

T.C.
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜROPATOJENİK *E. coli* İZOLATLARINDA VİRULANS FAKTÖR GENLERİ
VE BİYOFİLM OLUŞUMUNUN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS

Yahye Mohamud MUMIN

MART-2024
GÜMÜŞHANE



T.C.
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜROPATOJENİK *E. coli* İZOLATLARINDA VİRULANS FAKTÖR GENLERİ
VE BİYOFİLM OLUŞUMUNUN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF VIRULENCE FACTOR GENES AND BIOFILM
FORMATION IN UROPATHOGENIC *E. coli* ISOLATES

YÜKSEK LİSANS

Yahye Mohamud MUMİN

MART-2024
GÜMÜŞHANE



T.C.

**GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÜROPATOJENİK *E. coli* İZOLATLARINDA VİRULANS FAKTÖR GENLERİ
VE BİYOFİLM OLUŞUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF VIRULENCE FACTOR GENES AND BIOFILM
FORMATION IN UROPATHOGENIC *E. coli* ISOLATES**

YÜKSEK LİSANS

Yahye Mohamud MUMİN

Danışman: Doç. Dr. Azer ÖZAD DÜZGÜN

**MART-2024
GÜMÜŞHANE**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlamış olduğum “**Üropatojenik *E. coli* İzolatlarında Virulans Faktör Genleri ve Biyofilm Oluşumunun Araştırılması**” isimli bu tezimin, tamamen kendi çalışmam olduğunu, her alıntıya kaynak gösterdiğimi, alıntı yaptığım tüm çalışmaları kaynakçada belirttiğimi ve Gümüşhane Üniversitesi’nin lisanslı kullanıcısı olduğum intihal yazılım programı ile Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlediği kıstaslara uygun olarak raporladığımı taahhüt ederim. Tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Gümüşhane Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü arşivinde saklanması için verdiğimi onaylarım.

Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim.

21/03/2024

.....
Yahye Mohamud MUMIN

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Gümüşhane Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Yüksek Lisans'a başladığım zamandan itibaren dersler ve deneyler boyunca yanımda olan bilgisini ve yardımını esirgemeyen, sayın hocam Doç. Dr. Azer ÖZAD DÜZGÜN'e çok teşekkür ederim. Değerli hocalarım Doç.Dr. Zeynep AKAR, ve Merve BEKTAŞ'a teşekkür ederim. Çalışmada kullanılan klinik izolatin teminini sağlayan Bayburt Devlet Hastanesi yönetimine ve çalışmalarımnda desteğini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Abdullahi Abdi YUSUF' a, Sugul OMAR ve Abdurrahman Yusuf ABQARI'e teşekkür ederim. Hayatım boyunca iyi, kötü ve zor günlerimde her anlamda yanımda bulunan aileme maddi ve manevi destekleri için ayrıca minnettarım. Daima desteklerini arkamda hissettiğim annem Rahmo DHİCİSOW'a, dayım Abdulkadir'e ve amcam Dhaqane'ye, en yakın arkadaşım olan ve akademik tartışmalarla her zaman bilgi paylaşımında bulunduğum kardeşim Yusuf MOHAMUD'a bütün içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Yahye Mohamud MUMİN

GÜMÜŞHANE – 2024

ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) en sık nedeni üropatojenik *Escherichia coli*'dir (UPEC) ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu tez çalışmada idrar yolu enfeksiyonundan izole edilen *E.coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılığı, virülans genlerinin varlığı ve biyofilm oluşturma kapasitesi araştırıldı. İzolatların %52.2 sefepim, %85.5 amoksisilin/klavulanik asit, %53.3 seftazidim, %26.6 nitrofurantoin, %56.6 sefiksim, %37.7 gentamisin, %53.3 sefotaksim, %32.2 sefoxitin, %55.5 sefuroksim, %44.4 piperasilin/tazobaktam, %93.3 ampisilin, %37.7 seftriakson, %48.8 tobramisin, %28.8 fosfomisin, %61.1 siprofloksasin, %64.4 levofloksasin, %58.8 sülfametoksazol/trimetoprim, %90 ampisilin/sulbaktam, %24.4 amikasin, %16.6 meropenem, %15.5 ertapenem ve %16.6 imipeneme karşı dirençli olduğu tespit edildi. 90 *E.coli*'de virülans faktör genlerinin (*sfa*, *pap*, *hly*, *cnf*, *aer*, *afa* ve *fim*) varlığı araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre toplam 86 suşta virülans faktör genlerinin varlığı gözlemlendi. En yüksek oranda *fim* (%92.2) virülans faktör geni suşlarda tespit edildi. %30 *Aer*, %28.8 *Afa*, %13 *pap*, %13 *cnf*, %3.3 *sfa*, %2.2 *hly* virülans faktör genleri suşlar arasında görüldü. Ayrıca 90 *E.coli* izolatında 13 farklı virülans faktör gen paterni belirlendi. Biyofilm oluşturma kapasiteleri değerlendirilen 90 *E. coli* izolatından 42'sinin biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlendi. Bunların 26'sı (%28,8) zayıf, 12'si (%13,3) orta ve 4'ü (%4,4) güçlü biyofilm oluşturduğu görüldü. Ayrıca zayıf biyofilm oluşturan suşların *afa*, *aer*, *cnf*, *afa+pap*, orta derecede biyofilm oluşturan suşlar *afa*, *aer* ve *cnf*, güçlü biyofilm oluşturan suşlar *afa*, *aer+pap*, *pap+sfa+cnf* virülans faktörü genlerini taşıdığı belirlendi.

Sonuç olarak, idrar yolu enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunu olduğundan, İYE ile ilişkili bakteriyel patojenlerde antibiyotik direnci, virülans faktör genleri ve biyofilm oluşumunun araştırılması daha iyi tedavi seçenekleri açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Biyofilm, *Escherichia coli*, Virülans faktör geni

SUMMARY

The most common cause of urinary tract infections (UTI) is uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and is an important public health problem. In this thesis study, antibiotic sensitivity, presence of virulence genes and biofilm formation capacity of *E.coli* isolates isolated from urinary tract infection were investigated. The isolates, 52.2% cefepime, 85.5% amoxicillin/clavulanic acid, 53.3% ceftazidime, 26.6% nitrofurantoin, 56.6% cefixime, 37.7% gentamicin, 53.3% cefotaxime, 32.2% ceftiofur, 55.5% cefuroxime, 44.4% piperacillin/tazobactam, 93.3% ampicillin, 37.7% ceftriaxone, 48.8% tobramycin, 28.8% fosfomycin, 61.1% ciprofloxacin, 64.4% levofloxacin, 58.8% sulfamethoxazole/trimethoprim, 90% ampicillin/sulbactam, 24.4% amikacin, 16.6% meropenem, 15.5% ertapenem and 16.6% imipenem were found to be resistant. The presence of virulence factor genes (*sfa*, *pap*, *hly*, *cnf*, *aer*, *afa* and *fim*) was investigated in 90 *E.coli*. According to the total obtained, the presence of virulence factor genes was observed in a total of 86 strains. The highest rate of *fim* (92.2%) virulence factor gene was detected in the strains. 30% *Aer*, 28.8% *Afa*, 13% *pap*, 13% *cnf*, 3.3% *sfa*, 2.2% *hly* virulence factor genes were seen among the strains. Also, 13 different virulence factor gene patterns were determined in 90 *E.coli* isolates. The biofilm-forming capacity of 90 clinical *E.coli* isolates were evaluated and it was determined that 42 strains formed biofilm. It was observed that 26 (28.8%) of the biofilm-forming strains had weak, 12 (13.3%) moderate and 4 (4.4%) strong biofilm-forming capacities. In addition, weak biofilm strains carry *afa*, *aer*, *cnf*, *afa+pap*, medium biofilm strains carry *afa*, *aer* and *cnf*, and strong biofilm strains carry *afa*, *aer+pap*, *pap+sfa+cnf* virulence factor genes. In conclusion, since urinary tract infection is an important public health problem, investigating antibiotic resistance, virulence factor genes and biofilm formation in bacterial pathogens associated with UTI is important for better treatment options.

