajinal florasının anüs çevresi dışında enterik bakteri içermesi nadirdir. *Candida* cinsinin mantarları, *Torulopsisy geotrichum* ve *Trichomonas vaginalis* gibi protozoalar az sayıda bulunabilir, Gebe kadınların yaklaşık %15-20'si yenidoğan için potansiyel bir patojen olan *Streptococcus agalactiae* tarafından vajinada kolonizasyon gösterir. *Staphylococcus epidermidis*, hemolitik olmayan streptokoklar ve difteroitler, kadın ve erkek üretranın distal kısmında baskın olan organizmalardır. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) dünyadaki başlıca morbidite nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve vakaların %80'inde üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC) bu enfeksiyonlarla ilişkili nedensel ajandır (Luna *et al.* 2018)**.**

Mikropların istila yolları şunlar olabilir: hematojen, lenfatik ve yükselen. Yükselen rota en yaygın olanıdır. Dişi üretranın özelliği ve anüse yakınlığı, tahliyeden sonra minimum miktarda dışkı kalıntısının varlığı, dişi perine bölgesindeki mikropların ve nemin hareketliliği, mikroorganizmaların geçişini açıklayan ana faktörlerdir.

Ana istila mekanizmaları; mikropun kendisinin aktif hareketi ve üretrovezikal reflü olarak sıralanabilir. Genital bölgede mevcut olan nem, hareketli olan mikropların (*E. coli, Enterobacter spp, Proteus spp, vb.*) aktif yer değiştirmesine, diğer yandan intravezikal basınç keskin bir şekilde arttığında veya kesildiğinde ortaya çıkan emme etkisine yardımcı olur. Perinetik bölgede bulunan tüm bu mikroorganizmaları üretra ve mesaneye taşıyan ani idrara çıkmadır. Akut mesane enfeksiyonları üretral kanalın boşalma ve kapanma mekanizmasını değiştirerek geçici reflüye neden olur. Enfekte üreter ürodinamik değişikliklere uğrar ve Brown hareketi ile durgun idrarda asılı kalan bakteriler, antiperistaltik dalgalar veya boşaltma açığı tarafından oluşturulan idrar kolonu ile yükselebilir. Renal düzeyde, pyelointerstisyel retrograd reflü kanallarının (pelvisten parankime kadar) varlığı, bakterilerin renal interstisyuma girmesine neden olur. Üreteral hipotoni ve vezikoüreteral kapak mekanizmasının yetersizliği ile ilişkili gibi görünen hamilelik sırasında daha fazla üst idrar yolu enfeksiyonu meydana gelir. Öte yandan, yaşamın erken döneminde başlayan İYE'lerin %16,8 ila %46,0'ı, başta veziko-üreteral reflü (VUR) olmak üzere üriner sistemde (UTA) bir anormallik gösterir. Çoğu bakteri, konakçı tarafından yerleştirilen engelleri aşmak ve kolonizasyona ulaşmak olan silahlara sahiptir.

E. coli, idrar yollarını istila etme yeteneği nedeniyle en çok çalışılan bakterilerden biridir. Çok sayıda çalışma, bakteri yüzeyinde eksprese edilen ve spesifik antikorlar tarafından tespit için erişilebilir olan spesifik virülent faktörlerin veya antijen serotiplerinin varlığını doğrulamıştır. Bununla birlikte, günümüzde en önemli kabul edilen virülans faktörü, konak epitel hücrelerinin yüzeyindeki tamamlayıcı yapıları tanıyan uçta bir lektin bulunan saç benzeri yapılar olan fimbria veya pilis tarafından üroepitelyuma bakteri yapışma yeteneğidir. *Proteus spp, Providencia, Morgadella vb.* gibi üreaz üreten başka bakteriler de vardır, amonyak böbrek için toksik olduğu için çok öldürücüdürler ve ayrıca enfeksiyon yoluyla idrar yollarını tıkayan taşlar oluştururlar.

Upatojenik *Escherichia coli* (UPEC) en sık neden olan ajandır, hastanelerdeki kateter enfeksiyonları *Staphylococcus, Klebsiella, Enterobacter, Proteus* ve *Enterococcus* gibi diğer cinslerle ilişkilendirilmiştir. Quinones, Küba'da *Enterococcus* cinsinin virülansını incelemiş ve bunun, onun dokulara yapışması ve istilası, toksik maddelerin salgılanması, konağın bağışıklık tepkisinin modülasyonu ve diğer suşlarla genetik değişim olasılığı aracılığıyla gerçekleştiğini bildirmiştir.

Mikropların virülanslarını belirleyen patojenik özelliklerine ve duyarlı konağın idrar yolunda kolonizasyonları için uygun koşullara rağmen, organizmanın lokal ve sistemik olarak hareket eden ve aynı zamanda mikropların üriner sisteme girişine karşı savunan savunma mekanizmaları vardır.

1.8 Doğuştan Gelen Bağışıklık

İlk etapta mikroorganizmaların girişini ve çoğalmasını engelleyen fiziksel-kimyasal bariyerler ele alınır. Bunlar şunları içerir: üriner sistemin anatomik, fonksiyonel ve immün bütünlüğü, idrara çıkma, idrarın antibakteriyel özellikleri, bozulmamış fagositik fonksiyon ve normal perineal floranın varlığı (Perez Martin 2017).

İdrar yolunda, mukoza renal pelvisten mesaneye geçiş epiteline sahiptir, kalınlığı pelviste 2-3 hücreden boş mesanede 6-8 hücreye kadar değişir. Üretrada epitel farklı kısımlarda

ve her iki cinsiyette de değişkendir. Mukoza bütünlüğünü garanti eden epitel birliği, çoğalmayı ve bakteri istilasını önlemek için önemli bir faktördür. Mukus, epitel hücreleri üzerindeki reseptörleri gizleyerek çalışır, ayrıca patojenik mikroorganizmaların onlara yapışmasını önler. Öte yandan mikrobisidal maddeler salgılarlar ve antijenlerin yapıştığı yerde çeşitli sürüklenme mekanizmalarıyla dışarıya atılmak üzere reseptörlere sahiptirler. Patojenik biyolojik ajanların dışarıya sürüklenme mekanizmaları, konakçı içinde daha az miktarda patojeni yok etmek zorunda kalarak, bağışıklık tepkisinin mikrobisidal etkisinde daha fazla etkinliği garanti ettikleri için büyük önem taşımaktadır, çünkü onlar sayesinde, onlar sayesinde dış ortama atılırlar. Ek olarak, idrarın asit pH'ı vardır ve çoğalmak için nötr bir ortama ihtiyaç duydukları için patojenik mikroorganizmaların büyümesini engeller. Mukoza tarafından salınan biyokimyasal faktörler defensinler ve laktoferrin ve enzimler (lizozim, fosfolipaz), glikolipidler, bu mikrobisidal maddelerin bir kısmı mukusta salınır. TU'nun mukus astar epiteli, öncelikle üromodulin gibi çözünür proteinlerin salgılanmasıyla karakterize edilir. Bu protein, enfeksiyondan sonra TU'de saptanan ve miyeloid dendritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasını ve fagositlerin mesaneye ve böbreğe göçünü oluşturan ilk moleküller olan interlökinlerin (IL) 1, 6 ve 8 salınımını uyarır. Uromodulin, bakteri-üromodulin agregatlarını indükleyerek *Escherichia coli*'nin idrar yoluna yapışmasını engeller ve bakterilerin idrar akışı yoluyla yok edilmesini kolaylaştırır (Song *et al.* 2007).

Normal bakteri florasını oluşturan mikroorganizmalar, genellikle üriner sistemi kolonize etmeye çalışan bakterilere benzer antijenler taşırlar. Bu, mikrobiyota üyelerinin, patojenik mikroorganizmaların epitel hücrelerine yapışması gereken reseptörleri işgal ettiği bir bakteriyel girişim mekanizması olarak bilinir. Bazıları, asidik pH'dan sorumlu olan ve aynı zamanda, benzer antijenleri taşıyan veya onlarla çapraz reaksiyona giren patojenik suşlara karşı konağı uyaran ksenoantijenler gibi davranan laktobasil gibi mikrobisidal maddeler üretir. Yenidoğanın ürogenital yolu sterildir, ancak doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde difteroitler, stafilokoklar ve hemolitik olmayan streptokoklar ve laktobasillerden oluşan bir flora tarafından kolonize edilir. Doğal bağışıklık ayrıca dendritik hücreler (DC), nötrofiller, makrofaj monositleri, doğal öldürücü (NK) lenfositler ve mast hücreleri gibi bir grup hücreden oluşur. Ayrıca sitokinler, interferonlar, protein c ve tamamlayıcı sistem tarafından temsil edilen moleküler bariyerler de bulunur.

Mikroorganizmalar savunma sisteminin bileşenleri ile temas ettiğinde, endojen pirojenler ve TNF (tümör nekroz faktörü) veya eksojen tarafından indüklenen ateş ortaya çıkar; makrofajlar ve diğer endotoksinle uyarılan hücreler tarafından üretilen anafilatoksinler ve tamamlayıcı kemotaksinler ve sitokinler tarafından indüklenen enflamatuar; son olarak, nötrofiller, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen fagositoz olarak sıralanır. Antijen sunan hücreler (APC), hücre farklılaşması proteini 11c (CD11c) için pozitif majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II eksprese eden hücreler, F480 hücreleri, dendritik hücreler (DC), makrofajlar ve T-αβ ve -γδ hücreleri olarak tanımlanmıştır. İdrar yolunun mukozasında bağışıklık sisteminin yerleşik hücreleri. TLR-2, TLR-4, TLR-5 ve TLR-11, UTI hücrelerinde eksprese edilen ve güçlü bir pro-inflamatuar bağışıklık tepkisi başlatabilen model tanıma reseptörleridir. UPEC tarafından TU hücrelerinde bu reseptörlerin erken aktivasyonu (enfeksiyondan 2 saat sonra), bakterilerin temizlenmesi için nötrofillerin mesaneye göçünü oluşturan bir kemoatraktan olan IL-8'in salınmasını destekler. TU submukozada yerleşik makrofajlar, üropatojen bekçileri olarak hareket eder; aktive edildikten sonra, daha fazla sayıda nötrofil toplayan kemokin ligandı 1 ve makrofaj göç faktörü (MIF) salgılarken, CC motifli kemokin ligandı 2 (CCL2) LY6C makrofajları tarafından kendi işe alımları için salgılanır (Agace *et al.* 1993). Mast hücreleri, İYE'ler sırasında immünomodülatör görevi görerek tümör nekroz faktörü (TNF) ve histamin gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını indükleyen üroepitelyumun altında bulunur. Enfeksiyondan 6 ila 12 saat sonra mast hücreleri, bağışıklık tepkisini baskılayan IL-10 üretir. Doğal öldürücüler (NK), DC ve T-γδ olarak bilinen bağışıklık sisteminin başka hücreleri de vardır; bununla birlikte, işlevi TU'da çok az çalışılmıştır (Mo *et al.* 2004, Pereira and Calhau 2016).

NK hücrelerinde farenin eksikliği olan kullanılarak in vivo modellerde de muhtemelen TNF eksikliği serbest bırakmak için, UPEC enfeksiyona karşı daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu hücreler, IL-17 kaynağıdır çünkü Benzer şekilde, γδ T hücresi reseptörü fareler eksikliği, yabani tip farelere kıyasla İYE için daha duyarlıdır. TU tanımlanan DCler İYE sırasında geniş bir aktivite göstermiştir ve immün yanıt katkıları henüz spesifik olarak tarif edilmemiştir (Samarai *et al.* 2017).

1.9 Kazanılmış Bağışıklık

Kazanılan efektör mekanizmalar, T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel bağışıklık ve antikor üreten B lenfositlerin aracılık ettiği hümoral bağışıklık tarafından belirlenir. T lenfositler: Yalnızca MPP tarafından işlenen ve sunulan peptitleri tanır. Bunlar CD4 veya T yardımcı lenfositler ve sitotoksik CD8'dir. CD4'ler önemlidir, efektör fonksiyonları olan antikorların ve hücrelerin çeşitli sınıflarını ve alt sınıflarını oluşturan immünpolarizasyon üretirler. TCL'ye farklılaşan TCD8 lenfositleri, enfekte olmuş hücrelerin doğrudan sitotoksisitesini üretir ve TFNy'yi arttırır. CD4 veya TH (Helper) Th1, Th2, Th17'ye farklılaşarak efektör olurlar ve B lenfositlerin, fagositlerin ve TCD8'in aktivasyonuna yardımcı olurlar. Bunlar sadece MPP-II'de sunulan peptitler tarafından, dendritik hücreler tarafından sağlanan birlikte uyarıcı bir ortamda aktive edilirler. TCD8, CTL (sitotoksik T lenfosit) gibi savunma efektör mekanizmalarına daha fazla müdahale eder; ancak TCD4 tarafından aktivasyon gerektirir. TCD8'ler, herhangi bir çekirdekli hücre tarafından sunulan MPP-I ile ilişkili peptitleri tanıyanlardır. TCD8'in öldürücü T lenfositlerine dönüşmesi için aynı antijenin aynı kökenli peptitlerini tanıyan TCD4 lenfositlerinin yardımına (uyarıcı sinyallere) ihtiyacı vardır; ancak MPP-II ile ilişkilidir. Antikorlar tek başına patojenleri öldüremez. Bununla birlikte, değişken bölgelerini kullanan IgM ve IgG, virüslerin ve bakteriyel toksinlerin mükemmel nötrleştiricileridir ve IgA, toksinlerin mukozal düzeyde immün dışlanması ve nötralizasyonunda rol oynarlar. B lenfositleri: işlenmeden konformasyonel antijenleri ve ayrıca peptitleri tanır. Antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Antijen sunan hücreler tarafından işlenmelerini gerektirmeyen yapısal antijenleri (konformasyonel veya doğal) tanırlar. Antijen tanıma reseptörü, membran IgM'dir. UPEC ile ilişkili antijenlerin alımı ile antijen sunan hücrelerin aktivasyonu, peptitlerin T hücrelerine sunulmasına ve B hücrelerinin immünoglobulinler üreten plazma hücrelerine (PC) farklılaşmasına izin verir (Mo *et al.* 2004).

Öte yandan, laktoferrin, uromodulin, IgA antikorları, katelisidin ve defensinler, bakterilerin TU'ya bağlanmasını engellemek için çeşitli konak hücre tipleri tarafından salgılanır. *Enterobacteriaceae*'nin, örneğin UPEC yapıştırıcılarına dayalı bir füzyon proteini ile farelerde intranazal immünizasyon yoluyla, hümoral yanıtı aktive etme

kabiliyetini gösteren çalışmalar yapılmıştır ve *Proteus* bakterileri, mevcut IgG ve IgA antikorlarının üretimini serum, nazal yıkama, vajinal yıkama ve idrar örneklerinde uyarmıştır. Öte yandan, CBA/J farelerine intranazal olarak uygulanan UPEC demir alımı ile ilgili altı protein, IgM, IgG ve IgA antikorlarının yüksek titreleri ile sistemik ve mukozal bir yanıt oluşturmuştur. Bu çalışmalar, vücut potansiyel patojenlerle temas halindeyken bu antikorların yüksek titrelerinin varlığını göstermektedir.

1.10 Bağışıklık Dinamikleri

Bağışıklık sisteminin bir patojenin saldırganlığına tepkisi çok dinamiktir ve hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın mekanizmaları ve efektörleri buna katılır ve efektör hücreler arasında iş birliği meydana gelir ve güçlendirilmiş bir tepki elde edilir. Hücre içi bir patojen üriner sistem yoluyla vücuda girdiğinde önce fiziksel-kimyasal bariyerlerle çarpışır; Bunu geçmeyi başarırsa, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri (mast hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler), zarın yüzeyinde bulunan reseptörler olan PRR'leri aracılığıyla, MAMP'lerini, makrofajlarını ve makrofajlarını tanıyarak farklı patojenlerin girişini tespit eder. Mast hücreleri inflamasyona, ateşe ve fagositoza neden olan interlökin üretirken, dendritik hücre ikincil lenfoid organlara göç eder, profesyonel antijen sunan hücreler olmak üzere olgunlaşır, burada antijen işlemeden sonra lenfositlere en immünojenik peptitleri sunarlar. Sekonder lenfoid organlara ulaştıktan sonra, CD4 lenfosit ile tam ve stabil temas halinde olan dendritik hücreler, MPPII'deki peptitleri yüzeylerinde sunar ve TCR ve onun CD4 koreseptörü ile etkileşir ve içeriye aktivasyon sinyalleri gönderir. Bu iş birliğinde, T lenfosit, hücre proliferasyonu ve oluşumuna neden olan IL 2'nin üretimine izin verdiği için bağışıklık tepkisinin dayanıklılığına izin veren CD38 molekülünün ekspresyonuna izin veren kostimülatör sinyaller gibi diğer sinyalleri alır. Aynı zamanda, lenfositleri farklı işlevlere sahip popülasyonlarına, bu durumda dendritik hücre tarafından salgılanan interlökin 12 tarafından indüklenen bir TH1 modeline doğru yönlendiren bir immünopolarize edici sinyal alır. İdrar yolunun mukozası, aktive lenfositin dendritik hücrenin antijenik uyarısının meydana geldiği bölgeye göç etmesi için maddeler salgılar, böylece bağışıklık düzenleyicisi olarak işlev görür. Makrofaj ve NK hücresini aktive ederek TNF gamaya müdahale eder. Ayrıca, TH1, sitotoksik T lenfosit (CLT) üretimi için TCD8 lenfosit ile işbirliği yapar; bu, olgun

dendritik hücrenin yüzeyinde MPP 1'de sunulan peptidi tanıdığında meydana gelir; aynı antijene, ancak aynı DC üzerinde MPP2 tarafından tanınırsa, CD8 T lenfosit DC'den kostimülatör sinyaller alır ve bir MPP2 ile ilişkili ancak aynı patojene ait başka bir peptidi tanıyan CD4 T lenfositinden, proliferasyon için IL2 üreten sinyallere yardımcı olur ve bellek TCD8 lenfosit üretimi için, enfekte olmuş hedef hücrelerle işbirliği yapabilir ve sitolitik etkisini uygulayabilir. B2 ile TCD4 hücre işbirliği, bu işbirliği hem BCR hem de TCR'nin aynı antijeni tanımasını gerektirir. BCR, konformasyonel antijenleri tanır, dolayısıyla karmaşık bir antijeni yakalayabilir, içselleştirebilir, parçalayabilir ve MPP sınıf 2 ile ilişkili peptitlerini sunabilir ve yalnızca bunlardan birine özgü lenfosit işbirliği içinde müdahale edebilir. Bu olay çift yönlüdür ve baskındır. TH'den B2'ye T lenfosit, ortak uyarıcı sinyallerle birlikte B2 lenfositinin plazma hücrelerine farklılaşmasına ve antijenle ilk temas olması durumunda IgM üretmesine izin veren sitokinler üretir. TH 1, B2'nin sınıfı ve alt sınıfı IgG'ye değiştirmesi için INF gama üretirken TH2, IgE'ye sınıf değişikliği için IL4 üretir. B7, CD28 ile etkileşime girdiğinde üretilen ortak uyarıcı sinyal, hem lenfositlerin hücre proliferasyonundan hem de hafıza hücrelerinin oluşumundan sorumlu olan IL2 üretimini uyarır (Agace *et al.* 1993). Hücre dışı patojenler için, bizi onlara karşı koruyan ana bağışıklık tepkisi, işlevleri arasında opsonizasyon için patojenler tarafından salınan toksinlerin nötralizasyonuna izin verecek olan antikorların üretimi için TH'nin B2 ile işbirliğinin gerekli olduğu hümoral bağışıklık tepkisidir. FC reseptörü aracılığıyla immünoglobulinlerin FC fragmanına bağlanarak antijenleri fagosite edecek PMN'ler; Aynı zamanda mikropların parçalanmasını sağlayan, inflamasyon oluşturan kompleman sistemini de aktive eder, C3b ve C4b fagositoza yardımcı olan opsoninlerdir.