Keywords: Biofilm, *Escherichia coli*, Virulence factor gene

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	III
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.1.1. Enterobakteriler.....	2
1.1.2. Etiyoloji.....	3
1.1.3. <i>Escherichia coli</i>	4
1.1.4. Epidemiyoloji.....	4
1.2. UPEC'te antimikrobiyal direnç	6
1.2.1. Farklı Antibiyotik Sınıflarındaki İlaç Direnci Mekanizmaları.....	7
1.2.1.1. Beta Laktam İlaçları.....	7
1.2.1.2. Florokinolonlar.....	7
1.2.1.3. Fosfomisin.....	8
1.2.1.4. Trimetoprim-Sülfametoksazol	8
1.2.1.5. Nitrofurantoin.....	8
1.3. UPEC'in Virülans Faktörleri	8
1.3.1. Adhezinler	9
1.3.2. P fimbria.....	9
1.3.3. Tip I Fimbrialar	10
1.3.4. Dra adezinler	11
1.3.5. S ve F1C fimbriaları.....	11
1.3.6. Toksinler	12
1.3.6.1. α -Hemolizin	12

1.3.6.2.Sitotoksik Nekrotizan Faktör 1 (CNF1).....	13
1.3.6.3.Salgılanan Ototransporter Toksini (SAT).....	13
1.3.6.4.Sitoletal şişirici toksin (CDT)	14
1.3.6.5.Diğer toksinler.....	14
1.3.7.Sideroforlar	14
1.3.8.Aerobaktin.....	15
1.3.9.Enterobaktin	15
1.3.10.Yersiniabaktin	16
1.3.11.Salmochelin.....	16
1.3.12.Hemin alım sistemi	16
1.3.13.Kapsül	17
1.3.14.Lipopolisakkarit	17
1.3.15.Hareketlilik.....	17
1.4.Biyofilm	18
1.4.1.Biyofilm oluşum mekanizması	20
1.4.1.1.Göç ve bağlılık	20
1.4.1.2.Mikro koloni oluşumu ve EPS	21
1.4.1.3.Olgunlaşma aşaması.....	21
1.4.1.4.Hücre ayrılması	21
2.YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	23
2.1.Materyal	23
2.1.1.Alet ve Ekipmanlar	23
2.1.2.Kullanılan Sarf Malzemeler	23
2.1.3.Çözeltiler, Tampon Solüsyonlarının ve Besiyerlerinin Hazırlanması.....	24
2.2.Yöntem.....	24
2.2.1. <i>E. coli</i> Bakteri İzolatının Temini ve Antibiyotik Dirençliliği Tanımlanması	24
2.2.2.İzolatlarının Stoklanması	25
2.2.3.DNA İzolasyonu	25
2.2.4.Virülans Faktör GenlerininTespiti	25
2.2.5.Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntüleme.....	26
2.2.6.Biyofilm Oluşumunun Kantitatif Tayini.....	27
3.BULGULAR.....	29
3.1.İzolatların Temini ve Tanımlanması	29

3.2.İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları	29
3.3.Virölans Faktör Genlerinin Belirlenmesi	30
3.4.Biyofilm Oluşumunun Kantitatif Olarak Belirlenmesi	32
4.TARTIŞMA.....	36
5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	41
KAYNAKÇA.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	55



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. PZR da kullanılan virölans faktör gen primerleri	25
Tablo 2. İzolatların antibiyotik direnç oranları	29
Tablo 3. Virölans faktör gen paterni	31
Tablo 4. Suşların virölans faktör genleri ve biyofilm oluşturma özellikleri	33



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Biyofilm oluşumunu mikroskop görüntüsü verilmiştir	19
Şekil 2. Biyofilm oluşum mekanizmaları	22
Şekil 3. PZR döngü şartları	26
Şekil 4. PZR örneklerinin agaroz jelde yürütülmesi	26
Şekil 5. Agaroz jel yürütülmesinde kullanılan enerji kaynağı	27
Şekil 6. Biyofilm deneyi	28
Şekil 7. Örneklerin Kristal viole ile boyanması	28
Şekil 8. 90 suşa ait antibiyotik direnç oranları	30
Şekil 9. Virulans faktör genlerinin marker ile yürütülmesi	31
Şekil 10. İzolatlar arasında virülans faktör genlerinin varlığı	31
Şekil 11. İzolatların biyofilm oluşturma kapasiteleri	32

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AK	: Amikasin
AM	: Ampisilin
AMC	: Amoksisilin-Klavulonik Asit
AST	: Arginin süksinil transferaz
BEC	: Mesanenin epitelyal hücrelerine
B	: Beta
C°	: Derece
CAZ	: Seftazidim
CDT	: Sitoletal şişirici toksin
CFM	: Sefiksim
CİP	: Siprofloksasin
CN	: Gentamisin
CNF	: Sitotoksik nekrotizan faktör
CRO	: Seftriakson
CTX	: Sefotaksim
CXM	: Sefiroksim
DNA	: Deoksiribonükleikasit
Dntp	: Deoksinükleozit trifosfa
E. coli	: Escherichia coli
EAEC	: Enteroagregatif Escherichia coli
EHEC	: Enterohemorajik Escherichia coli
EIEC	: Enteroinvaziv Escherichia coli
EPEC	: Enteropatojenik Escherichia coli
EPS	: Hücre dışı polimerik
ESBL	: Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz
ETEC	: Enterotoksijenik Escherichia coli
ETP	: Ertapenem
F100	: Nitrofurantoin
Fe	: Demir
FEB	: Sefepim

FF-200	: Fosfomisin
GNB	: Gram-negatif bakteriler
HlyA	: A-hemolizin
HUS	: Hemolitik üremik sendrom
IBC	: Hücre içi bakteri toplulukları
IL	: İnterlökin
IMP	: İmipenem
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonlarına
K1	: Kapsül 1
KDV	: Vakuolleştirici ototransporter toksini
LB	: Luria Bertani
LEV	: Levofloksasin
LPS	: Lipopolisakkarit
MBL	: Metallo- β -laktamazlar
MDR	: Çoklu ilaca dirençli
MEM	: Meropenem
Mg	: Miligram
MgCl ₂	: Magnezyum Klorür
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
MSCRAMM	: Yapışkan matris moleküllerini tanıyan mikrobiyal yüzey bileşenleri
NaCl	: Sodyum klorür
PET	: Plazmit kodlu toksin
PMQR	: Plazmid aracılı kinolon direnci
PRL	: Piperasilin
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
QIR	: Hareketsiz hücre içi rezervuar
R	: Dirençli
RNA	: Ribonükleik asit
Rpm	: Dakikadaki dönüş sayısı
RTX	: Toksinde tekrarlanan

S	: Duyarlı
SAM	: Ampisilin/ sulbaktam
SAT	: Salgılanan ototransporter toksini
ShET-1	: Shigella enterotoksin-1
SPATE	: Enterobacteriaceae'nin serin proteaz ototransporterleri
STEC	: Shiga toksini üreten Escherichia coli
SXT	: Trimetoprim/sulfametoksazol
TAE	: Tris-asetik asit-etilendiamintetraasetik asit
Taq	: Thermus aquaticus
TEM	: Temoniera
THP	: Tamm-Horsfall proteini
TIR	: Toll/interlökin reseptörü
TNF	: Enflamatuvar yanıtı artıran
TOB	: Tobramisin
UPEC	: Üropatojenik Escherichia coli
UV	: Ultraviyole
ÜSİ	: Üriner Sistem Enfeksiyonları
VAP	: Ventilatörle ilişkili pnömoni
VAT	: Vakumlayıcı ototransporter toksini
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesindeki
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Enterobacteriaceae familyasının kamçılı üyesi *Escherichia coli* (*E.coli*), insan gastrointestinal sisteminin normal mikrobiyal ekolojisinin önemli bir parçasıdır. Ancak çok sayıda *E.coli* türü vardır. Virülans faktörleri çok çeşitli patotiplerde mevcuttur ve bu durum çeşitli klinik bulgulara neden olabilir (Kaper vd., 2004; Hamelin vd., 2006; Behzadi ve Behzadi, 2007). Üropatojenik *E. coli*'nin (UPEC) hastalığa neden olduğu sürece göre, UPEC'in patojenitesini kolaylaştıran birkaç yaygın virülans faktörü türü vardır ve bunların her biri benzersiz bir gen tarafından kodlanır. UPECler, bakterilerin idrar yolu sisteminde kolonizasyonuna ve uzun süreli kalıcılığına yardımcı olan birkaç farklı virülans faktörü taşır (Wiles vd., 2008; Oelschlaeger vd., 2002). En sık UPECler de görülen virülans faktör genleri P fimbriae (*pap*), aerobactin (*aer*), afimbrial adezin I (*afaI*), tip 1 fimbria, hemolizin (*hly*), S fimbriae (*sfa*), desin fimbriae (*CNF1*) ve salgılanan ototransporter toksinidir (SAT) (Arisoy vd., 2006; Sharma vd., 2007).

Bir tür yapışkan molekül olan fimbrialar, yüzey virülans faktörleri arasındadır: bakterilerin üriner sistem konakçı hücrelerine bağlanmasını teşvik eder. Üropatojenik *E. coli*'deki yapışma molekülleri, (i) bakteriyel hücreyi ve konakçı sinyal yollarını doğrudan aktive ederek, (ii) diğer bakteriyel ürünlerin konakçı hücrelere transferini kolaylaştırarak ve (iii) bakteriyel istilayı teşvik etmekte dahil olmak üzere çeşitli yollarla virülansı artırabilir (Mulvey, 2002). Bunlar arasında örneğin: Tip 1 fimbrialar üropatojenik *E. coli*'nin başlangıç ve en yaygın virülans faktörü olmasına rağmen, insan patogeneziindeki kesin işlevleri hala anlaşılmamıştır (Bergsten vd., 2005; Snyder vd., 2004). Fimbriyal uçta yer alan adezin alt birimi FimH, tip 1 fimbriaların ürotelyal mannosile edilmiş glikoproteinler üroplakin Ia ve IIIa'ya (UPIIIa) bağlanmasına aracılık eder (Hull vd., 2000). İkinci en sık görülen tip olan P fimbria, çeşitli polimerik liflerden oluşur ve *papA-K* gen operonu ve *papG* yapışması tarafından ifade edilen proteinlerin alt birimlerinden oluşur (Servin, 2005; Garcia vd., 1996). S fimbriae, F1C fimbriae, afimbrial Afa da İYE'lerin gelişimine katkıda bulunan diğer örneklerdir (Foxman vd., 2000; Salyers ve Whitt, 2002). Lipopolisakkarit (LPS) ve kapsül, bakteri hücrelerinin yüzeyinde de bulunan iki virülans faktörüdür (Johnson, 2003).

Üropatojenik *E. coli* tarafından üretilen en önemli toksin, -hemolizin (HlyA) olarak bilinen bir lipoproteindir (Guyer vd., 2002).

Biyofilm oluşumu, biyofilm gelişimi olarak bilinen süreç, bakterilere antibiyotiklere karşı daha iyi bir savunma sağlarken aynı zamanda konakçı hücrelerinde yaşamalarını ve çoğalmalarını sağlar. Sıklıkla tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE) yol açtıklarından, biyofilm oluşturan üropatojenik bakteriler antibiyotik tedavisine karşı yüksek derecede direnç sahiptirler (Rijavec vd., 2008). Yapısal olarak bakteri hücrelerinin yüzeyine yapışan polimerik matris olarak bilinen bir matristen yapılırlar (Soto, 2014). Biyofilm oluşturan bakteriler proteinler, polisakkaritler ve hücre dışı DNA'dan oluşan bir matris üretir. Yapı, yapışma (bakteriyel adezinler tarafından kolaylaştırılır) ve bağışıklık hücrelerine tolerans, bu matrisin bakteri topluluklarına sağladığı faydalar arasındadır (Limoli, 2014). Gram-negatif bakteriler (GNB), antibiyotiklere karşı yüksek dirençleri nedeniyle dünyanın en önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Bu mikroorganizmalar yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaları yüksek risk altına soktuğu ve yüksek morbidite ve mortaliteye yol açtığı için hastanelerde klinik öneme sahiptir (Ak vd., 2011; Oliveira ve Reygaert, 2023). İki büyük grup, Enterobacteriaceae ve fermente olmayanlar, çoğu klinik izolattan sorumludur; bununla birlikte *Neisseria*, *Haemophilus spp.*, *Helicobacter pylori* ve *Chlamydia trachomatis* dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere klinik açıdan diğer Gram-negatif organizmalarda mevcuttur (Hormozi vd., 2018; Oliveira ve Reygaert, 2023).

1.1.1. Enterobakteriler

Enterobacteriaceae, doğada yaygın olarak dağılmış heterojen bir gruptur. İdrar yolu enfeksiyonları, zatürre, ishal, menenjit, sepsis, endotoksik şok ve diğerleri de dahil olmak üzere insanlarda hastalığa neden olan çok sayıda genel/türle birlikte Gram negatif izolatların yaklaşık %80'ini oluştururlar (Tan ve Yeow, 2010). İnsanları sıklıkla etkileyen genel/türler, diğerleri arasında *Escherichia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Shigella* ve *Salmonella*'dır.

Mikroorganizmalar söz konusu olduğunda laboratuvar karakterizasyonu önemli bir bileşendir; bu nedenle, sporlanmayan, değişken hareketliliğe sahip, oksijen varlığında ve yokluğunda büyüyen, glikoz fermente eden organizmalar olan, sitokrom oksidaz negatif olan ve nitratı nitrite indirgeyebilen Enterobacteriaceae'nin özelliklerinin ortaya çıkarılması zorunludur (Tan ve Yeow, 2010; Oliveira ve Reygaert, 2023).

Fermente edici olmayan Gram-negatif basiller (BNF), Enterobacteriaceae ile karşılaştırıldığında daha düşük izolasyon sıklığına sahiptir; ancak özellikle hastane ortamında ciddi, ölümcül enfeksiyonlara neden olmaları nedeniyle ilgili bir grupturlar. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde invaziv işlemler uygulanan hastalarda fırsatçı hastalıklara da neden olurlar (Perry, 2017). İnsan hastalığına neden olan ana BNF mikroorganizmaları *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Stenotrophomonas*, *Alcaligenes* ve *Moraxella*'dır. Bunlar aerobik ve sporsuz olmalarıyla öne çıkar; şekerleri oksidatif yoldan kullanarak fermente edemezler (Perry, 2017; Oliveira ve Reygaert, 2023).

1.1.2. Etiyoloji

Gram-negatif bakteriler insanlarda hastalığa neden olma konusunda büyük bir yeteneğe sahiptir ve sindirim sistemi, sinir sistemi, idrar sistemi ve kan dolaşımı gibi organizmadaki hemen hemen tüm sistemlere ulaşarak ishalleri gastroenteritten menenjitte kadar neden olabilir. Bu tür mikroorganizmalar bağırsaklarda, solunum yollarında ve deride kolonize olur, bu da özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde insan organizmasının diğer kısımlarına yayılmasını kolaylaştırır. Sağlık çalışanlarının en büyük zorluklarından biri GNB patojeninin dahil olduğu alt solunum yolu nozokomiyal enfeksiyonlarını tedavi etmektir çünkü bu enfeksiyonların önemli bir kısmından sorumlu olmalarına rağmen yüksek oranda antibiyotik tedavisine yanıt vermezler (Wenzler vd., 2016; Oliveira ve Reygaert, 2023). Bir diğer önemli endişe ise dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve hijyen eksikliğiyle ilişkili olan Enterobacteriaceae'nin (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, enteropatojenik *E. coli*) neden olduğu gastroenterittir (Crump ve Heyderman, 2015; Oliveira ve Reygaert, 2023).