1.11 Meşrulaştırma

İdrar yolu enfeksiyonu, Irak'ta enfeksiyonlar ve antibiyotik reçetesi ile ilgili tıbbi konsültasyonların en sık nedenidir. Çoğu İYE vakasının alt üriner sistemle sınırlı olduğunu, ancak piyelonefrit ve bakteriyemiye ilerleyebileceğini belirtmek önemlidir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından oluşturulan ve Irak'ta izlenen kılavuzlara göre karmaşık olmayan sistit tanımı, dizüri, polüüri, bel ağrısı, ateş ve titreme, idrar aciliyeti, gece, bulutlu ve/veya üriner semptomların varlığıdır. Şeker hastaları bu sınıflandırmaya dahil değildir. Erkeklerin yaşamın ilk üç ayında İYE geçirme olasılığı

daha yüksektir, ancak dördüncü aydan itibaren kadınların İYE insidansı erkeklere göre çok daha yüksektir. Erkeklerde idrar yolundaki enfeksiyonlar nadirdir, ancak hepsi daha önce inanıldığı gibi anatomik bir anormalliği göstermez. Erkeklerde İYE geliştirme şansını artıran tanımlanmış risk faktörleri vardır. Örneğin sünnet yapılmaması, mikroorganizmalar tarafından olası kolonizasyon alanında bir artışa izin verir. Erkeklerde, heteroseksüellerde yaygın olan aktif anal ilişki pratiği, *E. coli'ye* maruz kalma artar. Üropatojenik mikroorganizmalar tarafından vajinal kolonizasyonu olan bir cinsel partner de bir erkeğin idrar yolu enfeksiyonu geliştirme şansını arttırır. Üropatojenik *Escherichia coli*'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının büyük insidansı, hastalara sundukları riskler ve tekrarlayan enfeksiyon olasılığının bilinmesi göz önüne alındığında, bu çalışma, virülans faktörleri ve tedavi yöntemleri de dahil olmak üzere bu patojenler hakkında daha fazla bilgi edinmeyi amaçlamıştır.

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) önemli ve semptomatik bir bakteriyemi olarak tanımlanmaktadır. Hemen her zaman bakteriyel etiyolojiye sahip ve çok değişken klinik prezentasyona sahip, her yaşta, özellikle kadınlarda görülen yaygın bir enfeksiyondur. (Pereira and Calhau. 2016).

"İdrar yolu enfeksiyonu" (İYE) terimi oldukça geniştir ve ortak özelliği, üretradan böbreklere uzanan idrar yolunun herhangi bir segmentinde başta bakteriler olmak üzere mikroorganizmaların implantasyonu ve çoğalması olan çeşitli klinik varlıkları içerir (Aljanaby and Mohamed 2020)**.**

Anatomik olarak, mesane (sistit) ve üretrada (üretrit) yerleşmiş enfeksiyonu gösteren sadece alt yolu tutabilir veya böbreklerde, renal pelviste (piyelonefrit) ve üreterlerde bakteri istilasını gösteren üst kanalla birlikte olabilir. Klinik olarak semptomatik veya sadece asemptomatik olarak adlandırılan bakteriüri ile olabilir (Samarai *et al.* 2017). İdrar yolu enfeksiyonunun klinik tablosu asemptomatik bakterilerden piyelonefrit gibi daha şiddetli formlara kadar değişebilir. Alt idrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %20 ile %40'ı piyelonefrite ilerler.

Çoğu durumda idrar ve idrar yolu sterildir. Yenidoğanların ve bebeklerin perine ve üretral bölgesi, *Escherichia coli'*ye vurgu yaparak *Enterobacteriacea* ailesinden bakteriler tarafından kolonize edilir. Bu kolonizasyon yaşamın ilk yılından sonra azalır, beş yaşından sonra nadirdir ve ergenlik ve yetişkinlik döneminde daha sık görülür (Bresolin 2016**)**.

Bir mikroorganizmanın UTI'ye ulaşması ve neden olması için üç yol vardır. Çıkan yolda mikroorganizma üretra, mesane, üreter ve böbreklere ulaşabilir, bu yolun üretradan daha kısa mesafede olması nedeniyle kadınlarda veya idrar yolu enstrümantasyonuna maruz kalan hastalarda daha fazla meydana geldiğine dikkat etmek önemlidir. Kan yolu,

yenidoğanlarda meydana gelen ana yoldur ve böbreğin yoğun vaskülarizasyonu ile doğrulanır. Lenfatik yol daha nadirdir ve mikroorganizmalar, bağırsak ve böbrek arasındaki veya alt ve üst yol arasındaki lenfatik bağlantı yoluyla böbreğe ulaşabilir (Sahu *et al.* 2018).

İYE'lere sayısız patojenik organizma neden olabilir, ancak bakteriyel etiyolojiye sahip olanların prevalansı daha yüksektir. Toplum kökenli İYE'de en çok yer alan etiyolojik ajanlar *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus faecalis* ve bazı Protein ve *Klebsiella* türleridir. İYE'ler arasında, *E. coli,* toplumun %70 ile 85'inden ve hastanelerdeki hasta sayısının yaklaşık %50'sinden sorumludur (Flores *et al.* 2015).

Üriner enfeksiyonun en sık görülen etiyolojik ajanının üropatojenik *Escherichia coli* olduğu sonucuna varmıştır. Bu bakteri, gastrointestinal sistemin ortak mikrobiyotasının bir parçası olan bir Gram negatif basildir (Pereira and Calhau 2016).

Ateşli idrar yolu enfeksiyonu (piyelonefrit) olan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* bakterisi, karşı akımlı bir mekanizma ile idrar yolunun yükselmesini kolaylaştırdıkları için konakçıda hayatta kalmalarını artıran virülans faktörlerine sahiptir. Hem mesane hem de üst üriner sistem epiteline yapıştıklarında, hangi uyaranın kendilerini yeniden aktive ettiğini bilmeden hareketsiz hale gelebilirler (Assafi *et al.* 2018).

Bu nedenle, bu çalışma, üriner sistem enfeksiyonlarını ve ana etken maddesi olan üropatojenik bakteri *Escherichia coli'*yi içeren ana yönleri ele almayı, patogenezin nedeni ve klinik belirtilerin ana özelliklerini vurgulamayı amaçlamaktadır. (Aal and Alnotazy 2018**)**.

İdrar yolu enfeksiyonu oldukça yaygındır ve ayakta tedavi konsültasyonlarının önemli bir bölümünü ve hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedenini temsil eder. Klinikte önemi, yüksek morbiditesi ve kendi kendini sınırlayan ve iyi huylu bir durumdan kronik böbrek yetmezliğine ek olarak ürosepsis gibi ciddi bir akut enfeksiyona kadar değişen şiddetteki klinik durumlarla ilişkisinden kaynaklanmaktadır (Al-Mukhtar 2019).

Başka bir sınıflandırma, üriner sistemin herhangi bir fonksiyonel veya anatomik anormalliği ile ilişkili olmayan İYE'li kadınların %25 ile %30'unda meydana gelen bir nüks veya reenfeksiyonu temsil edebilen tekrarlayan İYE'dir.

Nüksler, genellikle üç haftadan daha kısa bir sürede aynı mikroorganizmanın neden olduğu, enfeksiyon ajanını yok etmedeki terapötik başarısızlıktan kaynaklanır ve daha sık olarak risk faktörleriyle ilişkilidir: böbrek skarı, böbrek taşı, kistik hastalık, interstisyel nefrit kronik veya bağışıklığı baskılanmış; reenfeksiyon, nüksten çok daha sık nüks modelini temsil eder ve bakteriürinin eradikasyonu, ardından değişken bir zaman aralığından sonra yeni enfeksiyon veya üriner sistemin farklı veya eşit bir patojenle yeniden keşfedilmesi olarak tanımlanır.

Kadınların yaklaşık üçte biri, altı aylık değişken bir süre boyunca ilk ataktan sonra tekrarlama yaşar. İdrar yolunun istilasından ve bakteriyel yayılımından sorumlu olan ana enfeksiyon yolu, yükselen yoldur ve ajan, görünüşe göre, çoğu durumda, bağırsak mikrobiyotasından türetilmiştir (Hussein *et al.* 2017). Kadınlarda üretranın küçük bir uzantısı ve üretral kanalın vajina ve anüs ile daha fazla yakınlığı nedeniyle, gastrointestinal kanalda ve vajinal vestibülde bulunan bakteriler üretral ve periüretral bölgeyi kolonize ederek idrar yoluna çıkabilmektedir. Üretral mukoza dışında, idrar yolu bakteri kolonizasyonuna karşı dirençlidir ve çoğu durumda mesaneye ulaşan herhangi bir patojeni hızla ortadan kaldırmada etkilidir. Doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık olarak ikiye ayrılabilen çeşitli savunma mekanizmaları tanımlanmıştır. Doğal savunma şunları içerir: antibakteriyel faktörler olan idrardaki yüksek konsantrasyonlarda üre ve organik asitler nedeniyle asit pH'ı ve yüksek ozmolarite; idrar akışı; üreteral peristalsis ve üreterovezikal bileşkeler seviyesinde, bakterilerin üst yola ilerlemesini önleyen yetkin kapakçıklar; idrar yolunun mukozası; yapışmayı engelleyen faktörler (böbreklerde sentezlenen ve idrarda bulunan bir oligosakkaritler, mukopolisakkaritler ve Tamm-Horsfall glikoproteini tabakasıyla kaplı kesecik mukozası); immünoglobulin A; laktoferrin ve insan kan grubu ABO antijenlerinin, özellikle grup P'nin sekretuar olmayan durumu. Edinilmiş bağışıklık, inflamatuar yanıt (polimorfonükleer, sitokinler) ve sistemik yanıt (hümoral, hücresel bağışıklık) ile ilgilidir.

Kadınlarda İYE'ye yatkınlık yaratan diğer faktörler arasında cinsel ilişki sıklığı ve yaygın olarak "balayı sistiti" olarak bilinen bir varlık olan üretraya transvajinal travmaya bağlı olarak koitus sonrası bakteriüri oluşumu yer alır. *Escherichia coli* tarafından periüretral kolonizasyonu arttırdığı görülen spermisit kullanımı.

Bazı kadınların İYE'ye daha yatkın olmasının ve tekrarlayan enfeksiyon geliştirmesinin nedeni, çevresel faktörlere ek olarak konakçı faktörleri ve patojen virülans faktörleri arasındaki karmaşık bir etkileşimi içeren yoğun araştırmaların konusu olmuştur. Son araştırmalar, İYE'nin ana etiyolojik ajanı olan *E. coli'nin*, mesane mukozasında içselleşerek, onu antimikrobiyaller için erişilemez hale getirme kabiliyetini göstermiştir (Al-Marzoki 2007).

Konak ve patojen arasındaki etkileşimin teorik bilgisinin toplamı, aşılar yoluyla hem tedavi hem de önleme için önemli pratik uygulamaları temsil edebilir. (Jasim and Nooralden 2019).

İYE epizodlarının büyük çoğunluğu için bakteriyel etiyoloji gösterilmiştir, toplum kaynaklı karmaşık olmayan enfeksiyonlarda *Escherichia coli* en çok izole edilen patojendir (%70 ila %96), bunu *Proteus mirabilis, Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter spp*. Takip eder. Hastane ortamında veya üriner sistemin yapısal anormallikleri ile ilgili İYE'de, en sık görülen etiyolojik ajanlar ayrıca enterobakterilerdir, hastaneye yatış vakalarının yaklaşık %50'sinde *E. coli* ve fermente olmayan Gram-negatif basillere ek olarak enterokoklar ve stafilokoklar gözlemlenir (Jasim *et al.* 2020). *E. coli*, idrar yolu enfeksiyonlarına ek olarak, özellikle yenidoğan veya yaşlı hastalarda veya bağışıklık sistemini tehlikeye atan hastalıkları olanlarda, bağırsak enfeksiyonlarının ve bakteriyemi, sepsis, solunum yolu enfeksiyonları ve yenidoğan menenjiti gibi diğer bağırsak dışı enfeksiyonların bir ajanıdır.

2.2 Üropatojenik *Escherichia Coli*

Escherichia coli, insan ve hayvanların su, bitki, toprak ve bağırsak mikrobiyotasında yaygın olarak bulunan *Enterobacteriaceae* familyasına aittir. *E. coli* kolonileri, 37ºC'de,

insan vücuduna eşdeğer sıcaklıkta, kolonizasyonlarını ve enfeksiyonlarını kolaylaştıran ve basit agar veya et suyunda optimal bir büyümeye sahiptir.

Bu mikroorganizmaların patojenitesini belirlemek için UPEC suşlarında virülans genlerinin varlığı, konak bağışıklığı ve bakteri yükü dikkate elınmalıdır. Üropatojenik *E. coli* suşları, alt tiplere sınıflandırmayı önleyen kapsamlı genetik değişkenliğe sahiptir. Bu nedenle, patojenite genellikle virülans faktörlerinin kümülatif etkisiyle ilişkilidir ve aynı zamanda çok faktörlü olabilir. Örneğin, genetik yapıdaki değişiklik, suşlar arasında virülans genlerinin transferi yoluyla gerçekleşebilir. Bu nedenle, bu faktörleri kodlayan genlerin miktarı ne kadar fazla olursa, idrar yolu enfeksiyonları o kadar ciddi olacaktır.

Genitoüriner sistem mukozasının kolonizasyonu ile ilgili olarak, virülans faktörleri hücre yüzeyindeki değişiklikleri teşvik etme yeteneği gibi özelliklere sahip olabilir; konakçı hücreye- adezinlere fiksasyonu tercih edilmeli ve; toksin veya invazin tipinde olmalıdır. Ancak, birkaç *E. coli* suşunda gözlemlenen ve bakteriyel biyofilm oluşumu ve ITU'ların ortaya çıkmasıyla yakından bağlantılı gibi görünen konjugatif pili, hücre dışı polisakaritler ve flagella gibi başkaları da vardır.

Bu biyofilm oluşturma yeteneğinin, bazı virülans faktörlerinden etkilendiğinden, antimikrobiyallere direnç ve enfeksiyon oluşturma yeteneği ile ilişkili olabileceğini belirtmekte fayda var. Biyofilm, özellikle protez implantlar, tüpler, problar ve kateterler mevcut olduğunda Sağlık Bakımıyla İlgili Enfeksiyonlara (HAI) bağlanmıştır. Mekanik uzaklaştırma, kimyasal uzaklaştırma ve antimikrobiyallerin kullanımı gibi çeşitli yaklaşımlar, bakteriler tarafından sentezlenen biyofilmle mücadele etmeyi amaçlar. Bu stratejilere karşı yüksek dirençleri nedeniyle, çalışmalar, doğal olarak bitkilerden elde edilen uçucu maddeler olan uçucu yağların (OE), bakteri hücre duvarının yapısı üzerindeki doğrudan etkisi nedeniyle biyofilmlerin kontrolünde ve önlenmesinde etkinliğini göstermektedir. OE'ler ökaryotik hücrelerde düşük toksisiteye sahip oldukları, çevrede hızlı bozundukları ve antimikrobiyallere direnç oluşturmadıkları için antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır.

Motiliteden sorumlu olan flagellum, ana virülans faktörlerinden biridir ve fliC geni tarafından eksprese edilen protein flagellinin tekrarlanan alt birimlerinden oluşur. Bu virülans geni İYE'li hastalardan izole edildiğinde %50 ila %80 arasında değişen bir frekansa sahiptir. (Silva *et al*. 2015).

Fimbria varlığından bahsetmek önemlidir, fimH geni tarafından kodlanan tip 1 fimbria, *E. coli* suşlarının %90'ından fazlasında belirgin olan idrar yolu reseptörleri için yüksek tropizme sahiptir. Bu tip 1 fimbria, üroepitelyal hücrelerin yüzeyindeki üroplakin reseptörlerine bağlanarak bakterinin yapışmasını teşvik eder ve dolayısıyla hücrenin içini sarar. Bu olayın sonucu hücre içi üreme, komşu hücrelere yayılma ve bu mikroorganizmaların idrar yollarında kalıcılığıdır. Bu özellikler, tekrarlayan İYE olasılığını artırır. (Silva *et al*. 2017).

UPEC'nin idrar yollarında kolonizasyonu ve kalıcılığı için gerekli olan, enfeksiyonlara neden olan demir alımında hücre dışı bir molekül olan bir tür siderofor olan aerobakterilerin sentezi için iucD geninin ekspresyonunu vurgulamak gerekir. Bu nedenle demirin mevcudiyetini sınırlamak önemli bir konak savunma faktörüdür. (Agarwal *et al.* 2012).

Bir diğer ilgili faktör, papC geni tarafından pili oluşumudur. PapC proteini, içinde pilin alt birimlerinin bağlı olduğu bir transmembran kanalı oluşturmak üzere *E. coli'nin* dış zarında yer alır. Ancak bu pilinin hastaların patolojisindeki sıklığı literatürde değişiklik göstermektedir (Emody *et al.* 2003).

K1 ve K5 kapsüler antijenlerini kodlamaktan sorumlu olan kps geninden de bahsetmeye değer. K1 antijeninin, konakçının kompleman sisteminin etkisine müdahale ederek, esas olarak ITU'larda bakterinin kolonizasyonunu desteklediğine inanılmaktadır.

Komplike üriner enfeksiyon: Normal idrar akışını bozabilecek fonksiyonel veya yapısal bir anormalliğin varlığı ile karakterizedir. En sık karşılaştığımız durumlar arasında: tümörler tarafından idrar yolunun tıkanması, dış kompresyon, taş hastalığı, prostat hipertrofisi; kateter, nefrostomi, üriner diversiyon, üroloji cerrahisi gibi enstrümantasyon

işlemleri; vezikoüreteral reflü, nörojenik mesane gibi fonksiyonel anormallikler; diyabet, immünosupresyon ve kronik böbrek hastalığı gibi klinik durumlar da bu durumla ilişkili görünmektedir.

Bulunan etiyolojik ajanlar, *P. aeruginosa'ya* ek olarak başlıca *E. coli ve K. pneumoniae'*dir.