Ayrıca, zamanında tedavi edilmezse ölümcül olabilecek bir hastalık olan ve hem toplumdan hem de hastane ortamından bulaşan menenjitten de sorumludurlar. İdrar yolu enfeksiyonları da özellikle genç kadınlarda yaygındır. Ancak bu enfeksiyonlar, çoklu dirençli bakterilerin hızla ortaya çıkmasıyla bir sorun haline gelmiştir (Lee vd., 2016). Son olarak bakteriyemi, yukarıda bahsedilen mikroorganizmaların gösterdiği direnç nedeniyle bu enfeksiyonların önemli bir komplikasyonudur (Lee vd., 2016; Oliveira ve Reygaert, 2023).

1.1.3. Escherichia coli

E.coli, normal bağırsak florasının bir parçası olduğu bilinen Gram-negatif bir basildir ancak aynı zamanda insanlarda bağırsak ve bağırsak dışı hastalıkların da nedeni olabilir. Yüzlerce tanımlanmış *E. coli* suşu vardır ve bunlar hafif, kendi kendini sınırlayan gastroenteritten böbrek yetmezliği ve septik şoka kadar geniş bir hastalık yelpazesine neden olurlar. Virölansı, *E. coli*'nin konakçı savunmasından kaçma ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştirme yeteneğini sağlar (Oliveira ve Reygaert, 2023).

Bağırsak hastalıkları, enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) dahil olmak üzere STEC, enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC) ve enteroagregatif *E. coli* (EAEC) bir çok tür vardır (Mueller ve Tainter, 2024). *E.coli* kommensal bağırsak florasının bir parçasıdır ve aynı zamanda hastanelerin ve uzun süreli bakım tesislerinin zeminlerinde de bulunur, *E. coli* insan gastrointestinal kanalında en yaygın Gram-negatif bakteridir ve bu ortamda virülanstan yoksundur (Mueller ve Tainter, 2024). Bununla birlikte, *E.coli* bağırsak yolunun dışında bulunduğu diğerlerinin yanı sıra idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE), zatürreye, bakteriyemiye ve peritonite neden olabilir (Mylotte vd., 2002)

E. coli, kateterle ilişkili UTI'ler ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) dahil olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir nedenidir (Sligl vd., 2006; Mueller ve Tainter, 2024). *E. coli* toprakta, sebzelerde, suda ve az pişmiş etlerde de bulunabilir. Patojenik suşlar yutulduğunda insanlarda bağırsak hastalığına neden olur.

1.1.4. Epidemiyoloji

E. coli bağırsak hastalığının yanı sıra bağırsak dışında enfeksiyona da neden olur. *E. coli*'nin neden olduğu bağırsak hastalığına beş alt tipten biri neden olur ve bunlar O ve H antijenlerine göre tanımlanır. O antijeni, lipopolisakkarit (LPS) dış zarında bulunan tekrarlanan bir polisakarit zinciri tarafından belirlenir ve flagellum, H antijenini belirler (Mueller ve Tainter, 2024).

- ETEC, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda sulu ishale neden olur ve genellikle yeterli sanitasyonun olmadığı bölgelerdeki yiyecek ve suda bulunur. Sağlıklı bir insanda hastalığa neden olabilmek için yaklaşık 100.000.000 organizmanın yutulması gerekir. Gezginiş ishaline neden olan en önemli organizmadır. ETEC aynı zamanda kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda bebeklerde ve çocuklarda ishal hastalığının

dehidrasyonuna da önemli bir katkıda bulunmaktadır (Kotloff vd., 2013; Mueller ve Tainter, 2024).

- EPEC, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda sulu ishalin etken maddesi olarak tanımlanan ilk *E. coli* patotipidir ve sporadik salgınlardan sorumludur (Ochoa ve Contreras, 2011; Mueller ve Tainter, 2024). EPEC'in neden olduğu ishal hastalığı çoğunlukla yutma yoluyla bulaşır ancak kişiden kişiye de yayılabilir (Mueller ve Tainter, 2024).

- EAEC, kaynakların sınırlı ve kaynak açısından zengin olduğu bölgelerde akut ve kronik sulu ishale neden olan bir organizmadır ve son zamanlarda giderek artan şekilde seyahat eden ishalin bir nedeni olarak tanımlanmaktadır (Huang vd., 2006; Mueller ve Tainter, 2024).

- EHEC/STEC, Shiga-toksin üretir ve diğerlerinin yanı sıra O157:H7 serotiplerini içerir (Karch ve Bielaszewska, 2001; Mueller ve Tainter, 2024). EHEC/STEC, kontamine ürünlerin (örn. ıspanak, lahana, marul, meyve) ve az pişmiş sığır etinin tüketilmesinden sonra ortaya çıkan büyük ishal salgınlardan sorumlu olmuştur. EHEC/STEC çiğ süt ürünlerinin tüketimiyle bağlantılıdır. EHEC/STEC, işleme sırasında kontamine olabilen kıymada yaygın olarak bulunur. Mahsuller EHEC/STEC içeren gübre ile gübrelendiğinde sebzeler kontamine olur ve bu mahsullerden gelen su akışı su sistemlerinde EHEC/STEC bulunmasına yol açar. Nispeten düşük aşılar (102 CFU) hastalığa yol açarak çevreden insanlara ve insanlardan insanlara bulaşmayı kolaylaştırır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 yılında bildirilen O157:H7 vakalarının sayısı azalırken, O157:H7 dışı EHEC/STEC vakalarının sayısı bir önceki yıla göre %35 artmıştır. Bunun nedeni muhtemelen laboratuvarların *E. coli* O157:H7'yi O157:H7 olmayan suşlardan ayırt etmesine olanak tanıyan organizmaları tanımlamak için daha kolay bulunabilen PCR bazlı analizlerdir. EHEC/STEC enfeksiyonları tüm yaş gruplarında yaygındır, ancak EHEC/STEC enfeksiyonlarından kaynaklanan hemolitik üremik sendrom (HUS) en çok beş yaşın altındaki çocuklarda ve 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde görülür (Tack vd., 2020; Mueller ve Tainter, 2024).

- EIEC, Shigella ile yakından ilişkilidir ve az pişmiş etlerin ve kontamine sebzelerin tüketilmesiyle bulaşır (Kaper vd., 2004; Mueller ve Tainter, 2024).

E. coli'nin neden olduğu bağırsak dışı hastalık, bağırsak bakterilerinin vücudun diğer bölgelerine taşınmasından veya hastanelerde ve uzun süreli bakım tesislerinde çevreye

yayılmasından kaynaklanır (Kaper vd., 2004). *E. coli*, insanlarda bağırsak dışı hastalıklara neden olan baskın Gram-negatif bakterilerdir ve diğerlerinin yanı sıra idrar yolu enfeksiyonu, karın ve pelvik enfeksiyon, zatürre, bakteriyemi ve menenjitte neden olabilir.

UPEC'in enfeksiyona neden olması için, bunun nihai kaynağı, son olarak dışkı rezervuarı görevi gören insan konağın bağırsak sistemidir. Esas olarak kadınlarda görülen ilk adım, vajinal introitus ve periüretal kanalda bakteriyel kolonizasyondur, Özellikle kolonizasyon, koruyucu vajinal doku kaybına paralel olarak gerçekleşir (Mobley HL, Sonnenberg MS vd., 2009). Bu, mesaneye yükselişi ve mesane epiteline (üroepitelyum) yapışmayı takip eder. Bunu şemsiye hücreler (üroepitelyumun en dış katmanıdır) tarafından UPEC içselleştirmesi takip eder. Mesane hücrelerinin içinde bakterilerin çoğu ekzositozlanırken az bir kısmı bu mekanizmadan kaçarak sitozole girerek IBC'leri (hücre içi bakteri toplulukları) oluşturur. Bu hücre içi bakteriler çoğalmayı bıraktığında, QIR (hareketsiz hücre içi rezervuar) olarak bilinen başka bir aşamaya girerler ve tekrarlayan UTI ataklarının arkasında kalırlar.