Tekrarlayan İYE: Yakın zamanda cinsel ilişki, spermisit kullanımı, annede İYE öyküsü ve erken İYE gelişimi (15 yaş altı), menopozda östrojen eksikliği gibi heterojen faktörlerle ilişkili olan, esas olarak kadınları etkileyen bulaşıcı bir süreçtir. Bu nüks, vajinal kolonizasyon ve patojenlerin ürotelyuma yapışma eğilimi ile ilişkilidir.

2.3 Etiyoloji ve Patofizyoloji

İYE'lerden *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas spp., Serratia spp., Klebsiella spp., Proteus spp* gibi birden fazla mikroorganizma sorumlu olabilir. Bununla birlikte, bu tür enfeksiyonlarla en sık ilişkili olan bakterinin, vakaların %60 ila 80'inden sorumlu olan *Escherichia coli* olduğu bilinmektedir. *E. coli*, insan bağırsak florasının normal bir mikroorganizmasıdır ve çoğu suş hastalık üretme yeteneğine sahip değildir. Ancak bazı suşlar öldürücüdür, invaziv bağırsak enfeksiyonlarından veya UTI ile ilişkili *E. koliuropatojenik* (UPEC) gibi ekstra bağırsak enfeksiyonlarından sorumludur. Anüs ve dişi dış üretral meatus arasındaki kısa mesafe göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyotalarında UPEC *E .coli* suşları olan kadınlar, bu tür mikroorganizmaları perine ve vajinal girişe yayarak alt idrar yoluna çıkmalarına izin verebilir. Böyle bir yayılma meydana geldiğinde, bu bakteriler, UPEC suşlarının virülansının belirlenmesinde önemli bir rol oynayan fimbria adı verilen yapılar aracılığıyla idrar yolu mukozasına yapışır. İdrar yolunun mukozal yüzeyinin hücresel eksfoliasyonla birlikte hızlandırılmış hücresel büyümesi ve idrar akışının kendisi, bu tür bakterilerin mukoza yüzeyine yapışmasına karşı savunma mekanizmalarıdır ve bir enfeksiyonu belirlemek için yükselmelerini önler. Bununla birlikte, bu mekanizmalar yapışan bakterileri uzaklaştıramadığında, invaziv bir enfeksiyon sürecinin kurulmasıyla birlikte mikroorganizmalar tarafından mukus yüzeyi istilası olabilir. Klasik olarak hücre dışı bir enfeksiyon olarak düşünülmesine rağmen,

UPEC'lerin ürotelyal hücreleri istila etme ve kronik hücre içi kolonizasyon oluşturma yeteneği, son zamanlarda kabul edilmiştir; bu, doğuştan gelen savunma mekanizmalarına ve hatta antimikrobiyallerle tedaviye direnir ve tekrarlayan İYE'lerle ilişkilidir. İYE'ye neden olan organizmalar hakkında dünya çapında bir anlaşma vardır ve en sık görüleni artan orijinli İYE ile ilişkili bakteriler olan Gram-negatif enterobakterilerin belirgin bir baskınlığı vardır (Çizelge 2.1) (Aljanaby and Mohamed 2020). Patojenik olmayan suşlar, çocuklarda ve üriner sistem anormallikleri olan hastalarda İYE ile ilişkilendirilebilir. Hematojen piyelonefrit vakalarında en önemli etken *S. saprophyticus'tur*. Hastane ortamında ürogenital manipülasyon vakalarında *P. aeruginous* önemlidir. *C. albicans* gibi mantarlar ise, bağışıklığı baskılanmış hastaların İYE'si ve uzun süreli kateterizasyon ile ilişkilidir.

Çizelge 2.1 İYE'nin bakteriyel etiyolojisi

ITU%		
Organizmalar	**Karmaşık değil**	**Karmaşık**
Gram negatifler		
Escherichia coli	70 - 90	21 - 54
Proteus mirabilis	1- 2	1 - 10
Klebisiella türleri	1- 2	2 - 17
Citrobacter türleri	< 1	5
Enterobacter türleri	< 1	2 - 10
Pseudomonas aeruginosa	< 1	2 - 19
Diğerleri	< 1	6 - 20
Gram pozitifler		
Staphylococcus saprophyticus	5 - 20	1 - 4
Enterokoklar	1 - 2	1 - 23
B Grubu Streptokoklar	< 1	1 - 4
Stafilokok aureus	< 1	1 - 2
Diğerleri	< 1	2

Enfeksiyöz süreci tetiklemek için mikroorganizmalar hematojen veya lenfatik yollarla idrar yoluna ulaşır. Klinik verilere göre, İYE'lerin %95'i, enfeksiyöz ajanların üretradan

mesaneye yükselerek renal medullaya ulaşmasıyla oluşur. Bu mikroorganizmalardan *Enterobacteriaceae* familyasına ait bakteriler, özellikle *Escherichia coli*, üriner enfeksiyonun en sık nedenidir.

Kolonizasyonun etkili olması için mukozaya ve vajinal introitusa ve ardından üretral ve vezikal ürotelyuma bakteriyel adezyonun gerçekleşmesi gerekir. Mesane mukozasında bu kolonizasyon geliştiğinde, idrar yolu enfeksiyonu hemen her zaman mesane ile sınırlıdır. Ancak bakteri, daha önce yerleşmiş enfeksiyonun oluşturduğu ödem sonucu üretra kanalının antireflü mekanizmasının bozulmasına bağlı olarak üretilecek olan vezikoüreteral reflü yoluyla üreter ve renal pelvise yükselebilir ve ulaşabilir. Böylece idrar iletim kanalının peristaltizmindeki değişiklikler ve bakteri yapışması bu mikroorganizmanın böbreklere gelişini kolaylaştırarak etki eder. Burada renal papilla yoluyla daha da yükselebilir ve parankim yoluyla yayılıp akut piyelonefrit oluşturabilecekleri bükülmüş tübüllere ulaşabilirler. Bu son yükselme, pelvis basıncını en üst düzeye çıkaran ve yükselen yolu tercih eden piyelotubüler reflü veya idrar tıkanıklığı nedeniyle oluşur. Fimbria, İYE patogenezi ile ilişkili ana virülans faktörleridir. Uç H Adezin, konakçı reseptörler ve glikoproteinler arasındaki bağlantıların bir aracısıdır; ayrıca bu filamentlerin yaygın tiplerinden biri olarak tanımlanan fimbria 1'in distal kısmında yer alan bir yapıdır. Yüzey yapışma molekülleri olan integrinler gibi reseptörler enfeksiyonu kolaylaştırır. Mesane yüzeyinde bulunan üroplakin glikoprotein ise uç H adezin için temel bir reseptördür. Sonuç olarak, istilacı suşlar *E. coli'*den önce çoğalabilir, ayrışabilir ve filamentler şeklinde hücre dışına göç edebilir. Bu istila stratejisi, bakterilerin ürotelyum kolonizasyonunu destekleyen nötrofiller tarafından yok edilmesini önler. Ayrıca, *E. coli'*de bulunan K kapsüler antijeni, konakta tetiklenen fagositoza ve enflamasyona karşı bakteriyel dirençten sorumlu olduğu için İYE ile çok ilişkilidir. Bu patojenler ayrıca sitotoksik nekrotizan faktör 1 ve çok sayıda konakçı hücre için toksik olan ve enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkili olan hemolizin alfa olarak adlandırılır, böbrek epiteli üzerinde sitotoksik etkiler oluşturan ve iyileşmeyi destekleyen ölümcül bir virülans faktörüdür.

Bakterilerin, inflamatuar bölgede yer alan sitokinler olan aracılarını üretmek için üroepitelyal hücreleri indüklediğini belirtmek önemlidir. Bu sürecin başlangıcında,

patojenin LPS'si (lipid A), interlökinlerin sentezini uyarır: IL-1; ateşle ilişkili olan ve piyelonefritin akut fazında yanıtı aktive eden IL-6 ve kemotaktik olan, makrofajları mukozal yüzeye alma işlevine sahip olan, bağışıklık tepkisini artıran ve tübüler geçirgenliği en üst düzeye çıkaran ve lökositüriye neden olan ICAM-1'i etkinleştiren IL-8 olarak sıralanabilir.

2.4 Epidemiyoloji

İYE, popülasyonda yalnızca solunum sistemini etkileyenlerin ardından en yaygın ikinci enfeksiyon olarak kabul edilen son derece yaygın bir patolojidir (Bonten *et al.* 2020). Dünya çapında yılda en az yaklaşık 150 milyon idrar yolu enfeksiyonu vakası vardır. İYE her iki cinsiyette ve her yaşta olabilir, ancak aktif cinsel yaşamı olan genç kadınlar, altı yaşına kadar çocuklar ve yaşlılar gibi bazı yaş gruplarında öne çıkmaktadır (Maia 2013).

Genel olarak, yaşamın ilk yılına kadar, posterior üretral valf, hipospadias (penisin ventral yüzeyinde veya kese içinde anormal açıklık) gibi daha fazla sayıda doğuştan malformasyon nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu erkeklerde yaygındır. Okul öncesi dönemde, kızlar erkeklerden yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazla etkilenir. Bu prevalans yetişkinliğe uzanır ve gebelik döneminde bile mevcut olabilir (Zhang and Foxman 2003).

Kadınlarda yıllık İYE insidansı yaklaşık %12'dir ve en çok etkilenen zirveler cinsel aktivite, gebelik dönemi ve menopoz ile ilgilidir. Kadınlarda İYE epizodlarına daha fazla yatkınlık, üretra ve vajinanın anüse daha yakın konumlandırılmasına ek olarak, erkeklerden 15cm olan üretranın yaklaşık 5cm daha kısa olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bu faktörler mikroorganizmaların idrar ileten kanala geçişini kolaylaştırarak enfeksiyona neden olur. Kadınların yaklaşık %48'inin yaşamları boyunca en az bir İYE tablosuna sahip olduğu tahmin edilmektedir (Cerovic *et al.* 2017). Ayrıca vajinal mikrobiyotadaki değişiklikler, diabetes mellitus, diyafram ve spermisit kullanımı ve idrar kaçırma gibi patolojinin oluşumu için diğer risk faktörleri olarak bahsedilebilir (Da Rocha Braggiato and Lazar 2016).

Erkeklerde, prostat sıvısının antimikrobiyal özelliklerini azaltan ve akışı engelleyen, mesanenin tamamen boşalmasını önleyen prostat hastalıklarının ortaya çıkması nedeniyle uzun süre mesane tüplerinin kullanımı gibi idrar yolunun enstrümantalizasyonu, yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarından itibaren İYE prevalansının daha yüksek olmasına neden olur. Ayrıca, erkek eşcinsellerin birçoğu uygun koruma olmadan anal seks yaptığından ve HIV taşıyıcıları gibi bağışıklığı baskılanmış bireyler olduğundan, yüksek oranda İYE oranına sahiptirler.

2.5 İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Patojenik Mikroorganizmalara Karşı Bağışıklık Tepkisi

Organizmamız, *E. coli* tarafından idrar yollarının enfeksiyonuna karşı savunmak için çeşitli doğuştan gelen ve adaptif mekanizmalara sahiptir. İlk savunma hattı, bakterilerin idrar yolu mukozasına yapışmasını önler. Bu iki ana mekanizma ile gerçekleşir. Biri, üreotelyuma geçirimsizlik sağlayan ve mikrobiyal yapışmaya karşı özellik sağlayan yüksek miktarda sülfatlanmış ve anyonik glikozaminoglikanlardır (Schubert 2010). Diğer bir mekanizma da epitel hücrelerinin apoptozunu indükleyen *E. coli* fimbria üzerine etki ederek epitelin uzaklaştırılmasıdır ve bu da vücudu enfeksiyona karşı korur. Bu mekanizmanın açıklaması, *E. coli'nin* antiapoptotik genleri indüklerken proinflamatuar genleri indüklemekten sorumlu kappa B nükleer faktör protein kompleksini (NFκB) inhibe edebilmesidir (Martell 2020)**.**

İdrarın bağışıklık mekanizmasındaki önemine dikkat çekmek de ilginçtir. İdrarda bulunan yüksek moleküler ağırlıklı bir protein olan üromodulin (Tamm-Horsfall proteini), bakterinin fimbrialarına bağlanarak epitel yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasını engelleyebildiği için *E. coli* ile mücadelede son derece önemlidir (Abraham ve Miao 2015). Bu protein, bir antimikrobiyal peptit (MAP) olarak sınıflandırılır. PAM'ler, lökositler ve epitel hücreleri tarafından üretilen moleküllerdir. Diğer PAM'ler, *E. coli* ile savaşmak için çalışır, örneğin: fagositik hücrelere (α-defensinler) yardımcı olan ve bakterilerin epitel hücrelerine (β-defensinler) bağlanmasını önleyen defensinler; katelisidinler lökositleri toplar ve mikrobiyal hücrelerde gözenekler oluşturur; laktoferrin, bakterilerin biyofilm üretmesi için gerekli olan demir iyonlarını sekestre eder;

ribonükleazlar, özellikle ribonükleaz (Agace *et al.* 1993), enfeksiyonlar sırasında artar ve bakteri hücre zarının nüfuz etmesi ve yırtılması üzerinde etkilidir.

Vücudun savunma hücrelerinin etkisi, Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler) tarafından tanınan *E. coli* tarafından lipopolisakkaritlerin ve peptidoglikanların salınmasından sonra başlar ve inflamatuar ve bağışıklık tepkilerini başlatan protein üretiminin basamaklarını tetikler. *E. coli* ile mücadelede en önemli TLR, MD2 ve CD14 ko-reseptörleri yardımıyla TLR4'tür. Bu reseptörün yokluğu, nötrofillerin alımındaki ve sitokinler ve kemokinlerin üretimindeki azalma nedeniyle bağışıklık sisteminin *E. coli*'yi etkili bir şekilde ortadan kaldıramamasına neden olur.

İdrar yolu enfeksiyonlarında nötrofiller ana aktif savunma hücreleridir. Bu hücreler enfeksiyon bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir ve sayıları daha fazladır. İstilacı mikroorganizmaları fagosite ederek ve laktoferrin ve katelisidin gibi granüllerinde bulunan maddeleri serbest bırakarak hareket ederler.

2.6 Tamamlayıcı Testler ve Mikrobiyolojik Kriterler

İYE tanısında laboratuvar testleri yaygın olarak kullanılmaktadır ve görüntüleme testleri komplikasyonlar, sistemik tutulum ve anatomik değişiklikler için ayrılmıştır (Grigoryan *et al.* 2014)**.**

Örneğin idrar reaktif şeridi (fiziksel-kimyasal test şeridi), hamile olmayan kadınlar için önerilen ve karmaşık faktörler içermeyen bir laboratuvar testidir. Ancak duyarlılığı düşük olduğundan rutin olarak kullanılmamalıdır. Bu testin kullanılması, aşağıdaki bulguların İYE'lerin göstergeleri olarak tanımlanmasına izin verir: nitritler, çünkü yalnızca *Enterobacteriaceae* familyasından bakteriler nitratları nitritlere dönüştürür; lökosit esteraz, polimorfonükleer lökositler tarafından üretilen bir enzimdir (Lane and Takhar 2011)**.**

Basit idrarın (Tip I idrar) incelenmesi, lökositleri (positler), bakterileri (çoğu vaka) ve eritrositleri (vakaların %30'unda hematüri görülür) değerlendirirken idrar sedimentinin

yarı niceliksel analizinde bir başka önemli parametredir. Pyuria, alan başına 400 kat artışla beşten fazla lökosit varlığı ile sınıflandırılır ve bu tanıda kanıtlanabilir olduğunu belirtir (Wilson and Gaido 2004). İYE tanısı için değerlendirilmesi gereken vazgeçilmez bir kriter, idrarda çok sayıda bakteri bulunmasıdır; hesaplaması ise koloni oluşturan birimlere dayanmaktadır (Oyaert *et al.* 2018). Görüntüleme muayeneleri, karmaşık İYE (piyelonefrit), sistemik tutulum, olumsuz bir sonucu hem predispoze edebilen hem de belirleyebilen anatomik değişikliklerin varlığı veya tekrarlayan enfeksiyonu olan / uygun tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ayrıldığından kullanılmaz.

2.7 Tedavi

Ampirik antibiyotik tedavisi, sonucu 1 ile 5 gün arasında sürdüğü için yeterli idrar kültürü alındıktan kısa bir süre sonra başlanmalıdır (Muhsin *et al.* 2019). İmmün yetmezlikleri, anatomik değişiklikleri veya ağırlaştırıcı faktörleri olmayan hastalarda *E. coli*'nin neden olduğu üriner enfeksiyonun tedavisi için nitrofurantoin monohidrat, minimum direnç indüksiyonu ve az yan etki nedeniyle 5-7 gün boyunca günde iki kez kullanılır. Fosfomisid trometamol ise, minimal direnç indüksiyonu ve daha az yan etki olması için tek dozda kullanılmalıdır, ancak nitrofurantoin monohidrat, florokinolonlar, ofloksasin, siprofloksasin ve levofloksasin ile ilgili olarak daha az etkinliğe sahip görünmektedir, 3 gün kullanıldıklarında oldukça etkilidirler; ancak, organizmaya zarar verme eğilimi yüksektir.

E. coli, hamile kadınlarda İYE'den en çok sorumludur ve bunları tedavi etmek için en çok kullanılan antibiyotikler ampisilin ve sefazolindir. Şu anda, β-laktamlar, örneğin amoksisilin, sefaklor, Cephalexin, karmaşık olmayan İYE tedavisi için diğer antimikrobiyal ajanlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek yan etki sıklığı ile bağlantılı olarak daha düşük bir etkinliğe sahiptir. Bu nedenle, *E. coli'*nin yüksek bakteri direnci nedeniyle kullanımı kontrendikedir. Trimetoprim ile ilişkili sülfametoksazol direncindeki artış birçok ülkede yaygındır. Irak'ta *E. coli*'nin mevcut direnci %45,4 olup sistit tedavisinde kullanılmasını engellemektedir.

2.8 Profilaksi

Antibiyotikler tekrarlayan İYE'leri önlemek için sürekli ve düşük dozda kullanılır ve bu amaçla en çok kullanılanlar trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoindir (Williams *et al.* 2018). Başta tekrarlama olmak üzere, İYE'lerin profilaksisi için halihazırda mevcut aşılar ve geliştirilmekte olan başka aşılar vardır. *E. coli* polisakkarit lizizlerinden oluşan oral immün sistemi uyarıcı aşı- OM 8930 / Uro-Vaxom® öne çıkmaktadır (Al-Rawazq *et al.* 2012). Diğer bir örnek, 10 inaktive üropatojenik bakteri türünden oluşan SolcoUrovac aşısıdır. Vajinal fitiller şeklinde uygulanan *Proteus mirabilis, Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae ve Enterococcus faecalis* suşlarının yanı sıra altı *E. coli* serotipi. Bu nedenle antibiyotik profilaksisi yerine immünoprofilaksi seçeneği, bunların daha az kullanılmasıyla antimikrobiyallere direnç artışını önleyebilir. (Al-Jebouri 2013)**.**

3. MATERYAL VE METOTLAR

3.1 Hedef Popülasyon ve Örnek Kaynağı

Çalışma, aşağıdaki gibi dört gruba ayrılmış 92 kadını içermektedir:

Birinci grup- Kolonizasyon Grubu

Hem üretral / periüretral hem de bağırsak bölgelerinde *E. coli* tarafından kolonize edilen on beş kadın, Irak toplumundan yakın zamanda veya tekrarlayan İYE öyküsü olmayan ve antimikrobiyal kullanmayan 44 gönüllü üzerinde yapılan araştırmadan sonra seçilmiştir. Araştırmada kullanılan malzeme, idrar akışının ve dışkının ilk kısmıdır. Ayrıca kontrol için, bu gruba ait olma koşulu olarak, zorunlu negatif sonuçla besiyeri jeti ile rutin bir idrar kültürü yapılmıştır.

İkinci grup- Tekrarlayan İYE öyküsü olan grup

Irak toplumundaki bir tıbbi klinikte (Bağdat'taki AL-Karama eğitim hastanesine) örneklemeler yapılmıştır. Buna göre, idrar yolu enfeksiyonu semptomları, tekrarlayan enfeksiyon öyküsü (yılda en az iki ile üç) ve tanımlanmış herhangi bir predispozan neden olmaksızın on dört kadın, seçilerek kültürel idrar ve gaita incelemeleri için AL-Karama Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına sevk edilmiştir.

Üçüncü grup - Topluluk ITU ile grup

Rutin idrar tahlili talebiyle AL-Karama Eğitim Hastanesi Bağdat Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na başvuran toplum İYE'li hastalardan rutin idrar kültüründen 48 *E. coli* izolatı (hasta başına bir) elde edilmiştir.

Dördüncü grup - Hastanede yatan İYE'li grup

Bağdat'taki AL-Karama Eğitim Hastanesi'ne çeşitli nedenlerle başvuran hastaların rutin idrar kültürlerinden bu hastanenin Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılan 15 *E. coli* izolatı (hasta başına bir) elde edilmiştir. Böylece bu çalışmaya dahil edilen toplam 92 hastadan 2019 ve 2020 yıllarında 295 *E. coli* izolatı elde edilmiş ve Çizelge 3.1'de dağılımı gösterilmişitir.

Çizelge 3.1 Dört gruba ayrılan 92 hastadan alınan *Escherichia coli* izolatının klinik materyale göre dağılımı

Kolonizasyon grubu (n = 15)			Tekrarlayan UTI geçmişi olan grup (n=14)			Topluluk ITU'lu Gruplar		İYE
						Topluluk (n [a] = 48)	Hastaneye yatış (n [a] = 15)	Genel toplam *E. coli*
Üretral ve periüretral [1]	Bağırsak [2]	Toplam *E. coli*	İdrar [1]	Bağırsak [2]	Toplam *E. coli*	İdrar [2]	İdrar [3]	
30	90	120	28	84	112	48	15	295

İYE: idrar yolu enfeksiyonu; n: hasta sayısı; n [a]: *E. coli* izolatlarının sayısına benzer hasta sayısı; 1, 2 ve 3: numune başına sırasıyla iki, altı ve bir *E. coli* izolatı.

3.2 Prosedürler

3.2.1 Araştırmanın yeri

Klinik örnekler Bağdat, Irak'taki AL-Karama eğitim hastanesinin Biyomedikal Bilimler Bölümü'nün İnsan Tıbbi Mikrobiyolojisi Laboratuvarı'dır.

3.2.2 İdrar kültürü

İYE teşhisi amacıyla idrar kültürü, genital bölge temizlendikten sonra rutin tekniklere göre, yani steril bir şişede bir ortam jeti örneklerinden alınmıştır. Kolonizasyon

grubundan *E. coli* izolatları üretral / periüretral kolonizasyonu temsil ettikleri düşünülerek ilk idrar akımının kültüründen elde edilmiştir.

Rutin idrar kültürü, ortam idrar akışının homojenleştirilmesinden sonra gerçekleştirilmiştir ve MacConkey Agar (Merck®) ve Columbia Agar'da %5 koyun kanı (bioMérieux ®) ile kalibre edilmiş bir öze 0,001 mL idrar ilave edilerek 18 ila 24 saat süreyle ve 35°C'lik (± 1°C) bir serada inkübe edilmiştir.

Kolonizasyon grubundaki kadınlardan alınan ilk idrar akışı, 24 saat boyunca 35 ± 1 °C'de MacConkey broth (Difco ®) içinde zenginleştirildi ve ardından bir MacConkey Agar besiyerinde inokülasyon yapılmıştır (Merck®).

E. coli izolatlarının geleneksel biyokimyasal testler (glikoz ve laktoz fermantasyonu, indol üretimi, sitrat kullanımı, metil kırmızısı, Vogues-Proskauer) kullanılarak tanımlanmasından sonra, klinik numune başına iki izolat ileri testler için ayrılmıştır (AL-Garibawy 2001)**.**

3.2.3 Dışkıların kültürel muayenesi

Bağırsak *E. coli* izolatları, inokulumun MacConkey Agar üzerinde boşaltılmasıyla, bir dışkı özesinin bir mL steril salin içinde süspanse edilmesiyle elde edilmiştir. 18 ile 24 saatlik bir süre boyunca 35 ± 1 °C'de inkübasyondan sonra, biyokimyasal karakterizasyondan sonra ayrılan klinik materyal tarafından keyfi olarak altı laktoz pozitif koloni seçilmiştir. Beş bakteri kolonisi seçiminde Dışkıdan izole edilen bir *E. coli* kolonisinin baskın suşu temsil etme olasılığının %86,0 olduğunu gösteren; iki, %94,0; üç %97,0, dört %99,0 ve beş %99,3 suşları tespit edilmiştir (Amatya *et al.* 2016).

3.2.4 Bakterilerin depolanması

Tüm *E. coli* izolatları etiketlenip, tanımlandıktan sonra ve- 20ºC ve - 70ºC sıcaklıkta, distile suda çözülmüş %20 (fit/hacim) yağsız süt tozu içeren yağsız süt ortamında saklanarak ve 110ºC'de 20 dakika otoklavlanmıştır (Zahera *et al.* 2011)**.**

3.2.5 *E. coli* virülans faktörlerinin kanıtı

3.2.5.1 Hemolizin üretimi

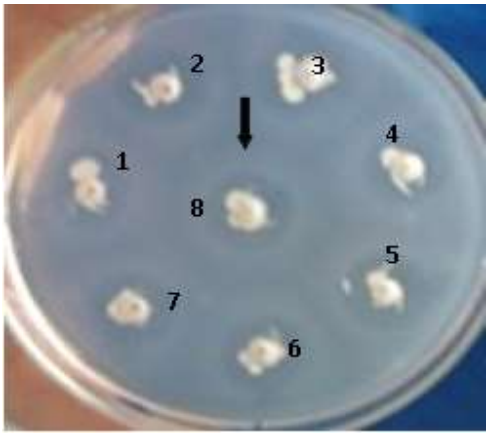
Hemolizin üretimi, LB et suyunda (Luria Bertani) 10 uL kültür kullanılarak gerçekleştirilmiştir, 35 ± 1 °C'de 18 ile 24 saat inkübe edildikten sonra, %5 koyun kanı ile Columbia agar içeren bir petri kabına ekilmiştir (bioMérieux ®). Bu plakalar, 18 ile 24 saatlik bir süre boyunca 35 ± 1 °C'de inkübe edildi, hemolizin üretimi, inkübasyondan sonra kolonilerin çevresinde bir hemoliz halo mevcudiyeti ile doğrulanmıştır (Segar *et al.* 2014) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Hemolitik *E. coli* izolatları %5 koyun kanı içeren Columbia agar plakası

3.2.5.2 Aerobaktin üretimi

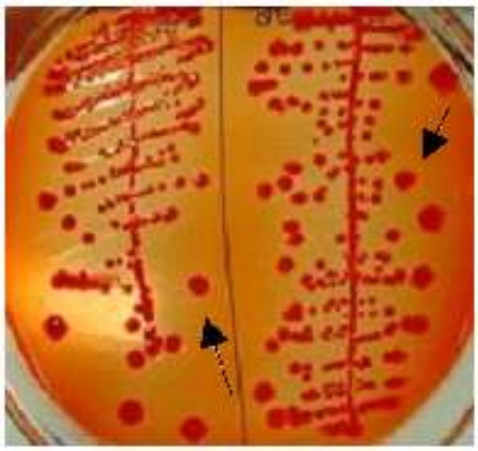
E. coli izolatları tarafından aerobaktin üretimi, izolatın 200 uM a-a-dipiridil içeren LB et suyunda (Luria-Bertani ortamı) büyümesi kullanılarak doğrulanmıştır. Daha sonra çalkalamadan 35 ± 1 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Elde edilen kültürün 10 uL'si, daha önce aerobaktin genindeki bir mutasyona bağlı olarak eksik bir aerobaktin fenotipine sahip olan, ancak aerobaktin reseptörleri için genleri etkilemeyen *E. coli* LG 1522 suşu ile birleştirilmiş ve LB ortamındaki deliklere ekilmiştir. Petri kapları, 48 saat boyunca 35 ± 1 °C'de tutularak ve aerobaktin üretimi sağlanmıştır (Riley *et al.* 1993) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Aynı hastadan alınan her pozitif *E. coli* aerobaktin izolatının (1 ve 2 - idrar, 3 ila 8 - bağırsak) çevresinde LG 1522 suşunun beyaz bir büyüme halesini (ok) gösteren Luria-Bertani besiyerli plaka

3.2.5.3 Kongo kırmızısını bağlama

Kongo kırmızısının bağlantısı Berkhoff ve Vinal'ın (1985) açıklamasına göre yapılmıştır. *E. coli* izolatları LB besiyerinde 35 ± 1 °C'de 24 saat tohumlanmış ve daha sonra Kongo kırmızısı agar (%0,03 Kongo kırmızısı ve %0,15 safra tuzları ile desteklenmiş) üzerinde inokulum depletion yöntemiyle ekilmiş ve 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. 37 °C Pozitif *E. coli* Kongo kırmızısı, koloninin kırmızı rengi ile tanımlanmıştır (Şekil 3.3).

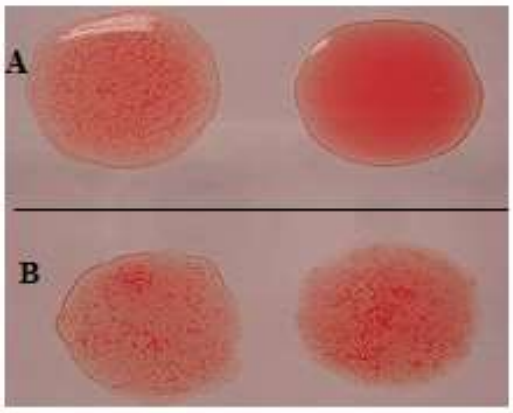


Şekil 3.3 İki hastadan boyanın (1 ve 2 - idrar) emilmesine bağlı olarak kırmızı renkli (oklar) *E. coli* kolonilerini gösteren Kongo kırmızısı agar plakası

3.2.5.4 Hemaglütinasyon ve kılcal damarların ekspresyonunun beliirlenmesi

Pili 1'in hemaglütinasyonu ve ekspresyonu ve tip 1 veya tip D-mannoza duyarlı (MS) pili'nin PA ekspresyonu, fosfat ile 1: 4'lük seyreltmelerde hazırlanan, tip A insan kırmızı kan hücrelerinin P antijeni olmadan aglutinasyonuyla belirlenmiştir. Daha sonra, Tampon (PBS), pH 7,2, %1 D-mannoz içeren ve içermeyen. *E. coli* izolatları, CFA Agar (Kolonizasyon Faktörü Antijeni - %1 kasamino asit, %0,15 maya özütü, %0,005 $MgSO_4$, %0,0005 $MnCl_2$ ve %2 agar, pH 7,4) üzerinde 35 ± 1 °C'de 18 saat kültürlenmiştir. Bir dizi bakteri üremesi bir cam slayt üzerinde çıkarılmıştır ve 20 uL (bir damla) kırmızı kan hücresi süspansiyonu ile karıştırılmıştır. Pozitif sonuçlar, bir buz yüzeyindeki slaytla bir dakika sonra veya bir dakika daha gözlem yapıldıktan sonra ani bir aglütinasyona karşılık gelmiştir. Pili 1, mannoz varlığında hemaglütinasyonu inhibe edilen izolat olarak kabul edilmiştir. *E. coli* suşu ORN 115, pili 1 için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Pili P veya dirençli D-mannoz (MR) ifadesi, oda sıcaklığında ve buz üzerinde gerçekleştirilen, %1 D-mannoz ilaveli ve ilavesiz, P antijenli insan kanıyla belirlenmiştir. Mannoz yokluğunda ve varlığında aglütine olan izolatın tip P pili ile olduğu kabul edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 A: *E. coli* pili 1'i karakterize eden, yalnızca %1 mannoz yokluğunda hemaglutinasyonu gösteren slayt. **B**: *E. coli* P pili'yi karakterize eden, %1 mannoz yokluğunda ve varlığında hemaglutinasyonu gösteren slayt

3.2.5.5 Hareketlilik

Hareketlilik, litre başına 10 mL %1 trifeniltetrazolyum çözeltisi ilave edilen SIM ortamında (H2S, indol ve hareketlilik) doğranmış ekim ile doğrulanmıştır ve 24 ile 72 saat süreyle 35 ± 1 °C'de inkübe edilmiştir. Kültür ortamının tamamında kırmızı renk gelişiminin varlığı pozitif hareketlilik gösterirken, sadece ısırmanın uzantısında negatif bir hareketlilik karakterize olmuştur (Şekil 3.5).

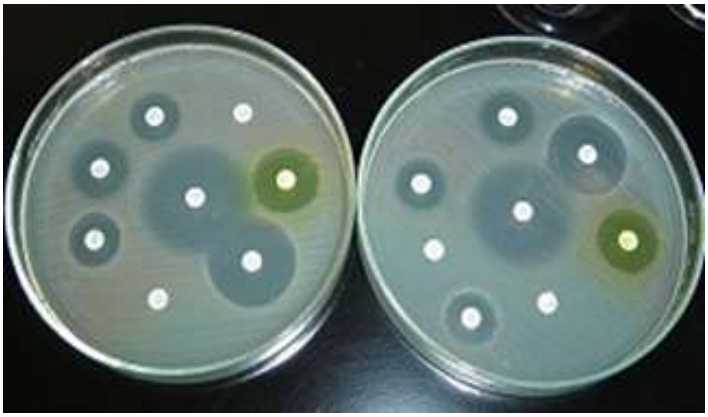


Şekil 3.5 Negatif *E. coli* izolatlarını (ısırmada kırmızı renk) ve pozitif (tümü kırmızı tüpler) gösteren 1,0 mL %1 trifeniltetrazolyum içeren SIM orta plaka
*çekirdeksiz tüp

3.2.6 Antimikrobiyal duyarlılık testi

E. coli izolatları, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü CLSI (2005) tarafından tavsiye edildiği gibi, disk difüzyon tekniği olan Kirby-Bauer kullanılarak İYE tedavisinde en sık kullanılan sekiz antimikrobiyallere duyarlılık açısından değerlendirilmiştir. Müeller-Hinton Agar yüzeyinde, aşıyı 0,5 MacFarland bulanıklık ölçeğinde ektikten sonra, antimikrobiyaller (Oxoid ®) içeren diskler dağıtılmıştır ve inhibisyon haleleri, 35 °C'de 16 ile 18 saat süreyle inkübasyondan sonra ölçüldü ve numunelerin sınıflandırılması, yani CLSI (2005) tarafından önerilen standardizasyona göre gerçekleştirilen testlerin dirençli veya hassas olarak yorumlanması sağlanmıştır. Nalidiksik asit, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, sefalotin, gentamisin, nitrofurantoin, norfloksasin ve sülfametoksazol-trimetoprim antimikrobiyalleri test edilmiştir (Şekil

3.6). Kalite kontrolü, *Escherichia coli* ATCC 25922'nin "Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu"nun (ATCC) standart suşları kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 3.6 Aynı hastadan alınan idrar (solda) ve bağırsak (sağda) *E. coli* örneklerinin antimikrobiyallere karşı duyarlılık testi

Antimikrobiyallere duyarlılık testi için bir kriter olarak, iki anatomik bölgede her hastada bulunan izolatlar oluşturulmuştur.

3.2.7 Darbeli alan elektroforezi ile moleküler tipleme (PFGE)

Üropatojenik *E. coli* izolatlarının genetik benzerliğinin belirlenmesi için DNA makrorestriksiyon yöntemi ve ardından darbeli alan elektroforezi kullanılmıştır. Genotipik analiz için bir kriter olarak hemoliz, aerobaktin, Kongo kırmızısı, pili testleri ile ilgili olarak aynı fenotipik profili sunan iki anatomik bölgede (üretral / periüretral veya idrar ve dışkı) her hastada bulunan izolatlar belirlenmiştir.

E. coli izolatları 8 mL TSB broth içinde büyütülerek, 18 ile 24 saat 35 ± 1°C'de inkübe edilmiştir. Bu sürenin ardından bu kültür 15 dakika santrifüj edilmiş ve ardından süpernatant atılmıştır. Santrifüj, 1 mL salin içinde yeniden süspanse edilerek ve ağırlığı bilinen bir santrifüj tüpüne aktarılmıştır. Tüpler 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant dikkatlice aspire edilerek atıldı. Tüpler, santrifüjün ağırlığını belirlemek için tekrar tartıldı ve daha sonra santrifüjün miligram cinsinden ağırlığına eşit mikrolitre cinsinden eşdeğer bir hacimde salin çözeltisi ilave edilmiştir. Homojenizasyondan sonra bu hücre süspansiyonunun 5 µL'si 300 µL TE tamponu (100 mM Tris; pH 7,5; 100 mM

EDTA; 150 mM NaCl) ve 340 µL %2 agaroz (düşük erime noktası) ile karıştırılarak uygun kalıplara yerleştirilmiştir. Mikroorganizmayı içeren jel bloklarının oluşumu için yaklaşık 30 dakika boyunca soğutulmuştur. Bloklar, lizis ve DNA salınımı için 1,5 mL proteoliz tamponu (0,5 M EDTA; pH 9,5; %1,0 lauril sarkosil) ve 38 µL proteinaz K (50mg/mL) ile 57 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kuluçka süresi boyunca bloklar, her seferinde yaklaşık 20 dakika süreyle beş kez TE tampon solüsyonu ile yıkanmıştır. Daha sonra, enzimatik sindirime ve ardından elektroforeze tabi tutuluncaya kadar bu solüsyonda soğutma sıcaklığına kadar saklanmıştır.

Sindirim için, her bloğun üçte birinden azı (yaklaşık 2,0 mm x 5,0 mm), 10 U / uL SpeI enzimi içeren kısıtlama tamponu ile 37°C'de 15 saat inkübe edilmiştir. Bloklar, %1,2'lik bir agaroz jele yerleştirilmiş ve elde edilen DNA fraksiyonları, CHEF-DRIII sistemi (Bio-Rad, Richmond) kullanılarak ayrılmıştır. Migrasyon süresi, 0,5x TBE tampon çözeltisi (0,891 M Tris; 0,90 M borik asit; 0,019 M EDTA) artı 100 uL tiyoüre 0, litre başına 5 M, 5 saniyelik bir başlangıç darbesi ve 25 saniyelik bir son darbe ile 21 saat olmuştur. Elektroforez, 14 °C sıcaklıkta, 5,9 V/cm elektrik akımı ve 120 ° açı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Lambda Ladder faj 48,5 Kb moleküler ağırlık markörü olarak kullanılmıştır. Ayrıldıktan sonra DNA, etidyum bromür (0,5 µg/mL) ile yaklaşık 40 dakika boyunca boyanmıştır. Daha sonra, 40 dakika daha distile suda rengi açılarak, ardından ultraviyole (UV) ışık altında görselleştirilerek fotoğraflandırılmıştır.