Bu şekilde alt idrar yolu enfeksiyonu böbreklere ilerleyerek kan dolaşımına girerek ürosepsise neden olma gücüne sahiptir (Mobley vd., 2009; Kaur vd., 2022).

1.2. UPEC'te antimikrobiyal direnç

Komplike olmayan ve komplike vakalar da dahil olmak üzere tüm semptomatik İYE vakaları için genellikle antimikrobiyal tedavi önerilmektedir. Bir antibiyotiğin seçimine neden olan ajanın spektrumu ve duyarlılık modelleri, belirli endikasyondaki etkinliği, tolere edilebilirliği ve yan etkileri, maliyetleri ve bulunabilirliği vb. dikkate alınmalıdır (Kaur vd., 2022). Komplike olmayan vakaların tedavisinde en yaygın kullanılan antimikrobiyaller arasında nitrofurantoin, kotrimoksazol bulunur (birinci basamak), fosfomisin ve pivmesilinam (alternatif), florokinolonlar (ikinci basamak). Komplike vakalarda seftriakson, sefepim, piperasilin-tazobaktam, aminoglikozidler ve karbapenamlar kullanılmaktadır (Avrupa Üroloji Derneği, 2020; Kaur vd., 2022). Uluslararası kılavuzlar, komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde nitrofurantoin, fosfomisin trometamol ve trimetoprim-sülfametoksazolün kullanılmasını önermektedir. Bu gibi durumlarda florokinolonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonu ve hafif ila orta dereceli piyelonefritin tedavisinde kullanıldıkları için bir kenara bırakılmalıdır (Avrupa Üroloji Derneği, 2020; Kaur vd., 2022).

İYE'ler ve özellikle tekrarlayan İYE'ler, direnci artıran antibiyotiklerin önemli ölçüde kullanımıyla ilişkilidir. UPEC'te antimikrobiyal direnç ve çoklu ilaca dirençli (MDR) UPEC'in yayılması, özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan kadınlarda endişe verici bir klinik sorundur (Ochoa vd., 2016). Antimikrobiyallerin artan etkisizliği, MDR UPEC'in (üç veya daha fazla sınıfta en az bir antibiyotiğe direnç) ve XDR UPEC'in (en az iki veya daha az sınıftan en az birine direnç) ortaya çıkmasına yol açmıştır (Ochoa vd., 2016; Kaur vd., 2022).

Dirençten sorumlu çeşitli mekanizmalar şunları içerir:

1. Bakteriyel mekanizmalar
 - Hedef sitenin devre dışı bırakılması
 - β -laktamaz enziminin varlığı
 - Akış pompaları mekanizması
 - Transpozonlar, gen kasetleri, ekleme dizileri, integronlar vb. gibi hareketli genetik unsurlar aracılığıyla.
2. İYE patojeninin bakteriyel karakterizasyonu olmadan antibiyotik tüketimi.
3. Antimikrobiyallerin reçetesiz bulunması, dolayısıyla aşırı kullanımına yol açıyor.

1.2.1. Farklı Antibiyotik Sınıflarındaki İlaç Direnci Mekanizmaları

1.2.1.1. Beta Laktam İlaçları

Hücre duvarı sentez inhibitörleridir. UPEC'teki ana direnç mekanizmalarından biri, β -laktamaz enziminin üretilmesidir. Plazmitlerde bulunan genler. ESBL (genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz), β -laktamaz türlerinden biridir ve penisilin, sefalosporinler ve monobaktamlara direnç kazandırmaktan sorumludur, ESBL'ler sefamisinlere, karbapenemlere ve beta laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır; bu nedenle bu gibi durumlarda karbapenemlerin tercih edilen ilaç haline gelmesine neden olur CTX-M, TEM ve SHV, UPEC arasında en yaygın görülen ESBL'lerdir (Kot, 2019).

1.2.1.2. Florokinolonlar

Bakterisidal ilaçlardır. DNA'nın sarılmasında ve çözülmesinde rol oynayan topoizomeraaz II (gyr A ve gyr B genleri tarafından kodlanan DNA giraz) ve topoizomeraaz IV (parC ve parE) enzimlerini inhibe ederek işlev görür. Kolayca temin edilebilen oral formülasyonlar nedeniyle en yaygın olarak reçete edilen ilaçlardan biridir. Florokinolon

direnci, kromozomal mutasyonlara, plazmid mutasyonlarına, antibiyotik alımının azalmasına neden olan dış membran proteinlerindeki değişikliklere ve dışarı akış pompa sistemlerinin varlığına bağlı olabilir (Kot, 2019).

Gyr A QRDR'lerin DNA sekanslarındaki kromozomal mutasyon, yani kinolon direncini belirleyen bölge, ağırlıklı olarak florokinolon direncinden sorumludur. Direnç aynı zamanda qnrA, qnr B ve qnr C gibi qnr genlerini içeren PMQR (plazmid aracılı kinolon direnci) genleri aracılığıyla da aracılık eder.

1.2.1.3. Fosfomisin

Hücre duvarı sentezini erken aşamalarda bloke eden bakterisidal bir ilaçtır. Bu geniş çapta Komplike olmayan İYE'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçtır.

1.2.1.4. Trimetoprim-Sülfametoksazol

Folat sentez yolunu inhibe ederek ve dolayısıyla duyarlı organizmada DNA sentezini inhibe ederek çalışır. Komplike olmayan sistit için birinci basamak tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmasına rağmen, trimetoprim-sülfametoksazolün kullanımı direnci nedeniyle ampirik kullanım için durdurulmuştur, UPEC izolatlarının %20'den fazlası trimetoprim-sülfametoksazole dirençlidir (Kot, 2019).

1.2.1.5. Nitrofurantoin

Reaktif ara ürünler, flavoproteinlerin etkisiyle nitrofurantoinden oluşturulur ve bunun sonucunda bakteriyel ribozomal proteinler etkisiz hale gelir. Bugüne kadar nitrofurantoina karşı direnç, mevcut diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında çok daha azdır; bu durum, bakteri hücrelerinde birden fazla hedefe etki etmesi gerçeğine bağlanmaktadır. NsfA ve nfsB genleri gibi gen mutasyonlarına bağlı olarak direnç gelişebilir (Kot, 2019; Kaur vd., 2022).

1.3. UPEC'in Virülans Faktörleri

UPEC'in kolonizasyonunu ve patojenitesini sağlayan çeşitli virülans faktörleri vardır. Bu faktörler ya genomu (kromozom) yerleştirme elemanları ya da transpozonlar yoluyla eklenir ya da plazmidler üzerinde kodlanır. Virülans faktörleri, adezinler gibi bakteriyel hücre yüzeyi ve toksinler gibi salgılanan ve etki bölgesine taşınan faktörlerle ilişkilidir (Emödy vd., 2003; Kaur vd., 2022).

1.3.1. Adhezinler

UPEC'in kolonize olması ve enfeksiyona neden olması için, konakçı hücre yüzeyine bağlanmayı kolaylaştıracak bazı yapışkan moleküllerle donatılması gerekir. Konakçı hücreye bağlılık kolonizasyon için çok önemli bir adım olarak kabul edilir, çünkü normal durumlarda düzenli idrar akışı bakterilerin idrar yoluna kolonizasyonuna izin vermez. UPEC'te bulunan yapışkan faktörlerin, pili veya fimbria adı verilen filamentli yüzey organelleri formunda veya dış zarda filamentli olmayan proteinler şeklinde bulunan adezinler olduğu bilinmektedir.