DNA'nın makro-kısıtlama profilleri görsel olarak karşılaştırılarak, izolatları farklı, muhtemelen ilişkili ve ayırt edilemez olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra, bantlarda bir değişikliğe neden olmak için gerekli genetik olayların sayısına dayalı kriterler kullanılarak kurulan ilişki kurulmuştur. Farklı izolatlar, yedi veya daha fazla uyumsuz banda sahip olanlar olarak kabul edilmiştir; dört ila altı farklı banda sahip olanlarla ilişkili izolatlar; muhtemelen aynı makrorestriksiyon profiline sahip, üç farklı ve izole ayırt edilemez bantla ilgilidir olarak sınıflandırılmıştır.

3.3 Etik Konular

Mevcut soruşturmanın protokolü, Irak, Bağdat Üniversitesi'ndeki AL-Karama eğitim hastanesinin Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar için ücretsiz ve bilgilendirilmiş onay formu hazırlanmıştır.

3.4 Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), bakteriyel virülans faktörlerinin konağın direnç mekanizmalarına üstün geldiği bir olay olarak anlaşılır. (Cerovic *et al.* 2017).

Konağın UTI'ye duyarlılığına katkıda bulunan çoklu koşulları soyutlayan bu çalışma, *Escherichia coli*'yi üropatojenik olarak karakterize eden bazı virülans faktörlerine odaklanarak, konağın direncini yenebilir hale gelmiştir (Hunstad and Justice 2010).

Toplamda, yetişkin kadınlardan elde edilen 295 *Escherichia coli* izolatı analiz edilerek bunlar dört gruba ayrılmıştır. **Kolonizasyon grubu** (üretral / periüretral ve intestinal kolonizasyondan 120 izolat), toplam 15 vaka; **Tekrarlayan İYE öyküsü olan grup** (idrar ve dışkıdan 112 izolat), toplam 14 vaka; 48 vakalık **toplum temelli İYE** (48 idrar izolatı) olan grup ve 15 vakanın **hastaneye kabulü İYE olan grup** (15 idrar izolatı).

3.4.1 *E. coli* izolatlarının virülans faktörleri

Çizelge 3.2'de 295 adet *E. coli* izolatının kadın grubu ve analiz edilen klinik materyale göre virülans faktörlerinin ifadesine göre dağılımı görülmektedir.

Çizelge 3.2 Virülans faktörlerinin ifadesine göre *E. coli* izolatlarının grup ve klinik materyale göre dağılımı

	Kolonizasyon grubu (n = 120)		Tekrarlayan ÜSİ olan grup (n = 112)		Topluluk ITU ile grup	Hastaneye kabul edilen grup ITU	
	Üretral ve Bağırsak periüretral		İdrar	Bağırsak	İdrar	İdrar	Toplam
	(n=30)	(n=90)	(n=28)	(n=84)	(n=48)	(n=15)	(n=295)
Virülans faktörleri	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Hemolizin	8 (26,7)	14 (15,6)	7 (25,0)	10 (11,9)	12 (25,0)	3 (20,0)	54 (18,3)
Aerobaktin	4 (13,3)	24 (26,7)	14 (50,0)	62 (73,8)	19 (39,6)	4 (26,7)	127 (43,1)
Kongo kırmızısı	30 (100,0)	90 (100,0)	28 (100,0)	78 (92,9)	48 (100,0)	15 (100,0)	283 (95,9)
Pili 1	14 (46,7)	47 (52,2)	13 (46,4)	39 (46,4)	11 (22,9)	3 (20,0)	127 (43,1)
Pili P	5 (16,7)	8 (8,9)	8 (28,6)	11 (13,1)	14 (29,2)	7 (46,7)	53 (18,0)
Hareketlilik	30 (100,0)	80 (88,9)	25 (89,3)	70 (83,3)	34 (70,8)	13 (86,7)	252 (85,4)

İncelenen testler arasında, izolatların %95,9'u pozitif olacak şekilde Kongo kırmızısı fiksasyonunun yorumlanmasının zor olduğu kanıtlanmıştır. Bu testin sınırları henüz kesin olarak belirlenmemiş olsa da, bir alternatif olarak boya emiliminin nicel değerlendirmesi ele alınabilir. Kongo kırmızısının bağlanması, yapışma ve patojenik mikroorganizmaların istilası özelliklerini veren poli-N-asetilglikozamin varlığından kaynaklanmaktadır (Kaur *et al.* 2017).

Diğer testler açıkça yorumlanabilir sonuçlar göstermiştir. İzolatların çoğu, yani %85,4'ü (252/295), *E. coli* İYE izolatları (tekrarlayan, toplum ve hastaneye yatırılan gruplar) için

%88,9 ila %100,0'a kıyasla %70,8 ila %89,3 aralığında kolonizasyon grubundan sağlıklı izolatlar arasında pozitif hareketlilik göstermiştir (Çizelge 3.2).

Hemoliz testi için izolatların %18,3'ünün (54/295) hemolitik olduğu ve %11,9'dan %26,7'ye kadar değiştiği bulunmuştur. İYE hastaları arasında, izolatların %20,0 ile %25,0'inin hemolizin ürettiği, buna karşılık sağlıklı kişilerin izolatlarında %15,6 ile %26,7 olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 3.2).

Bu çalışmada düşük hemolitik izolat oranları bulunmasına rağmen, piyelonefritli hastalarda *E. coli* izolatlarında %60,0 ile %85,0 arasında değerler gözlenmiştir. Hemolizin üreten *E. coli* suşları genellikle bakteriyemi, sepsis ve piyelonefritli hastalardan izole edilir ve muhtemelen virülans aktivitesi, eritrositlerden demir alımına ek olarak, fagositik fonksiyonla etkileşimden toksisiteye kadar doğrudan dâhil olmak üzere çok faktörlüdür (Nielubowicz 2010).

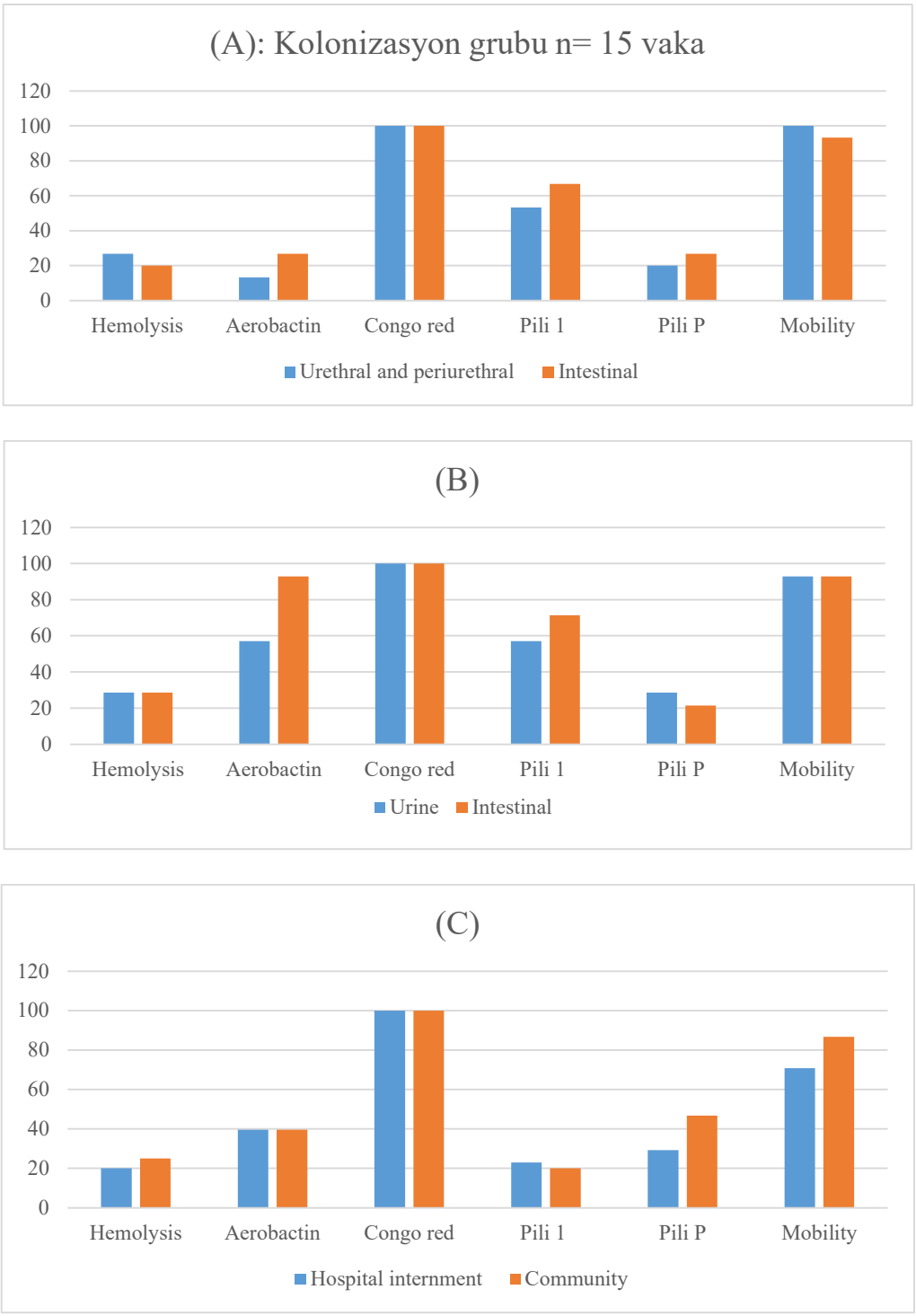
Aerobaktin test edilirken izolatların %43,1'inin (127/295) aerobaktin ürettiği bulunmuştur. İYE'si olan hastalardan, tekrarlayan İYE'si olan grupta izolatların %50'sinin hemolizin ürettiği, toplum İYE'si olan grupta %39,6'sı ve hastane İYE'si olan grupta %26,7'sinin hemolizin ürettiği görülmüştür. Sağlıklı insanlardan izole olanlar arasında %26,7'si (Çizelge 3.2). Hem idrar yolunda hem de ürosepsisten sorumlu izolatların %75,0'ında ciddi enfeksiyonlardan kaynaklanan *E. coli* izolatlarında aerobaktin üretimi gözlemlenmiştir, bunun nedeni muhtemelen sırasında bulunan sınırlı demir konsantrasyonlarında bakteri üremesini teşvik etmesidir. Bir hastalığın ciddiyetinin, enfekte eden suşun virülansının ve konağın bu enfeksiyona yanıt verme eğiliminin bir yansıması olduğu bilinmektedir. Asemptomatik bakteriürili hastalarda idrardaki bakteri miktarına rağmen mesane mukozası inert kalır. Akut piyelonefritli hastalarda ise hem lokal hem de sistemik inflamatuar yanıt mikroorganizmanın virülans faktörleri tarafından aktive edilir. Üropatojenik suşlar, bulaşıcı sürecin farklı aşamalarında kolonizasyona katkıda bulunan özelliklere sahiptir. İdrar yolunda kolonizasyon ve yükselme için, *E. coli*, periüretral bölgeden renal parankime kadar hücre reseptörlerini spesifik olarak tanıyan ve bunlara bağlanan fimbriaları eksprese eder. (Notebaert *et al.* 2008)**.**

Pili ile ilgili olarak 1 izolatın bu pilileri UTI'li hastalarda %20.0 ile %46.4 arasında değişen oranlarda ifade ettiği, sağlıklı kişilerde ise %46.7 ile %52.2 arasında değiştiği bulunmuştur (Çizelge 3.2). Pili1, enterobakterilerin büyük çoğunluğunda bulunur ve aşağıdakiler gibi işlevlere atfedilmiştir: mannozlu glikoprotein reseptörlerine bağlanarak hem bağırsakta hem de vajinal seviyelerde ve idrar yolunda bakteriyel kalıcılığı (yapışmayı) teşvik etme yeteneği, ayrıca salgı IgA'sı ve mesane epitel hücrelerinin istilasına ve hücre içi replikasyona katkısı. Johnson (1991) ve Yamamoto vd. (1995)'e göre Pili 1, hem ortak hem de patojenlerde *E. coli* izolatlarının %90'ından fazlasında doğrulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, intestinal *E. coli* izolatlarının %46,4 ile %52,2'sinin bu pili eksprese ettiğini göstermiştir.

Pili P için, *E. coli* izolatlarının %18,0'ı (53/295) bu pili ifade etmiş ve İYE'li hastalardan izolatların %46,7'sinin hastaneye yatış İYE'si olan grupta, toplum İYE'si olan grup ve tekrarlayan İYE'si olan grupta %28,6'sı (Çizelge 3.2). Pili P, akut hastalık ve semptom şiddeti ile güçlü bir ilişki gösterir, piyelonefrit izolatlarının en az %70,0 ila %90,0'ında, sistit izolatlarının %36,0'ında ve asemptomatik bakteriüri izolatları arasında %20'den azında doğrulanmıştır, %2,0 ile %. 19,0 ile tezat oluşturmaktadır. Fekal izolatlar arasında, sağlıklı izolatlar arasında pili P ekspresyonunun %8,9 oranında olduğunu göstermiştir.

3.4.2 Farklı gruplarda hasta başına *E. coli* izolatlarının virülans faktörlerinin dağılımı

Şekil 3.7'de, *E. coli* izolatlarına sahip hastaların yüzdeleri, virülans faktörüne ve çalışılan kadın grubuna göre ayrı ayrı gözlemlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında (Şekil 3.7 A, B ve C), hemoliz ve Kongo kırmızısı testlerine göre gruplar ve klinik materyaller arasında bulunan değerlerin çok benzer olduğu, yani %20,0 ile %28,6 (hemoliz) arasında değiştiği ve %100,0 (Kongo kırmızısı), gruplar arasında karşılaştırıldığında aerobaktin, pili 1, pili P ve hareketlilik testleri ile ilgili olarak doğrulanandan farklı olarak görülmektedir.



Şekil 3.7 Fenotipik test ve gruba göre *E. coli* izolatları olan hastaların yüzdesi. (A): Kolonizasyon grubu; (B): Tekrarlayan ÜSİ olan grup; (C): Topluma ve hastaneye kabul İYE olan gruplar

Tekrarlayan İYE'li gruptan *E. coli* izolatları tarafından aerobaktin üretimi vakaların %92,8'inde (bağırsak seviyesi) ve %57,1'inde (idrar) meydana gelirken, diğer gruplarda daha düşük değerler gözlenmiştir. Kolonizasyon grubunda %26,7 (intestinal) ve %13,3 (üretral / periüretral), toplum İYE'si olan grupta %20,0, hastanede yatan Grupta %39,6 olarak sıralanmıştır.

Pili 1 varlığı ile ilgili olarak, ilk iki gruptaki yani kolonizasyon grubundaki hastalardan *E. coli* izolatlarında daha yaygındır ve tekrarlayan İYE'si %50'nin üzerinde, %71'e varan oranlarla %20 civarında değerlere sahiptir. Toplum ve hastane İYE olan gruplarda, Pili P için ise hastanede yatan hastalardan elde edilen *E. coli* izolatlarında %46,7 değeri ile %20,0 ile %28,6 arasında değişim gösteren oranlar diğer gruplara göre daha yaygın olarak bulunmuştur.

3.4.3 *E. coli* izolatlarının fenotipik profilleri

Değerlendirilen 295 adet *E. coli* izolatının fenotipik analizi, A'dan X'e etiketlenmiş 24 farklı profil bulmamıza izin vermiştir.

Bu profiller, hemolitik aktivitenin varlığı veya yokluğu, aerobaktin üretimi, Kongo kırmızısı fiksasyonu, fimbria varlığı ile karakterize edildi. (pili) tip 1 ve P ve hareketlilik. Toplam 24 fenotipik profilden dokuzu (P'den X'e) toplam 54 izolatta hemoliz testi pozitifliği gösterdi, bunlardan ikisi 14'ü pili P'yi, yani hemolitik izole eder. 12 tanesinin aerobaktin testi pozitif çıktı. 127 aerobaktin üreten izolattan %21,3'ü (27/127) pili P'yi de ifade etti ve bu aynı yüzde hemoliz ve aerobaktin ilişkisi için meydana geldi. Pili P ile ilgili olarak *E. coli* izolatlarının %18,0'ı (53/295) toplam 10 profilde pili P'yi, %42,4'ü (125/295) ise 9 fenotipik profilde pili 1'i ifade etmiştir.

Görüldüğü gibi, genellikle patojenite adaları (PAI) olarak adlandırılan mobil genetik elementler tarafından kodlandıkları için ürovirülans faktörleri arasındaki ilişkileri açıklayan birkaç çalışma (Derakhshan *et al*. 2018). Çalışmalar ayrıca, *E. coli* üropatojenik suşlarının, adezinleri, toksinleri, demir alım sistemlerini, salgı mekanizmalarını ve kapsül üretimini kodlayan birkaç patojenik adayı barındırabildiğini ve bu adaların yatay

transferinin virülans evriminde önemli bir araç olabileceğini bulmuştur. Bu *E. coli* suşlarından. (Clara *et al.* 2011).

Üropatojenik *E. coli'nin* hemolitik aktivitesi ile pili P'nin varlığı arasında bir sıklıkta bir ilişki gözlemlenmiştir. (Rezaee *et al.* 2016). Üç fenotipik profil (A, B ve C) dışında, diğerleri incelenen özelliklerin en az ikisinin kombinasyonlarını sunmuştur; bu, patojenite adalarının varlığını önerebilecek bir gerçektir (PAI).

3.4.3.1 Kolonizasyon grubu

Sonuçlar, üretral / periüretral ve intestinal kolonizasyon grubundan *E. coli* izolatlarının fenotipik profillerinin dağılımını ve her tip için gözlemlenen izolatların sayısını göstermektedir. 10 vakada (1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13 ve 14) bağırsak mikrobiyotası. Sekiz vakada, bağırsak kaynaklı *E. coli* izolatları için birden fazla fenotipik profil bulundu. Hem üretral/periüretral düzeyde hem de bağırsak düzeyinde en sık görülen fenotipik profil, üç virülans faktörünün kombinasyonuna sahip olan F idi: Kongo kırmızısına bağlanma, pili 1 varlığı ve pozitif hareketlilik.

3.4.3.2 Tekrarlayan İTÜ'lü grup

İdrar ve bağırsak mikrobiyotasından elde edilen *E. coli* izolatlarının fenotipik profillerinin yanı sıra her bir tip için gözlemlenen izolatların sayısı, sekiz hasta için iki klinik materyalden elde edilen izolatlar arasında fenotipik profilin uyuşması gibi görünmektedir (vaka 2, 3, 4, 5, 9, 10, 13 ve 14) ve altı durumda anlaşmazlık. Bu İYE'lerin tedavisinde ve profilaksisinde antimikrobiyallerin sık ve çeşitli kullanımına bağlı olabilecek toplam 18 tipte çok çeşitli profiller gözlenmektedir (Bahalo *et al.* 2013). Bu grupta doğrulanan fenotipik profillerin sıklığına bakıldığında, hem bağırsak seviyesinde hem de idrarda en yaygın olanın tip O olduğu, bunu dört virülans faktörü (aerobaktin üreticisi, pozitif Kongo kırmızısı, pili 1 varlığı ve mobil) ile takip ettiği gözlenmiştir. J profiline göre (üç virülans faktörü: pozitif aerobaktin, Kongo kırmızısı ve hareketlilik) sadece bağırsak mikrobiyota izolatları için.

3.4.3.3 Topluma ve hastaneye kabul edilen gruplar İTÜ

Sonuçlar, toplum kökenli ve hastaneye yatırılan *E. coli* UTI izolatlarının fenotipik profillerinin yüzdesini göstermektedir. Her iki grupta da en çok bulunan profil D'dir. Hastanede yatan hastaların İYE'den elde edilen *E. coli* izolatları için örneklerin %33,2'sinde meydana gelen bu profil, iki virülans faktörünün (Kongo kırmızısı ve pozitif hareketlilik) kombinasyonunu sunar. Bu, örneklem büyüklüğü bir şekilde sınırlı olmasına rağmen, temel hastalıkların varlığı veya mesane kateterlerinin kullanımı nedeniyle savunmasız bir popülasyon olduğundan, enfeksiyonun kurulması için ürovirülans faktörlerine "az ihtiyacın" olduğunu göstermektedir (Shevade and Agrawal 2015)**.**

3.4.4 Antimikrobiyal duyarlılık profilleri

3.4.4.1 Kolonizasyon grupları ve tekrarlayan İYE ile

Kolonizasyon grubundan *E. coli* izolatlarının antimikrobiyallere duyarlılık profili, üretral-periüretral orijinli olanlar için intestinal olanlara göre benzerdir, ampisilin ve trimethoprim-sülfametozaksol (%18,7) ve nalidiksik asit, ampisilin-sulbaktam, gentamisin ve norfloksasin (%0) olarak sıralanmaktadır. Üretral/periüretral ve intestinal için sırasıyla %6,2 ve %25,0 olan sefalotin direnç oranları konusunda ise fikir birliği yoktur (Çizelge 3.3). Tekrarlayan İYE Grubu için, hem *E. coli* idrar izolatları hem de bağırsak kaynaklı olanlar için kolonizasyon grubuna kıyasla trimethoprim-sülfametoksazol hariç, test edilen ilaçların çoğunda direnç oranlarında bir artış bulunmaktadır (Çizelge 3.3).

Tekrarlayan İYE Grubunda görülen bu yüksek antimikrobiyal direnç oranları, dirençli mutantlar üzerinde seçici baskı uygulayan tekrarlayan İYE'nin tedavisi ve profilaksisi için antimikrobiyal ilaçların sık kullanımını yansıtıyor olabilir. Yukarıdaki örnekle, kadınlarda komplike olmayan sistit tedavisi boyunca bir kinolon dirençli fekal kaynaklı *E. coli'nin* ortaya çıktığını doğrulanmıştır (Abdi *et al.* 2014).

Çizelge 3.3 Kolonizasyon gruplarından ve tekrarlayan İYE geçiren Escherichia coli izolatları arasında sekiz antimikrobiyallere direnç yüzdesi

	Kolonizasyon grubu		Tekrarlayan UTI olan grup	
	Üretral ve periüretral	Bağırsak	İdrar	Bağırsak
Antimikrobiyal ajan	(n = 16)	(n = 16)	(n = 17)	(n = 17)
	(direnç %)	(direnç %)	(direnç %)	(direnç %)
Nalidiksik asit	0	0	6	0
Ampisilin	18,7	18,7	53	41
Ampisilin / sulbaktam	0	0	6	18
Sefalotin	6,2	25	70,6	76,5
Antibiyotik	0	0	23,5	18
Nitrofurantoin	6,2	6,2	18	24
Norfloksasin	0	0	6	0
Trimetoprim / sülfametoksazol	18,7	18,7	12	12

3.4.4.2 Topluma ve hastaneye kabul edilen gruplar İTÜ

Sekiz antimikrobiyal direnç yüzdesine ilişkin sonuçlar, Çizelge 3.4'te gösterildiği gibidir. Buna göre, hastanede yatan hastalardan elde edilen *E. coli* izolatları için toplum İYE'si olanlara kıyasla iki ila dört kat daha yüksek direnç oranları göstermektedir. İran hastanelerinde İYE'den izole edilen *E. coli'nin* duyarlılık profilleri mevcut çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında (Malekzadegan *et al.* 2018), direnç seviyelerinin genel olarak mevcut değerlerden çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada analiz edilenlere kıyasla *E. coli* İYE izolatlarının direnç oranları sırasıyla: ampisilin (%57,3 / %86,7), ampisilin / sulbaktam (%16,3 / %7), gentamisin (%6,5 / %40,0), nitrofurantoin (%9,8 / %13,3) ve trimepotrim / sülfametoksazol (%56,9 / %60,0) olarak belirlenmiştir.

Etiyopya'da hastanede tedavi edilen UTI *E. coli* izolatları ile yaptıkları bir çalışmada ise, bu çalışmada elde edilenlerden (Regassa *et al.* 2020), daha düşük direnç oranları gözlemlenmiştir ve oranlar sırasıyla %40,4 (ampisilin), %17,5 (sefalotin), %1,0 (nitrofurantoin) ve %17,5 (sülfametoksazol / trimetoprim) olarak sıralanmaktadır. Aynı çalışma, toplum İYE'sinden *E. coli* izolatları için de bu çalışmada elde edilenlerden daha

düşük direnç oranları (%38,4 (ampisilin), %14,0 (sefalotin) ve %0,7 (nitrofurantoin)) gösterdiği tespit edilmiştir.

Çizelge 3.4 Toplumda İYE geçiren ve hastaneye yatırılan gruplardan *E. coli* izolatları arasında sekiz antimikrobiyallere direnç yüzdesi

	İTÜ'lü Gruplar	
	Toplum	Hastane gözaltı
	(n = 48	(n = 15)
Antimikrobiyal ajan	Direnç (%)	Direnç (%)
Nalidiksik asit	15,2	53,3
Ampisilin	47,8	87,7
Ampisilin / sulbaktam	13	46,7
Sefalotin	59	100
Antibiyotik	17,4	40
Nitrofurantoin	6,5	13,3
Norfloksasin	6,5	40
Trimetoprim / sülfametoksazol	17,4	60

Hastanede yatan hastalarda florkinolona dirençli enterik gram-negatif basillerin ortaya çıkması ile bu ilaçların daha önce kullanımı ve hastanede kalma süresinin uzaması arasında iki risk faktörü ilişkilendirilmiştir (Mohajeri *et al.* 2014). Genel olarak, *E. coli'nin* patojenik izolatlarının, direnç geliştirme konusunda büyük bir potansiyel gösterdiği doğrulanmıştır. Son veriler, bazı ülkelerde *E. coli'nin* artan direncini, üçüncü kuşak ve monobaktamik sefalosporinleri de bozan geniş spektrumlu beta laktamazların yayılmasını ve giderek artan oranda çoklu direnç raporlarını göstermektedir. Antimikrobiyallerin aşırı kullanımının bakteriyel direnç oluşumuna neden olduğu hem

toplumda hem de hastanelerde dünya çapında tanımlanmıştır, bu da bu çalışmada analiz edilen İYE'li üç kadın grubunda doğrulanan bu sonuçları açıklayabilir.

3.4.5 Escherichia coli izolatlarının fenotipik profillerinin, antimikrobiyallere karşı duyarlılıklarının ve genotiplerinin analizi

E. coli izolatları, sekiz antimikrobiyal maddeye karşı test edilerek, 40 duyarlılık profili ve antibiyotikler ile ilgili sonuçları ele alınmıştır (Çizelge 3.5). İzolatlar, darbeli alan elektroforezi (PFGE) yöntemiyle tespit edilerek, antimikrobiyallere ve genotiplere karşı duyarlılık analizi için hasta ve benzer fenotipik profiller sunan materyal tarafından seçilmiştir.

Çizelge 3.5 *E. coli* izolatlarının sekiz antimikrobiyallere karşı duyarlılık profilleri

	Antimikrobiyal duyarlılık profili							
Anti-biyo-tip	Nali-diksik asit	ampisilin	ampisilin-sulbaktam	sefalotin	Antibi-yotik	nitrofu-rantoin	norflok-sasin	Sülfame toksazol trime-toprim
1	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
2	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
3	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
4	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
5	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı
6	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı
7	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
8	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
9	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı
10	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
11	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı
12	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı
13	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı
14	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
15	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
16	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
17	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
18	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
19	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı
20	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
21	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı
22	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı
23	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
24	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı
25	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
26	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı
27	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
28	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
29	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
30	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
31	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı

32	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı
33	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı
34	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	duyarlı
35	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı
36	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı
37	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı
38	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	duyarlı
39	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	duyarlı	dayanıklı	dayanıklı
40	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı	dayanıklı

3.4.5.1 Kolonizasyon grubu

Sonuçların analizi, PFGE aracılığıyla, iki anatomik bölgeden (durumlar C-1, C-3, C-4, C-6, C-13 ve C-14) alınarak değerlendirilmiştir. Buna göre, yüksek üriner enfeksiyon sıklığından sorumlu olan *E. coli'*nin bağırsak orijini ile ilgili iki teori vardır. İlki, dışkıda *E. coli'*nin yaygınlığına bağlı olması diğeri ise, bu bakterilerin idrar yoluna daha fazla uyum sağlama kapasitesine sahip olan ürovirülans faktörlerinin varlığına bağlı olmasıdır. Her ikisi teoride, zaman içinde bağırsak seviyesinde baskın suşun stabilitesini dikkate alır. Ancak, antimikrobiyal kullanmayan ve cinsel aktivitesi olmayan sağlıklı bir popülasyondan üç ile dört haftalık çalışma boyunca, bağırsak kaynaklı *E. coli* klonal çeşitliliğini incelenirken, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde sık dalgalanmalar bulunmuştur (Tarchouna *et al.* 2013).

4. DİL ALTI BAKTERİ AŞISI ÜZERİNDE ÇALIŞMA

4.1 Çalışma Tasarımı

16 hastadan oluşan tek bir grubun deney öncesi ön test son test çalışmasıdır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu teşhisi konan kadınlarda elde edilen sonuçlar en az bir yıl boyunca analiz edildi. Çalışmanın özellikleri, aynı deneklere göre farklı gözlemlerdeki değişkenlerin karşılaştırmalarını kurarak, denek içi veya tekrarlanan ölçüm tasarımına izin verir.

4.2 Çalışmanın Konuları

Çalışma hastaları, önceki bölümde tartışıldığı gibi İYE teşhisi konan kadınlardı.

4.3 Ekleme ve Hariç Tutma Ölçütleri

Tekrarlayan İYE için tanı kriterlerini karşılayan ve tedavi seçeneği olarak dilaltı bakteriyel aşı immünoterapisinin kullanıldığı tüm hastalar ardışık olarak dâhil edildi. Tüm hastalar, antibiyotik baskılama yoluyla birkaç profilaktik tedaviyi başarı olmadan izlemişti.

Hastalar aydınlatılmış onamları imzalandıktan sonra çalışmaya dâhil edildi.

- Dışlama faktörleri dikkate alınır:
- Dil altı aşısı ile tam süreyi tamamlamamış olmak (üç ay).
- Otoimmün hastalıkların varlığı.

Tedavi ve/veya çalışma için onay vermemek.

4.4 Örnek Boyut

Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için %5'ten az bir alfa riski ve %95'lik bir güç dikkate alındı. Yılda 3 bölüm aşılama ile tekrarlayan İYE ataklarının insidansındaki

azalmanın tahmini için, olası kayıplar nedeniyle %10 oranında artan 16 kadından oluşan bir örneklem belirlendi.

4.5 Dil Altı Bakteri Aşısı

Bunlar, Irak'ta pazarlanan ve mevcut olan, Halk Sağlığı Sistemi tarafından sübvanse edilen ve nominal reçeteyle üretilen farklı markalarda dilaltı bakteri aşılarıdır. Çalışmamızda kullanılan formülasyonlar, inaktive edilmiş bütün bakterileri içeren dilaltı aşılardı. Aşı, süspansiyon halinde mililitrede 109 tam inaktive bakteri içeren 2 şişeden oluşur. Aşı her hasta için kişiselleştirilir ve reçeteyi yazan kişi, önceki idrar kültürlerine dayanarak aşıda bulunmasını istediği her bir bakterinin yüzde kaçını belirtmelidir (Şekil 4.1). Aşının endikasyonu Bağdat Eğitim Hastanesi Üroloji Konsültasyonu'nda yapıldı.



Şekil 4.1 Daha önce idrar kültürü pozitif olan bir hastada dilaltı bakteri aşısı isteme örneği: Escherichia Coli

Uygulama yolu, dilaltı mukozasında iki "insüflasyon" sprey yoluyla dilaltı uygulamasıydı. Her uygulama 100 µL'yi temsil eder ve elde edilen doz, günlük bazda, spreyin her dokunuşu için 108 bakteridir ve sıvı veya katıların eşzamanlı veya ardından yutulmasından kaçınılır. Asgari olarak, uygulanan süspansiyon 1-2 dakika dilaltında tutulmalı, daha önce yutulmamalıdır. Hastalar aşı uygulamasını 3 ay sürdürürler.

4.6 Dil Altı Bakteri Aşısı ile Tedavi Sonrası Analiz

4.6.1 Numunenin tanımlayıcı analizi

4.6.1.1 Hasta yaşı

Çalışmadaki kadınların ortalama yaşı 62,3 (SD: 18,4; %95 GA: 59,4-65,1), yaş aralığı 19 ile 89 arasında ve medyan 68,3 yıldır. Aşırı değerler olmamasına ragmen, yaş normal bir dağılım göstermemiştir.

4.6.1.2 Hasta öyküsü

Tekrarlayan İYE epizodlarının gelişimi ile ilişkili bir patoloji öyküsü değerlendirildiğinde toplam hastaların %46,4'ü bir tür öykü bulunmuştur. Örneklemin %18,1'ini etkileyen en sık predispozan faktör üriner litiazis varlıdır. Bunu sıklıkta kadınların %17,5'inde diabetes mellitus varlığı ve %10,8'inde bir çeşit idrar kaçırma varlığı izlemektedir. Özellikle, %7,2'si bir tür absorban kullanmış ve %11,4'ü urge üriner inkontinans için antikolinerjik veya β3 adrenerjik ilaçlar almış olarak tespit edilmiştir.

4.6.2 Dil altı bakteri aşısı ile tedaviden sonra yılda İYE epizodlarının sayısı

İlaçtan sonra hasta ve yıl başına ortalama İYE epizod sayısı 2,81 (SD: 2,5; %95 GA: 2,42-3,20), medyan 2,25 olarak hesaplanmıştır. Hastaların aşılanmadan önce sundukları değerler ile karşılaştırıldığında (6,19), ortalama 3,37 İYE epizodu azalma olmuştur (SD: 3,15; %95 GA: 2,84- 3,85) ($p < 0,0001$). Aşılama ile İYE epizodlarındaki ortalama azalma yüzdesi %51,9 olarak tespit edilmiştir (%95 GA: %44,8- %58,9). Toplam 24 kadın (%14,5) aşılama sonrası İYE sıklığında azaltma olmadığı belirlenmiştir. Aşılama ile İYE sıklığında daha büyük bir azalma, daha fazla sayıda kişisel öncül ($r = 0,215$; $p = 0,005$), daha önce daha yüksek bir antibiyotik tüketimi ($r = 0,193$; $P = 0,013$) ve daha yüksek bir sayı ile *Escherichia coli'ye* karşı dirençleri belirlenmiştir ($r = 0,185$; $p = 0,017$).

4.6.3 Aşılama sonrası toplam idrar kültürü sayısı

Sublingual bakteriyel aşının uygulanmasından sonra, 16 çalışma hastasında toplam 52 idrar kültürü yapılmıştır. Hasta başına ortalama idrar kültürü sayısı ve aşılamadan sonraki yıl 2,67 (SD: 2,58; %95 GA: 2,28 – 3,07), medyan 1,93; aşılamadan önce yapılanlardan (4,27) önemli ölçüde daha düşük olarak bulunmuştur, bu da idrar kültürlerinde 1,6'lık bir ortalama düşüş sağlamıştır (SD: 1,8; %95 CI: 1,31 – 1,87; p <0,0001). Aşılama ile idrar kültürlerinde ortalama %37,5 azalma ortaya çıkmıştır (%95 GA: %34,6- %40,3). Hastaların %15,7'sinde aşılama sonrası önceki kültür sayısına oranda azalma olmamıştır. Aşılama öncesi ve sonrası idrar kültürü sayısı arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur (r = 0,939; p <0,0001). Aşılama ile idrar kültürü sayısında daha büyük bir azalma, daha fazla sayıda kişisel geçmiş (r = 0,238; p = 0,003), aşılama öncesi daha fazla sayıda İYE epizodu (r = 0,365; p <0,0001) ile ilişkilendirilmiştir, aşılamadan önce kullanılan daha fazla sayıda farklı antibiyotik kullanımı (r = 0,259; p = 0,001) ve aşılamadan önce tüketilen daha fazla sayıda antibiyotik paketi (r = 0,332; p <0,0001) arasındaki ilişkilerde tespit edilmiştir.

4.6.4 Pozitif idrar kültürü sayısı

Aşılamadan önce hastalara uygulanan 52 kültürden toplam %38,3'ü pozitif çıkmıştır. Hasta ve yıl başına, aşılamadan sonra pozitif idrar kültürlerinin ortalaması 0,96 (SD: 1,14; %95 GA: 0,79 – 1,13) ve medyan 0,65'tir. Bu ortalamayı aşılama öncesi pozitif idrar kültürleri ile karşılaştırırsak (2,19), 1,23 pozitif idrar kültürü / hasta / yıl (SD: 2,3; %95 GA: 0,86- 1,59) (p <0,0001) gibi bir ortalama ortaya çıkmış ve anlamlı azalma tespit edilmiştir. Aşılamadan sonra pozitif idrar kültürlerindeki ortalama azalma yüzdesi %38,6'dır (%95 GA: %24,9- %52,4). Toplam %18,1 kadın hastada, ilaç sonrası pozitif kültür sıklığını azaltmamıştır. Bu hastalar, ilaçtan önce, pozitif idrar kültürlerini azaltanlara kıyasla daha az sayıda farklı antibiyotik kullanmışlardır (sırasıyla 1,24'e karşı 2,24; p <0,0001). Aşılamadan önceki ve sonraki pozitif idrar kültürlerinin sayısı arasında ise zayıf bir korelasyon ortaya çıkmıştır (r = 0,295; p <0,0001). *Escherichia coli'ye* karşı, pozitif aşılama sonrası idrar kültürlerinin sayısında daha büyük bir azalma, daha fazla

sayıda kişisel öncül (r = 0,250: p = 0,001), daha fazla antibiyotik kabı tüketimi (r = 0,353; p <0,0001) ve daha fazla sayıda kişi ile arasında ilişki ortaya çıkmıştır.