1.3.2. P fimbria

Edén ve meslektaşları, 1976 yılında, piyelonefrit vakalarından kültürlen *E. coli*'nin, dışkı örneklerinden elde edilen *E. coli* suşlarına kıyasla pul pul dökülmüş üroepitelyal hücrelere daha fazla sayıda bağlandığını tespit ettiklerini keşfettiler. Bu güçlü yapışma, izole edildiğinde aynı zamanda üroepitelyal hücre yüzeyine de spesifik olarak yapışabilen 'fimbria'ların varlığıyla bağlantılıydı (Korhonen vd., 1998; Kaur vd., 2022). Bu tür fimbriaları eksprese eden bakteriler insan O eritrositlerini aglütine edebilir ve hemaglutinasyon mannoz tarafından inhibe edilemediğinden Mannoza dirençlidir. Bu tür aglütinasyon, bu yeni fimbriaları tip 1 fimbriyalardan farklı kılmıştır. Daha sonraki çalışmalar, bu yeni fimbriaların, yani 'P fimbriae'nin bağlandığı reseptörün, insan eritrositlerinde ve üroepitelyal hücrelerde bulunan P kan grubu antijeninin bir bileşeni olan globoseries reseptörü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca bu antijenin, hücre zarına sabitlenmiş bir lipid parçasına ve eritrosit yüzeyinde açığa çıkan bir karbonhidrat zincirine sahip bir glikosfingolipid (spesifik glikosiltransferazlar tarafından sentezlenen ve üroepitelyal hücreleri çevreleyen glikokaliks bileşeni) olduğu tanımlanmıştır. Bu globoseriesi glikosfingolipid reseptörleri (Gal-Gal), başta böbrekler olmak üzere idrar yollarının her yerine eşit şekilde dağılmıştır (Korhonen vd., 1998; Kaur vd., 2022).

P fimbriaların enfeksiyonun çeşitli aşamalarında UPEC virülansını arttırdığı söylenmektedir. Bakterilerin bağırsak sisteminde daha uzun süre kalmasına ve kolonizasyon planı ve artan enfeksiyonla ilerlemesi ile idrar yolunda daha güçlü bir şekilde yayılmasına yardımcı olurlar (Wullt vd., 2001; Kaur vd., 2022). Yani idrar yoluna ulaştıklarında *E. coli* P fimbriae'ye sahip suşlar tutunur, varlığını sürdürür ve gelişmiş bağışıklık tepkisi varlığında bile (ücret benzeri reseptörler 4'ün devreye girmesi ve sitokin

oluşumu) böbrekleri istila eder ve bakteriyemiye neden olabilir. Bu nedenle vakaların %90'ından fazlasında P fimbria ile akut hastalık şiddeti arasında bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, <%20 asemptomatik taşıyıcılar da bu P fimbriaları eksprese eder. Adhezin kompleksi pap geni EFG dizileri tarafından kodlanır. PapG sınıf I ile IV alelleri tarafından kodlanan PapG adhezinin 3 moleküler varyantı vardır, bunlar sonuçta klinik sonuçları etkileyen farklı reseptör bağlanma tercihlerine sahiptir (Otto vd., 2001; Kaur vd., 2022). Örneğin, piyelonefrit ve bakteriyemiye neden olan suşlar arasında alel sınıf II baskınken, sınıf III sıklıkla sistitli kadınlarda ve çocuklarda görülür (Otto vd., 2001; Kaur vd., 2022).

1.3.3. Tip I Fimbrialar

Tip I fimbrialar, İYE'de çok önemli bir virülen faktör olarak kabul edilir, ancak patojenik ve aynı zamanda kommensal suşlar tarafından ifade edildikleri için bunların kesin bireysel rolünü anlamak zordur. *E. coli* Enterobacteriaceae ailesindeki diğer cinsler dahil. Ayrıca frekanslar arasında da anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. fimbriya ya da çok virülen suşlar arasında yer alan gen (tip I fimbriaları kodlayan) içerir (Kaur vd., 2022). Bu fimbrialar, UPEC'in çoğunun kromozomunda bulunan dokuz geni içeren bir operon tarafından şu sırayla kodlanır: *fimB*, *fimE*, *fimA*, *fimI*, *fimC*, *fimD*, *fimF*, *fimG*, *fimH*; bunlar kodlayan yapısal ve düzenleyici proteinlerdir (Mobley vd., 2009; Kaur vd., 2022).

Tip I fimbrialar üroplakin Ia ve IIIa'ya (ürotelyal mannosile glikoprotein) bağlanır. FimH alt birim (Bien vd., 2012; Kaur vd., 2022). *FimH* tip I fimbriaların uç proteinidir. Ayrıca integrinler, fibronektin, Tamm-Horsfall proteini (THP) gibi diğer hücre yüzeyi proteinlerine de bağlanabilir. Bu bağlanma veya etkileşim, istilada yer alan sinyal yollarının uyarılması için gerekli olan moleküler fosforilasyon olaylarıyla sonuçlanır. Ayrıca, mesane epiteline bağlanmada bir rol oynamasının yanı sıra, UPEC'in mesanenin epitelyal hücrelerine (BEC'ler) istilasını doğrudan tetiklediği, burada IBC'lerin oluşumunu indüklediği ve klinik bir nüksetme kaynağı olarak hareket edecek rezervuarlar olarak kaldığı da bulunmuştur (Oelschlaeger vd., 2002). Bazı çalışmalar, tip I fimbriaların UPEC'in bulaşıcı potansiyelini arttırdığı gerçeğine dair bir fikir vermiştir (Johnson, 2003; Marrs vd., 2002). ancak idrar yolu enfeksiyonu sırasında fimbria ekspresyonunun doğru zamanlaması bulanık kalmaktadır. Ayrıca enfeksiyon sırasında klinik örneklerden (idrar) elde edilen UPEC izolatlarının çok az tip I fimbria ifade ettiği veya hiç ifade etmediği görülmüştür (Marrs vd., 2005; Kaur vd., 2022).

Bu fimbriaların ekspresyonu, çevresel sinyallere göre hassas bir şekilde düzenlenir ve popülasyondaki fimbriyalı hücrelerin yüzdesini belirleyen faz değişiminin kontrolü altındadır.

1.3.4. Dra adezinler

Dra adezin ailesi hem fimbrial hem de afimbrial adezinlerden oluşur. *E. coli* yüzey dört gen vardır; *dra A, B, C, D* adezinleri ve yapısal proteinleri kodlayan. Bu adezinler Dra. kan grubu antijenine (kompleman tarafından parçalanmayı önleyen çürümeyi hızlandıran faktörün bir bileşeni) bağlanabilir. İdrar yolunun içinde mesanenin epitelyumuna ve bazal membranlarda bulunan tip IV kollajene bağlanırlar. Her ne kadar bu adezinler UTI'ye neden olan suşlarda daha az sayıda mevcut olsa da, çeşitli kaynaklardan elde edilen toplu veriler, Dra adezin ailesini kodlayan genlerin, kontrol suşları (dışkı izolatları) ile karşılaştırıldığında sistit ve piyelonefrit suşları arasında yaygın olduğunu göstermektedir. Fare modellerini içeren deneylerde Dra adesins, renal intersititumun bazal membranı için tropizm sergiler, dolayısıyla kronik piyelonefrit gelişimi için tamamlayıcıdır. Varlıkları epitelyal istila ile bağlantılıdır. Sıçan modellerinde yapılan bazı çalışmalar, böbreklerdeki konakçı hücre reseptörleriyle etkileşimlerinin çok kalıcı olduğuna da işaret etmektedir (Das vd., 2005). Ek olarak, Dra-pozitif suşun patolojik olarak kronik tübülointerstisyel nefrite benzer bir hastalığa yol açtığı ve Dra-negatif izojenik bir mutantın hiçbir hastalığa neden olmadığı bir fare modeli çalışmasında açıkça görüldüğü gibi, UPEC patogenezinde de bir rolü vardır. Tip I fimbria ve Dra adezin birlikte mesanenin epitelyal hücrelerinin invazyonu ve UPEC'in hücre içi kalıcılığı ile ilişkilidir (Das vd., 2005; Kaur vd., 2022).

1.3.5. S ve F1C fimbriaları

S ve F1C fimbriaları da idrar yolu enfeksiyonu sürecinde rol oynar. Her iki fimbrianın da birbiriyle çok ilişkili biyogenez genlerine sahip olduğu ancak farklı adezin alellerine sahip oldukları gösterilmiştir. İnsanlarda alt idrar yolu ve böbreklerden epitelyal ve endotelyal hücrelere bağlanma sergilerler. S fimbria, renal sialile lipoproteinlerde bulunan sialik asit epitoplarına bağlanır. Ayrıca İYE dışında sepsis, menenjit gibi diğer bağırsak dışı enfeksiyonlardan da özellikle sorumludurlar çünkü bakterilerin konakçı dokularda yayılmasını teşvik edebilirler. Çeşitli toplu çalışmalara göre, F1C fimbriaları, kontrol olarak kullanılan dışkı suşlarına kıyasla piyelonefrit ve sistit hastalarından alınan

suşlarda daha sık görülür (Foxman vd., 2000; Kaur vd., 2022). Ayrıca, UTI'deki kesin rollerini bilmek amacıyla yapılan deneyler açıkça rapor edilmemiştir ancak tip 1 ve P fimbriaları kodlayan genlerin etkisiz hale getirildiği CFT073 suşunda, F1C fimbriaları yüksek seviyelerde eksprese edilmiş ve bu da senkronize bir fimbria ekspresyonunu ortaya koymuştur. (Foxman vd., 2000; Kaur vd., 2022).

1.3.6. Toksinler

Üropatojenik suşlar tarafından salgılanan çeşitli toksik maddeler veya proteinler *E.Coli* İYE'lerde virülans faktörleri olarak önemli bir rol oynarlar. Bununla birlikte, toksinlerin konakçı hücre sinyal zincirini değiştirme ve inflamatuvar yanıtları modüle etme yeteneği vardır (Agarwal vd., 2012; Sorwer, 2018). Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar, toksinlerin aynı zamanda konakçı hücre ölümünün uyarılmasına ve idrar yolu içindeki daha derin dokulara erişim olanağı sağlayan gerekli besinlerin salınmasına da katkıda bulunduğunu göstermiştir (Agarwal vd., 2012; Sorwer,2018). 1987'de CDT toksini (siklomodulinler) ilk kez UPEC'te virulan toksin olarak rapor edildi (Soltani vd., 2018; Sorwer, 2018). Bu, İYE'lerin patogeneze ilişkin çalışmalarda yeni bir kapı açtı ve daha sonra pek çok başka UPEC'te a-hemolizin (HlyA), sitotoksik nekrotizan faktör dahil olmak üzere toksinler rapor edildi (CNF1), salgılanan ototransporter toksini (SAT), sitolizin A, plazmit kodlu toksin (PET), vakumlayıcı ototransporter toksini (VAT), *Shigella* enterotoksin-1 (ShET-1), arginin süksinil transferaz (AST), vb.

1.3.6.1. α -Hemolizin

Tüm toksinler arasında bir lipoprotein olan α -hemolizin (HlyA) çok önemlidir ve RTX (toksinde tekrarlanan) toksinler ailesine aittir. HlyA gözenek oluşturunca bir toksindir ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aracılı hücre zarı hasarına ve apoptoza neden olur (Chen vd., 2003; Sorwer, 2018). Bununla birlikte HlyA, konakçının besin maddelerine ve demir depolarına daha iyi erişim sağlamak için konakçı bağışıklık efektör hücrelerine zarar verebilecek UPEC'i mümkün kılan bir işlemle eritrositleri ve çekirdekli konakçı hücreleri yüksek konsantrasyonda parçalayabilir. (Russo vd., 2005; Sorwer, 2018). Ayrıca, *HlyA'nın* nefropatojeniteye de katkıda bulunabileceği, farelerin transüretal veya intravezikal olarak toksin üreten ve üretmeyen izojenik klon çiftleri ile enfekte edilmesiyle kanıtlanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma HlyA'nın Akt'ın fosforilasyonunu

düzenlediğini göstermiştir (Ristow vd., 2016; Sorwer, 2018). Çok işlevli bir sinyal düzenleyicidir ve konakçıda inflamatuvar yanıtların kontrolünden sorumludur ayrıca hücre döngüsü kontrolünden sorumlu olan Akt'nin defosforilasyonunu düzenlediğini göstermiştir (Ristow vd., 2016; Sorwer, 2018). Ayrıca HlyA, böbrek epitel hücrelerinde Ca^{2+} salınımlarını indükleyerek IL-6 ve IL-8 üretiminin artmasında rol oynar (Uhlen vd., 2000; Sorwer, 2018).

1.3.6.2. Sitotoksik Nekrotizan Faktör 1 (CNF1)

E. coli tarafından salgılanan ve sitotoksik nekrotizan faktör 1 (CNF1) adı verilen bir diğer virülans faktörü ise aynı zamanda İYE'lerde rol oynar ve Rho GTPaz'a bağımlı bir şekilde aktin stres lifi oluşumunu ve membran kıvrımı oluşumunu uyarır, bu da *E. coli*'nin hücrelere girmesiyle sonuçlanır (Bower vd., 2000; Sorwer, 2018). Toksinin HEp-2 hücrelerinin aktin iskeleti üzerinde dikkat çekici bir etkisi vardır ve büyük miktarda protein üretir. (Soltani vd., 2018; Sorwer, 2018). Bununla birlikte, çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar, bu proteinin polimorfonükleer fagositoza müdahale ettiğini ve mesane epitel hücrelerinin apoptotik ölümüne yol açtığını ve mesane hücresi eksfoliasyonuna ve altta yatan dokuya bakteriyel erişimin artmasına yol açabileceğini göstermişti. Ayrıca CNF1'in virülans mekanizmasındaki hemolizin ile ilişkilendirilme olasılığı da vardır ve bu da bakteriler için faydalıdır (Soltani vd., 2018; Sorwer, 2018).

1.3.6.3. Salgılanan Ototransporter Toksini (SAT)

Salgılanan ototransporter toksini (SAT) aynı zamanda hastalık oluşturma faktörü olarak da önemli olabilir. İYE'lerin patogeneğinde mesane veya böbrek kaynaklı hücre dizilerine karşı toksin aktivitesi vardır. SAT, ototransporterlerin bir alt grubuna giren bir serin proteaz ototransportörüdür. SAT, yakın zamanda SPATE (Enterobacteriaceae'nin serin proteaz ototransporterleri) ailesi olarak sınıflandırılmış ve piyelonefritik *E. coli* suşlarıyla ilişkilendirilmiştir (Guyer vd., 2000; Sorwer, 2018). SAT, konakçı dokuda hasara neden olan sitopatik aktiviteye sahip olabilir ve UPEC'in yayılma yeteneğini artırabilir. Bununla birlikte, bu toksin, glomerüller ve proksimal tübüllerdeki spesifik hasardan kaynaklanan piyelonefritojenik suşların kan dolaşımına girişini kolaylaştırabilir (Guyer vd., 2002; Sorwer, 2018).

1.3.6.4. Sitoletal şişirici toksin (CDT)

Hedefin DNA'sına zarar verme konusunda benzersiz bir özelliğe sahip olan sitoletal şişirici toksin hücre, ilk olarak 1987 yılında patojenik *E. coli*'de rapor edilmiştir (Soltani vd., 2018; Guerra vd., 2011; Sorwer, 2018). Bu toksin hücre döngüsünü durdurma yeteneğine sahiptir ve İYE patogeneze katkıda bulunur (Féria vd., 2002; Tóth vd., 2003; Sorwer, 2018). Ancak CDT, sırasıyla *cdtA*, *cdtB* ve *cdtC* genleri tarafından kodlanan *CdtA*, *CdtB* ve *CdtC* proteinlerini içeren üç proteini kodlayan bir operon ürünüdür (Soltani vd., 2018; Sorwer, 2018). CDT, DNaz I benzeri enzimatik aktiviteye sahiptir ve DNA'ya saldırırken, diğer bakteriyel toksinler hücre zarına veya farklı hedeflere saldırır (Ladant vd., 2005; Sorwer, 2018). DNA'ya saldırmanın bu benzersiz özelliği, hedef hücre DNA'sına zarar verir ve bu da hücre ölümüne yol açan ilerleyici hücre genişlemesiyle sonuçlanır (Ladant vd., 2005).