4.6.5 Aşı sonrası idrar testleri

Aşılama sonrası %48,2 hastada, bir veya birden fazla idrar testi yapıldı. Hasta başına ve aşılamadan sonraki yıl başına ortalama test sayısı 0,89'a (SD: 1,37; %95 GA: 0,68 - 1,10) düşerek, hasta başına 1,47 testten ve daha önce gerçekleştirilen yıldan (p <0,0001) önemli ölçüde düşük değerler almıştır. Toplamda (%63,3) aşılanan 14 kadınla idrar testi sayısını azaltmış ve ortalama %90'lık bir azalma yüzdesi ortaya çıkmıştır (%95 GA: %65,3 - %114,7).

Hasta ve yıl başına idrar testi sayısındaki daha büyük bir azalma, daha fazla sayıda kişisel geçmiş (r = 0,214; p = 0,008) ve daha düşük sayıda İYE epizodu (r = -0,412; p <0,0001) ile ilişkilendirilmiştir (r = -0,354; p <0,0001).

4.6.6 Aşı sonrası kullanılan antibiyotikler

Aşılama sonrası hastalara toplam 33 kap antibiyotik verilmiştir. En yaygın kullanılan ilaç fosfomisin (%30,4), bunu norfloksasin (%15,5) ve amoksisilin-kalvulanat (%11,4) izlemiştir. Bu üç ilaç ile birlikte aşılamadan sonra kullanılan tüm ilaçların %57,6'sını oluşturmaktadır. Sefalosporinler, nitrofurantoin, TMP-SMX ve aminoglikozitlerin kullanım oranında hafif bir artış, amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat kullanımında ise azalma olmuştur. Her hasta aşılamadan sonra yılda ortalama 2,89 kap antibiyotik kullanmıştır (SD: 3,9; %95 GA: 2,28 – 3,49) ve medyan 1,74 kutu antibiyotik olarak tespir edilmiştir. Antibiyotik kaplarındaki ortalama azalma yüzdesi %54,6'dır (%95 GA: %46,0 - %63,3). Sadece 12,2 hasta ortalama antibiyotik tüketimini azaltmamıştır. Aşılamadan önce ve sonra antibiyotik kaplarının tüketiminde ise orta derecede korelasyon bulunmuştur (r = 0,499; p <0,0001).

Antibiyotik tüketimindeki daha büyük bir azalma, aşılamadan önceki pozitif kültür sayısı ile doğrudan ilişkilidir (r = 0,266; p = 0,001) ve *Escherichia coli'*ye direnç sayısı ile ters orantılıdır (r =-0,203; p = 0,009). Antibiyotik kullanımının azaldığı hastalar, bu

varyasyonun oluşmadığı hastalara göre ortalama olarak daha düşük sayıda direnç göstermiştir (sırasıyla 2,64'e karşı 4,25) (p = 0,015). Antibiyotik kaplarının tüketimindeki daha küçük bir azalma, aşılamadan sonra daha fazla sayıda İYE epizodu (r =-0,423; p <0,0001) ve daha fazla sayıda pozitif idrar kültürü (r = -0,253; p = 0,001) ile ilişkilendirilmiştir.

4.6.7 Aşı sonrası hastaneye yatış

Sadece 4 kadın aşı sonrası hastaneye başvurmuştur (%4). Hasta ve yıl başına ortalama aşılama sonrası kabul günleri 0,03'tür; bu, hasta başına kabulün 0,23 gününden ve aşılamadan önceki yıldan önemli ölçüde düşüktür (p = 0,001). Aşılamadan sonraki başvuru günleri ise ortalama %93,4 azalmıştır.

4.6.8 Hastaların evrimsel analizi

4.6.8.1 Semptomların subjektif iyileşmesi

Bakteri aşısı ile tedaviden sonra, takiplerinin sonunda hastalara dil altı bakteri aşısı ile tedaviden memnuniyetleri sorgulanmıştır. Buna göre, hastaların toplam %68'i aşı ile semptomlarında düzelme olduğunu bildirmiştir. İYE ile ilgili kişisel öyküsü olmayan, İYE epizodlarının azaldığı ve aşılama sonrası pozitif kültür sıklığı olan ve İYE ataklarının sadece *Escherichia coli* ile olduğu kadınların semptomlarında düzelme bildirenlerin oranı daha yüksek olarak belirlenmiştir. Böylece, İYE ataklarından elde edilen aşılama ile toplam harcamada azalma meydana gelmiştir.

4.6.8.2 İzlemde idrar yolu enfeksiyonu belirtileri ve pozitif kültürler

Elde edilen sonuçlar, kadınların takibi sırasında asemptomatik hastaların ve negatif kültürlerin yüzdesini göstermektedir. Hasta bireylerin, 3. ayda %74,4'ü asemptomatik ve %75,5'i idrar kültürü negatifliğini sürdürmüştür. Takibe alınan hastalarda, asemptomatik olanların yüzdesi değişkenlik göstermektedir. Bu hastaların, 8. ayda semptomsuz olma oranı %46,7 ve 12. ayda %44,5 oranında azalma eğilimi göstermiştir.

4.6.9 Verilerin değerlendirilmesi

Bu çalışmada, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu teşhisi konan kadınlardan elde edilen sonuçlar, dilaltı bakteri aşısı ile tedaviye başlamadan önce ve aşılamadan sonra en az bir yıl boyunca analiz edilmiştir.

Hastalarımızın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili olarak Üroloji Servisimizde 1 yıl içinde 3 veya daha fazla üriner enfeksiyon olduğu anlaşılarak tekrarlayan üriner enfeksiyon tanısı konan ve tıbbi konsültasyon, tetkik ve tedavi gerektiren kadınlar dahil edilmiştir. Çalışma hastalarının ortalama yaşı 62,3 ve bu hastaların %62,1'i 60 yaşın üzerindedir. Hastaların bu ortalama yaşı, genç hastaların daha az dirençli enfeksiyonlar sergiledikleri ve antibiyotik tedavisine daha iyi yanıt verdikleri için Birinci Basamak hekimi tarafından genellikle başarılı bir şekilde tedavi edildiği göz önüne alındığında, üroloji konsültasyonuna katılan en yaygın profili yansıtmaktadır. Ayakta tedavi gören 65 yaş üstü kadınların %20 ile %25'inde semptomatik bakteriüri olduğu hesaplanmıştır ve bu oran 80 yaşından büyük kadınlarda %50'ye çıkmaktadır. Bu ortalama yaş nedeniyle, görüşülen kişilerin bir kısmında üriner semptomlarla ilgili belirli soruları yanıtlamada yaşanan zorluk nedeniyle belirli bir düzeyde bilgi yanılmasının varlığı da düşünülebilir. Pediatrik hastalar veya 16 yaş altı hastaların tedavi ve takipleri Çocuk Servisi tarafından yapıldığından bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, bunlara ek olarak erkek hastalar da tekrarlayan üriner enfeksiyonların kaynağı genellikle prostat hastalığına sekonder olduğu ve tedavileri kadınlardan farklı olduğu için gene bu çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bununla birlikte, kronik prostatit tedavisi için dilaltı immünoterapi ile tedavi edilen ve iyi sonuçlar veren birkaç erkek hastadan elde edilen bulgular çalışmaya dahil edilmemesine rağmen gelecekteki çalışmalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek için takip altına alınmıştır.

Tekrarlayan İYE'nin dilaltı bakteriyel immünoterapi ile tedavisini içeren ve plasebo gruplarıyla karşılaştırılan çalışmalar da kişisel bir tekrarlayan İYE'den (litiyazis, kateterler, immünosupresyon, ...) muzdarip olma riski taşıyan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Örneklem içindeki bu hastalar, tekrarlayan İYE geçiren ve kişisel risk

öyküsü olan hastaların yüzdesinin çok yüksek olduğunu ve bu tedavi ile gösterebilecekleri iyileşme olasılığının değerlendirilmesi gerektiğini düşündüğümüz için değerlendirmeye alınmamıştır. Öte yandan, başka bir grupla karşılaştırılmadığı için kendi aralarında heterojen gruplar oluşturma olasılığı yoktur, çünkü tedaviye başlamadan önce ve sonra aynı hastalar kendilerini kendileriyle kıyaslayanlardır. Ayrıca çalışmamızda bir veya daha fazla risk öncülü taşımaları değerlendirilmiş ve öncülü olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır.

Hastalarımızın yaklaşık %46,4'ünde tekrarlayan İYE için bazı risk öyküsü bulunmaktadır. Bu riskler arasında en sık görülen öncüller üriner taşlar, diabetes mellitus ve üriner inkontinansdır. Hastalar arasında yaş kendi başına bir risk faktörü oluşturmasa da, yaşlı bir örneklemin olması, hastaların çoğunun postmenopozal olduğu anlamına gelir ve bu, tekrarlayan İYE'lere maruz kalmanın ana risk faktörlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Üriner taş hastalığı öyküsü olan hastalarda (%18,1) hem daha önce taş hastalığı öyküsü olanlar hem de Üroloji konsültasyonu sırasında taş hastalığı öyküsü olanlar dâhil edilmiştir. İYE ve üriner sistem litiazisi olan hastalar, aşı ile tedaviye başlamadan önce litiyasik patolojileri için tedavi edilerek araştırmaya dahil edilmiştir.

Dilaltı bakteriyel aşılara atıfta bulunan çalışmaların tedavinin ilk yılından sonra bilgi vermemesi ve hastaların çoğunda kronik bir patoloji olması nedeniyle minimum 1 yıllık takip süresi düşünülmüştür. Bu sebeple, bir yıldan uzun bir takip döneminden sonra bireylerin hastalık öyküsü hakkında bilgi elde etmek biraz zordur.

İdrar yolu enfeksiyonlarının en sık görülen bulaşıcı hastalık gruplarından biri olması (toplum enfeksiyonunun (%34, solunum enfeksiyonlarından sonra ikinci nedenidir (%12) ve birinci basamaktaki konsültasyonların %2-5'ini oluşturmaktadır) tekrarlayan İYE'lerin yönetimi için etkili ve verimli bir tedavi belirlemeye çalışma endişesinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda idrar yolu enfeksiyonu insidansı değişmektedir. Mevcut çalışma ile Eğitim Hastanesi Üroloji Servisinde tekrarlayan ÜSE'li hastaların temsil edilebilirliği sağlanmaktadır. Ancak elde edilen bazı sonuç ve çıkarımlar, farklı sosyodemografik yapıya veya sağlık hizmetlerine farklı bir yaklaşıma sahip diğer sağlık alanları veya bölgelerine genellenemeyebilir.

4.6.10 Bireyselleştirilmiş dil altı bakteri aşısının kullanımı

Tekrarlayan İYE'lerin profilaksisi için ilk oral aşının piyasaya sürülmesi 1990'ların sonlarında gerçekleşmiştir. Bu immünoterapi formülasyonu OM-89'dur (Avrupa'da EurimPharm GmbH tarafından UroVaxom © olarak pazarlanmaktadır), tekrarlayan İYE'yi önlemek için 18 *Escherichia coli* suşundan hazırlanan bir bakteriyel ekstrakttır ve ağızdan, normal olarak 3 gün boyunca günlük doz olarak uygulanır. Avrupa Üroloji Derneği tarafından komplike olmayan tekrarlayan İYE'si olan kadınlar için tavsiye edilmektedir (GCC: 1a, GR: B). Daha sonra tekrarlayan İYE'lerin profilaksisi için yukarıda bahsettiğimiz gibi yutarak değil (kapsül) dilaltı (sprey) olarak uygulanan başka bir aşı türü ortaya çıkmıştır. OM-89 immünoterapi formülasyonu (UroVaxom ©) ile şu anda piyasada daha fazla öne çıkan dil altı formülasyonları (Uromune ©, Urpo ©, Aphiter ©, vb.) arasında önemli bir fark vardır ve bu, ilk ürünler (UroVaxom ©) lize edilmiş bakterilerden elde edilirken, dilaltı "sprey benzeri" formülasyonlar, lize edilmek yerine inaktive edilmiş bütün bakterileri içermektedir. Bu şekilde, daha büyük bir klinik yarar sağlanabilir, çünkü bu inaktive edilmiş bütün bakteriler, parçalanmadıkları için, kendilerini doğuştan gelen bağışıklık sistemine daha doğal bir şekilde sunarak tam potansiyellerini sunarlar. Bakterilerin saflaştırılmış bileşenleri, Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) seçici olarak aktive ederek, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin benzersiz ve ortak tepkilerine yol açarken, bütün, parçalanmamış bakteriler çoklu TLR'ler için agonistler içerir ve daha fazlasına neden olan ortak bir makrofaj aktivasyon programını indükler. Güçlü tepki yani bütün bakterilere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, TLR'lerin kümülatif aktivasyonunun bir sonucudur.

Oral bağışıklama (yutarak) ince bağırsakta (en çok proksimal segmentte), yükselen kolonda, meme bezlerinde ve tükürükte önemli antikor yanıtlarını indükleyebilir, ancak kalın bağırsağın distal bölümlerinde yanıtları ortaya çıkarmada nispeten yetersizdir. Bununla birlikte, dilaltı mukozası, bağışıklık tepkisinde yüksek derecede etkinlik ve kalıcılık ile solunum ve genitoüriner yollar dâhil olmak üzere geniş spektrumlu bir mukozal ve sistemik bağışıklık tepkisi oluşturan bir uyarıcı bölge olarak hizmet edebilir.

Buna göre, etkinlik açısından, takip süresinin sonunda, hastaların aşı ile tedaviye başlamadan önceki durumlarına göre algıladıkları subjektif iyileşmelerini değerlendirmek için hastalara sorular sorulmuştur. Bunun için soruyu EVET/HAYIR şeklinde yanıtlamaları istenmiştir. Dil altı aşısı ile tedaviye başladıktan sonra üriner enfeksiyon belirtilerinizde iyileşme fark ettiniz mi? %69,3'ü aşılamadan sonra semptomatik iyileşme bildirdi. Benzer şekilde, kümülatif asemptomatik kalma olasılığı 3. ayda %75, 6. ayda %63, 9. ayda %50, 12 ayda %40, 18 ayda %30 ve 2. yılda %25 olarak sıralanmaktadır.

Öte yandan, negatif idrar kültürü sürdürme kümülatif olasılığı 3. ayda %76, 6. ayda %59, 9. ayda %44, 12. ayda %18'dir. Bu noktada dikkat edilmelidir ki ilk altı ayda %64,2'si asemptomatik, %35,7'si semptomatik olmak üzere hastaların %6'sı idrar kültürü yapmamışken, 8. ayda bu oranlar %62,9 asemptomatik ve %37,1 semptomatik olan %28,1 ve son olarak 12. ayda idrar kültürü yapılmayanların yüzdesi %31,8, semptomatik hastaların %32,7'sine karşılık %67,2 asemptomatik olarak hesaplanmıştır. Bu idrar kültürlerinin yapılmadığı ve sayılmadığı göz önüne alındığında, bu vakada aşı ile tedavi lehinde olacak bir önyargıdır, çoğunlukla asemptomatik hastalar ve muhtemelen negatif idrar kültürü sunacak ve beklenebilecek negatif idrar kültürü olan hasta sayısı daha fazla olacaktır.

Hastalarımızın asemptomatik olma ve idrar kültürü negatif olma olasılıkları, muhtemelen koruyucu antikorların kaybına bağlı olarak takip döneminde giderek azalmaktadır. Bütün bunlar, ilk dozun etkili olduğu ve semptomlar tekrar ortaya çıktığında hastaların yeniden aşılanması gerektiğini düşünmemize neden olur.

Hem İYE görülme sıklığında daha fazla azalma hem de aşılamadan sonra pozitif idrar kültürlerinde azalma ile ilişkili değişkenler, aşılamadan sonra daha düşük harcama, aşılamadan önce daha fazla sayıda pozitif idrar kültürü ve aşılama ile semptomatik iyileşme bildirenler olmuştur. Aşılama öncesi daha fazla sayıda pozitif idrar kültürü olan hastaların, aşılama sonrası semptom sıklığında daha fazla azalma ve pozitif idrar kültürü ile ilişkili olması, asemptomatik olarak kabul edilmeyen hastalar olmasına rağmen, İYE

epizodlarının sayısında bir azalma sunarak aşıyı aldıktan sonra öznel bir iyileşme bildirmiştir.

4.6.11 Elde edilen verilerin yorumlanması

Çalışma bittiğinde, tekrarlayan İYE teşhisi konan 16 hastadan oluşan bir örneklemde ve bir kez ön-deneysel, ön-test-son-test çalışması yapıldığından, kavramsal ve operasyonel hipotezimizin geçerli olduğunu düşünebiliriz. Bakteriyel aşının, tekrarlayan İYE teşhisi konan hastalarda sağlık bakım maliyetlerinde ve İYE epizodlarının sayısında azalma ile etkili bir alternatif olduğu gösterilmiştir.

Dilaltı bakteri aşısı ile profilaktik tedavi, hastalarda hem klinik hem de analitik iyileşme ve antibiyotik alımında kayda değer bir azalma göstermiştir. Fosfomisin ve nitrofurantoin gibi geleneksel olarak %95'in üzerinde duyarlılık oranları gösteren antibiyotiklerde çok belirgin olan hastalardaki yüksek direnç oranları göz önüne alındığında, dilaltı aşısının kullanılması mevcut sorunu iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bu hastaların birçoğunun antibiyotik kullanımını azaltarak çoklu ilaç direnci sağladıkları anlamına gelmektedir.

Dil altı aşısı ile tedavi sona erdikten sonra sağlık kaynaklarının tüketiminin azalması nedeniyle doğrudan sağlık harcamalarındaki azalma, etkinliğinin nesnel bir verisi olmasının yanı sıra, ekonomik maliyetinin yüksek olması nedeniyle bu tedavi seçeneğini olumlu olarak değerlendirmemizi sağlar. Bununla birlikte, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ekonomik etkisini ve bunların farklı terapötik seçeneklerini daha doğru bir şekilde değerlendirmek için daha özel farmako ekonomik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, İYE'nin ekonomik etkisini geniş bir sosyal perspektiften tahmin eden çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu, üçlü bir yönün dahil edilmesini gerektirecektir: sağlık harcaması, iş kaybı ve boş zaman. Bu nedenle ve yüksek prevalansı, İYE'lerin kümülatif maliyetinin yüksek olması ve bakteriyel direnç görünümündeki sürekli artış nedeniyle tekrarlayan İYE'lerin klinik etkisi dikkate alındığında, bu çalışmada elde edilen sonuçlar etkinlik ve verimlilik açısından cesaret vericidir. Tekrarlayan İYE'lerin tekrarını ve maliyetlerini azaltmak için optimal bir strateji olabilecek bakteriyel immünostimülasyonun kullanılması önerilmektedir.

5. SONUÇ

Üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezinde mikroorganizma ve duyarlı konak ile ilgili faktörler dikkate alınmalıdır. İlk savunma mekanizmalarını tüm mukozal epitel, bu sistemin patojenlerinin bakteriyel enterferans mekanizması ile kolonizasyonunu önleyen mikrobiyota, idrar yolu ile sürüklenme mekanizması ve sistem hücreleri tarafından salınan antimikrobiyal kimyasallar oluşturmaktadır. Öte yandan, endojen ve eksojen pirojenler tarafından aktive edilen ateş mekanizması, nötrofillerin inflamasyonu ve fagositoz, makrofajlar ve kompleman aktivasyonu da rol oynar. Mukozal düzeyde IgA'ya karşılık gelen, timusa bağımlı T lenfositlerin ve antikor üreten B lenfositlerin işleviyle temsil edilen uyarlanabilir.

Escherichia coli çeşitli hastalıkların gelişiminden sorumludur, toplumda en yaygın olanlardan biri, kadınlarda daha sık görülen ve her iki cinsiyeti ve her yaşta görülen idrar yolu enfeksiyonudur. Bu bakteri, klinik belirtilere, epidemiyolojiye, suşun virülans faktörüne ve enfeksiyonun anatomik bölgesine göre sınıflandırılabilir. Bu patoloji asemptomatik veya semptomatik olabilir. Bunun karmaşıklığı, üropatojenik *E. coli* durumunda, konağın bağışıklığına, bakteri yüküne ve virülans faktörüne göre değişecektir, fimbrialar UTI durumunda en önemli faktördür, çünkü bunlar üropatojenik *E. coli*'ye aracılık eden uç H adezinlerini sunarlar. Buna göre çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Kadın idrar yolu enfeksiyonlarından (İYE) elde edilen *Escherichia coli* izolatlarındaki virülans faktörlerinin ifadesi son derece çeşitlidir ve fenotipik profillerin büyük çoğunluğunun, çalışılan virülans faktörlerinden en az ikisinin kombinasyonlarını sunduğu doğrulanmıştır,
2. Bağırsak mikrobiyotasından *E. coli* izolatları, bu bakterilerin bağırsak ortamındaki rastgele ilişkisinin bir yansıması olabilecek fenotipik profillerde bir değişkenlik göstermiştir.
3. Tekrarlayan İYE'si olan kadın grubunda, fenotipik profillerin çeşitliliği daha fazla olmuştur ve bunu nedeni, bu enfeksiyonlarda rutin antimikrobiyal kullanımının bir yansıması olarak karşımıza çıkabilir,

4. Tekrarlayan İYE'si olan kadınlardan elde edilen *E. coli* izolatlarının, muhtemelen antimikrobiyallerin tedavi ve profilaksi için yaygın olarak kullanılmasına yönelik seçici baskı nedeniyle, sağlıklı kadınlar grubuna (Kolonizasyon grubu) göre antimikrobiyallere daha dirençli olduğu kanıtlanmıştır.

5. Hastaneye başvuran İYE geçiren kadınlardan oluşan gruptan elde edilen *E. coli* izolatlarının, Kolonizasyon Grubuna kıyasla daha yüksek oranlar gösteren toplum İYE Grubundakilere göre antimikrobiyallere karşı daha dirençli olduğu kanıtlanmıştır. Bu sonuçlar, toplumda da gözlemlenen hastane düzeyinde büyük bir sorunu göstermektedir.

6. Antimikrobiyallere duyarlılıkla ilişkili fenotipik profillerin (virülans faktörleri) analizinin, Kolonizasyon Grubu için genotipleme ile elde edilene benzer bir uyum oranıyla, aynı *E. coli* suşunun tanımlanması için yeterli bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. ((% 40,0) ve tekrarlayan ÜSİ olan Grup için % 42,9).

7. Moleküler tiplendirme, kolonizasyon grubundaki vakaların %40,0'ında (6/15) ve %35,7'sinde (5/14) üretral/periüretral ve dışkıdan izole edilen *E. coli'nin* aynı bakteri klonunu bulmanın mümkün olduğunu göstermiştir. Gruptaki tekrarlayan İYE'li hastaların, idrar, üriner sistem kontaminasyonunun bir kaynağı olarak fekal kolonizasyonun önemini doğrulamıştır.

Tüm bu verilerin elde edilmesinden sonra bu hastalık öyküsüne sahip olacak olan bireylere aşağıda bulunan önlemler tavsiye olarak sunulmaktadır.

1) Kadınlarda tekrarlayan İYE'lerin profilaksisinde dilaltı bakteri aşısının kullanılması, nükslerin sayısını azaltmaya katkıda bulunan ve hastalıksız süreyi uzatan, İYE'nin neden olduğu semptomlarda önemli bir azalma sağlayan etkili bir tedavidir.

2) Sağlık Yönetim Alanında üropatojenlerin dağılım sıklığı, ülkemizin diğer coğrafi bölgelerinde sunulanlara benzerdir.

3) tekrarlayan İYE'si olan hastalar, fosfomisin ve nitrofurantoine karşı dirençte endişe verici bir artış (> %10) göstermektedir.

4) Sublingual bakteriyel aşı ile tedaviye en fazla yanıt veren hastalar: Tekrarlayan İYE gelişimi ile ilişkili risk patolojisi öyküsü olmayan, ataklarına sadece *Escherichia coli*'nin neden olduğu ve ayrıca üçten az antibiyotik direncine sahip olan hastalardır.

5) Aşılamadan sonra, hastalar tekrarlayan İYE'lerin tedavisi için antibiyotik alımını yarıdan fazla azaltır ve bu da antibiyotik tedavilerine yapılan mali harcamalarda %50'lik bir azalma ile sonuçlanır.

6) Dilaltı bakteri aşısının kullanılması, tekrarlayan İYE'lerin doğrudan maliyetlerini önemli ölçüde azaltır, Birinci Basamak Merkezleri ve Acil Servis ziyaretlerinin sayısını azaltır ve şiddetli İYE atakları nedeniyle daha az hastaneye yatış ihtiyacı gerektirir.

KAYNAKLAR

Aal-Aaboda, M. and Alnotazy, M. 2018. Antibiotics susceptibility profile of Escherichia coli isolated from patients with urinary tract infection in misan, iraq. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 10: 2858-2861.

Abdi, H. and Rashki, A. 2014. Comparison of the Virulence Factors distribution in Uropathogenic E. coli isolates belonged to phylogenetic group B2 and D. Int J Enteric Pathog.

Abraham, S. and Miao, Y. 2015. The nature of immune responses to urinary tract infections. Nature reviews. Immunology. 15.

Agace W. W., Hedges S. R., Ceska M. and Svanborg, C. 1993. Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. J Clin Invest. 92: 780-5.

Agarwal, J., Srivastava, S. and Singh, M. 2012. Path genomics of uropathogenic Escherichia coli. Indian journal of medical microbiology. 30: 141-9.

Albert, X., Huertas, I., Pereiro, I., Sanfélix, J., Gosalbes, V. and Perrotta, C. 2004. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3).

AL-Garibawy, S. H. and Al-Tawil, N. G. 2001. Urinary tract infection among a group of hospitalized chil¬dren: a clinical and epidemiological study. Iraqi J Med Sci., 1(2):169-73.

Aljanaby, A. and Mohamed, K. 2020. Urinary tract infections in Al-Kufa City Iraq and phenotypic detection of antimicrobial sensitivity pattern of bacterial isolates. International Journal of Pharmaceutical Research. 12.

Al-Jebouri, M. 2013. Antibiotic Resistance Pattern of Bacteria Isolated from Patients of Urinary Tract Infections in Iraq. Open Journal of Urology. 3: 124-131.

Al-Marzoki, J. 2007. Distribution of pathogens and their antibiotic sensitivities in urinary tract infection in children under five year in Hilla, Iraq.

Al-Mukhtar, S. 2019. Urinary Tract Infection Among Women Aged (18-40) Years Old in Kirkuk City, Iraq. The Open Nursing Journal. 12: 248-254.

Al-Rawazq, H., Mohammed, A. and Hussein, R. 2012. The Frequency of Urinary Tract Infection According to The Age and Sex in Some of Iraqi Children. Al-Taqani Journal. 25: 9-15.

Alvarez, S. R. 2008. Urinary infections. IN SU: Comprehensive General Medicine Topics. VolII. Main conditions in family and social contexts. Havana: Medical Sciences Editorial. 2: 335-341.

Amatya, P., Joshi, S. and Shrestha, S. 2016. Culture and Sensitivity Pattern of Urinary Tract Infection in Hospitalized Children in Patan Hospital. Journal of Nepal Paediatric Society. 36: 28.

Assafi, M., Hussein, N., Daniel, S. and Salim, K. 2018. Urinary Tract Infections and Antibiotic Sensitivity Patterns Among Women Referred to Azadi Teaching Hospital, Duhok, Iraq. 5: 27-30.

Bahalo, S., Tajbakhsh, E., Tajbakhsh, S., Shahraki, M. and Tajbakhsh, F. 2013. Detection of some virulence factors of Escherichia coli isolated from urinary tract infection isolated of children in Shahrekord Iran by multiplex PCR. Middle East Journal of Scientific Research. 14: 29-32.

Berkhoff, H. A. and Vinal, A. C. 1986. Congo red medium to distinguish between invasive and non invasive Escherichia coli pathogenic for poultry. Avian Dis., 30: 117-121.

Blanco, V., Maya, J., Correa, A., Perenguez, M., Munoz, J. S. and Motoa, G. 2016. Prevalence and risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in Colombia. Diseases Infecc Microbiol Clinic., 34 (9): 559-65.

Bonten, M., Johnson, J. R., van den Biggelaar, A. H., Georgalis, L., Geurtsen, J., de Palacios, P. I. and Poolman, J. T. 2021. Epidemiology of Escherichia coli bacteremia: a systematic literature review. Clinical Infectious Diseases. 72(7): 1211-1219.

Bresolin, N. L. 2016. Urinary Tract Infection. Scientific Department of Nephrology • SBP, Rio de Janeiro, vol., 1: 1-8.

Castillo Guerrero, L. and Gonzalez Aguilar, V. 2015. Urinary tract. Urination: Morph physiology III. 2nd edition. Havana: Ecimed. 299-305.

Cerovic, M., Riefler, J., Belotserkovsky, M. and Kosov, M. 2017. E. coli in Urinary Tract Infections from 2000–2016. Journal for Clinical Studies. 9: 38-41.

Clara, T., Nucera, D., Robino, P., Salvarani, S. and Nebbia, P. 2011. Virulence factors and genetic variability of uropathogenic Escherichia coli isolated from dogs and cats in Italy. Journal of veterinary science. 12: 49-55.

da Rocha Braggiato, C. and Lazar, C. A. E. L. 2016. Infecção do trato urinário não complicada na mulher: relato de caso e revisão da literatura. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 18(4): 231-234.

Derakhshan, S., Pourzare, M. and Roshani, D. 2018. Distribution of Virulence Factors According to Antibiotic Susceptibility among Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infection. Indian Journal of Nephrology. 28(3): 191.

Dzinic, S., Luercio, M. and Ram, J. 2009. Bacterial chemotaxis differences in Escherichia coli isolated from different hosts. Canadian journal of microbiology. 54: 1043-52.

Emody, L., Kerenyi, M. and Nagy, G. 2003. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli. International journal of antimicrobial agents. 22(2): 29-33.

Flores-Mireles, A., Walker, J., Caparon, M. and Hultgren, S. 2015. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology. 13(5): 269-284.

Grigoryan, L., Trautner, B. and Gupta, K. 2014. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting a Review. JAMA., 312: 1677-84.

Hunstad, D. and Justice, S. 2010. Intracellular Lifestyles and Immune Evasion Strategies of Uropathogenic Escherichia coli. Annual Review of Microbiology. 64: 203-221.

Hussein, N., Daniel, S., Salim, K., Assafi, M. 2017. Urinary Tract Infections and Antibiotic Sensitivity Patterns Among Women Referred to Azadi Teaching Hospital, Duhok, Iraq. Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection. 5(2): 27-30.

Inaguazo, M. and Robert K. 2017. Risk factors in Urinary Tract Infection caused by e. coli producing extended spectrum beta lactamases. [Ecuador]: Technical University of Machala.

Jasim, A., Shammari, K., Kzar, A. 2020. Isolation, Identification, and characterization of Microbial that caused Urinary Tract Infection in pregnant women/Iraq. International Journal of Pharmaceutical Research.

Jasim, N. and Nooralden. 2019. Prevalence and Sensitivity of Bacterial Urinary Tract Infection among Adult Diabetic Patients in Misan Province, Iraq. Journal of Pure and Applied Microbiology. 13: 847-853.

Kaur, J., Kumar, H., Kaur, N. and Palaha, R. 2015. Study the Virulence Factors and Prevalence of Multidrug- Resistance Pattern of Escherichia coli in Urinary Tract Infections under in Vitro Conditions Isolated from Jalandhar City, India.

Lane, D., and Takhar, S. 2011. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. Emergency medicine clinics of North America. 29: 539-52.

Luna-Pineda, V. M., Ochoa, S. Cruz-Cordova, A. 2018. Urinary tract infections, immunity and vaccination. Bol Med Hosp Infant Mex., 75: 67-78.

Maia, B.T. 2013. Epidemiological aspects of patients with urinary tract infection: a review. Digital Magazine, Buenos Aires, 180.

Malekzadegan, Y., Khashei, R., Sedigh, H. and Jahanabadi, Z. 2018. Distribution of virulence genes and their association with antimicrobial resistance among uropathogenic Escherichia coli isolates from Iranian patients. BMC Infectious Diseases. 18: 1-9

Martell, J. 2020. Immunology of urinary tract infections. GMS infectious diseases. 8.

Mo, L., Zhu, X. H., Huang, H. Y., Shapiro, E., Hasty, D. L. and Wu, X. R. 2004. Ablation of the Tamm- Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to blad-der colonization by type 1- fimbriated Escherichia coli. Am J Physiol Renal Physiol. 286: 795-802.

Mohajeri, P., Khademi, H., Ebrahimi, R., Farahani, A. and Rezaei, M. 2014. Frequency distribution of virulence factors in uropathogenic Escherichia coli isolated from Kermanshah in 2011-2012. Frequency distribution of virulence factors in uropathogenic Escherichia coli isolated from Kermanshah in 2011-2012. 4.

Muhsin, M. Sarhat, A. and Ghani, M. 2019. Urinary Tract Infection in Malnourished Children Under 5 Years in Tikrit-Iraq. Indian Journal of Public Health Research & Development. 10: 653.

Nielubowicz, G. and Mobley, H. 2010. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. Nature reviews. Urology. 7: 430-41.

Notebaert, S. Demon, D., Vanden Berghe, T., Vandenabeele, P. and Meyer, E. 2008. Inflammatory mediators in Escherichia coli-induced mastitis in mice. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases. 31: 551-65. 10.

Obaid, J., Al-Gasha'a, F., Al-Baker, S. and Alrobiai, F. 2020. Prevalence of Urinary Tract Infections and Associated Risk Factors Among Patients Attending Medical City Hospital in Baghdad City, Iraq. American journal of infectious diseases. 16: 77-84.

Oyaert, M., Van Meensel, B., Cartuyvels, R., Frans, J., Laffut, W., Vandecandelaere, P., and De Beenhouwer, H. 2018. Laboratory diagnosis of urinary tract infections: Towards a BILULU consensus guideline. Journal of Microbiological Methods. 146.

Pereira, C. S. R. and Calhau, P. 2016. Escherichia Coli and Recurrent Urinary Infection in Pediatrics. Faculty of Medicine of Lisbon, Lisbon, 12705: 1-19.

Perez Martin, O. G. 2017. Immune system. Physical and Molecular Barriers. Immunology in the healthy human. Ed: Medical sciences. Havana.

Regassa, B., Zeleke, T., Zhang, L., Mihret, A., Taye, W. snf Wondwossen, A. 2020. Distribution of virulence genes and phylogenetic of uropathogenic Escherichia coli among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. BMC Infectious Diseases. 20.

Rezaee, R., Talebreza, A., Ziari, K., Behnod, V. and Emampour, B. 2016. Distribution of Virulence Factors and Antimicrobial Resistance Properties of Uropathogenic Escherichia coli Isolated from Diabetic and Healthy Males Suffered from Urinary Tract Infections. Biosciences, Biotechnology Research Asia. 13: 931-937.

Riley, P., Threlfall, E., Cheasty, T., Wooldridge, K., Williams, P. and Phillips, I. 1993. Occurrence of FIme plasmids in multiply antimicrobial-resistant Escherichia coli isolated from urinary tract infection. Epidemiology and infection. 110: 459-68.

Sahu, R., Sahoo, R. K., Prusty, S. and Sahu, P. 2018. Urinary Tract Infection and its Management. Systematic Reviews in Pharmacy. 10: 42-48.

Samarai, A., Khorshed, S. and Ali, H. 2017. Urinary tract infection in female in Kirkuk city, Iraq: Association between risk factors and bacterial type. Our Dermatology Online. 8: 242-249.

Schubert, S. 2010. Urinary tract immunology. Der Urologe. Ausg. A. 49: 606-11.

Segar, L., Sreenivasan, S., Kali, A. and Uma Devi, S. 2014. Haemolysin Production and Antibiogram Pattern of Uropathogenic E. Coli Isolates from South India. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 5: 225-230.

Shevade, S. and Agrawal, G. 2015. Study of virulence factors of E. coli in community and nosocomial urinary tract infection. Indian Journal of Medical Specialities. 6: 158-160.

Silva, A. C. S., Oliveira, E. A. 2015. Update on the approach to childhood urinary tract infection. J Pediatr, Rio de Janeiro, Vol. 91(6): 2-10.

Silva, H. R. A., Bonifacio, M. A. D. S., De Oliveira, M. S. C. and Eller, L. K. W. 2017 Evaluation of virulence genes and biofilm formation in Escherichia coli isolated in a clinical laboratory of prudent president / SP. Colloq Vitae, Prudent President, 9: 13-23.

Song J, D. M. J., Li, G., Chan C., Grady R. and Stapleton A. 2007 A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. PLoS Pathog. 3: 60.

Tarchouna, M., Ferjani, A., Ben-Selma, W. and Boukadida, J. 2013. Distribution of uropathogenic virulence genes in Escherichia coli isolated from patients with urinary tract infection. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 17.

Williams, G., Webster, A. and Craig, J. 2018. Prophylaxis and treatment of urinary tract infections in adults. Evidence-Based Urology. 113-132.

Wilson, M. and Gaido, L. 2004. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 38: 1150-8.

Zahera, M., Rastogi, C., Singh, P., Iram, S., Khalid, S. and Kushwaha, A. 2011. Isolation, Identification and Characterization of Escherichia Coli from Urine Samples and their Antibiotic Sensitivity Pattern. European Journal of Experimental Biology. 1: 118-124.

Zhang, L. and Foxman, B. 2003. Molecular epidemiology of Escherichia coli mediated urinary tract infections. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. 8.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı	Samim Abbas Hussein AL-TURABI

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2019-2021
Lisans	Samarra Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Patolojik Analiz Bölümü	2015 - 2016