1.3.6.5. Diğer toksinler

Sitolisin A ve toll/interlökin (IL-1) reseptörü (TIR) alanı içeren protein (Tcp) dahil olmak üzere İYE'lerde virülans faktörleri olarak kabul edilir (Cirl vd., 2008; Lai, 2000; Sorwer, 2018). Birincisi konakçı hücrelerin apoptozuna neden olur (Lai, 2000; Md Sorwer, 2018). Diğeri ise İYE sırasında hayatta kalma avantajı sağlayan TLR sinyalini bozma yeteneğine sahiptir (Cirl vd., 2008; Sorwer, 2018). Bununla birlikte, Tcp piyelonefrit ile ilişkilidir, ancak çevresel *E. coli*'de, sağlıklı çocukların dışkı florasında ve daha az şiddetli İYE formlarında nadirdir (Agarwal vd., 2012; Sorwer, 2018). Bunların yanı sıra, Tcp'nin insan kaçınma sisteminde ve böbrek üzerindeki sitopatik etkide de rolü vardır (Jahandeh vd., 2015; Sorwer, 2018). Bu toksinlere ek olarak vakuoleştirici ototransporter toksini (KDV), Shigella enterotoksin-1 (ShET-1) ve arginin süksiniltransferaz (AST) da İYE'lere katkıda bulunabilir. KDV'nin mesane ve böbrek üzerinde sitotoksik etkisi vardır, diğer ikisi ise enfeksiyonların yayılmasında rol oynar (Jahandeh vd., 2015; Sorwer, 2018). Ancak KDV, yüksek oranda korunan immünojenik bir proteindir. SPATE'in proteaz ailesine aittir (Soltani vd., 2018; Sorwer, 2018).

1.3.7. Sideroforlar

Demir, tüm canlılar için çok önemli bir moleküldür ve *E. coli* demiri oksijenin taşınması ve depolanması, DNA sentezi, elektron taşınması ve peroksit metabolizması için

kullanır. Ancak İYE sırasında konakçının idrar yolundaki demir miktarı azalır (Henderson vd., 2009; Sorwer, 2018). Buna yanıt olarak, *E.coli* Sideroforlar olarak bilinen düşük moleküler ağırlıklı Fe^{3+} + şelatlayıcı molekülleri salgılayarak demir alımına aracılık eden bazı çoklu fonksiyonel olarak yedekli sistemlere sahiptir (Olson vd., 2015; Sorwer, 2018). Bu sideroforların aracılık ettiği demir kullanımı kolonizasyon için kritik öneme sahiptir. Dört farklı siderofor sistemi bulunmaktadır; yersiniabactin, aerobactin, enterobactin ve salmochelindir. Bu sistemler aynı zamanda enterobactini kodlayan ent genleri, aerobactin'i kodlayan iuc genleri ve ent benzeri sistemi kodlayan iro genleri gibi bazı genleri de içerir. Bununla birlikte, tüm bu sistemler düşük demir koşulları altında ifade edilir ve ferröz demir ve ferrik alım düzenleyici Fur 53 tarafından negatif olarak düzenlenir (Hagan vd., 2008; Sorwer, 2018).

1.3.8. Aerobaktin

Aerobaktin düşük ağırlıklı bir molekül ve daha yüksek Fe^{3+} içeren bir hidroksamat siderofordur. Asidik ortamlarda bağlanma stabilitesine sahiptir ve maksimum düzeyde düşük pH'da üretilir. Bu Siderofor, Fe^{3+} 'yı konak demir bağlayıcı proteinlerden çıkarır ve bir dış zar reseptör proteini yoluyla alınır (Tóth vd., 2003; Sorwer, 2018). Bununla birlikte, aerobaktin diğer sideroforlara göre birçok avantaja sahiptir ve aerobaktin sentaz adı verilen bir enzim tarafından katalize edilen iki lizin molekülü ve bir sitratın yoğunlaşmasından oluşur.

1.3.9. Enterobaktin

Enterobaktin, aerobaktinden daha az çözünür ve daha az stabil olan, oldukça yaygın bir başka özelleşmiş katekolat siderofordur. Ancak bu sideroforun demir afinitesi daha yüksektir ve sulu çözeltide transferrin'i aerobaktinden daha hızlı erteleyebilir. Ancak bu sideroforun hidrolizi yoluyla enterobaktinden demir salınır. Bunların yanı sıra enterobactin, UPEC'e demir sınırlayıcı bir ortamda kolonileşme yeteneği sağlayabilir (Wiles vd., 2008; Sorwer, 2018). Ancak bu sideroforun bir sınırlaması vardır: serum albümini ve siderokalin gibi konakçı proteinler tarafından etkisiz hale getirilir.

1.3.10. Yersiniabaktin

Karışık tipte bir siderofor olan Yersiniabactin, *E. coli* dahil Enterobacteriaceae'de yaygındır ve yüksek patojenite adasında kodlanmıştır. Yersiniabaktin yüksek demir afinitesine sahiptir ve demir molekülüne bağlanan yersiniabaktin-Fe³⁺ kompleksini üretir. Spesifik bakteriyel dış membran TonB'ye bağımlı reseptörü ve Fyu'yu (Psn) tanıyan demir molekülüne bağlanan yersiniabactin-Fe³⁺ kompleksini üretmiştir. Demir molekülü membrana gömülü proteinlerin yardımıyla sitozoldeki yersiniabaktin'den salınır (Billips vd., 2007; Sorwer, 2018). Ayrıca bu siderofor Cu²⁺'yi şelatlayarak bakır stresine karşı direnci artırır.

1.3.11. Salmochelin

Salmochelin, siderokalin tarafından tanınmayan ve dolayısıyla konakçının immün tepkisinden kaçan, enterobaktinin glikosile edilmiş bir türevidir. Ancak siderokalin, nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin, enterobaktini bağlayan ve alımını önleyen lipokalin 2 olarak da bilinir (Wiles vd., 2008; Sorwer, 2018). Bunun üstesinden gelmek için enterobaktin salmocheline dönüştürülür. Glukoziltransferaz etkisiyle glukozilasyon gerçekleşir ve lipokalin 2 tarafından tanınmaz (Wiles vd., 2008; Sorwer, 2018). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışma, salmochelin siderofor reseptörü IroN'nin ürotelyal hücrelerin istilasında rol oynadığını ve dolayısıyla IroN'nin idrar yolu enfeksiyonlarının oluşumunda hem bir demir alım reseptörü hem de bir içselleştirme faktörü oynayabileceğini bulmuştur (Spurbeck ve Mobley, 2012; Sorwer, 2018).

1.3.12. Hemin alım sistemi

ChuA ve *Hma'yı* içeren hemin alım sistemi adı verilen başka bir demir alım sistemi daha vardır. Hem reseptörlerinin doğrudan düzenlenmesini içerir. Bu sistem sırasında serbest demiri alır. İYE'ler ve çeşitli çalışmalar bakteriyel büyüme ve biyofilm oluşumundaki rolünü belirtmiştir (Reigstad vd., 2007; Sorwer, 2018). *ChuA* ekspresyonu, üropatojenik *E. coli*'de diğer düzenleyici proteinler tarafından düzenlenir. *E. coli* suş 536'da, RfaH seviyesindeki artış *ChuA*'nın ekspresyonunu indükler. Ama diğer alıcı *Hma*, *ChuA*'dan bağımsız olarak işlev görür ve işlevi için bir kalıntı olan Tyr-126 gereklidir. Ancak hem *ChuA* hem de *Hma*, maksimum böbrek kolonizasyonu için gerekli olan hem kullanımına katkıda bulunur (Nagy vd., 2001; Sorwer, 2018).

1.3.13.Kapsül

Kapsülün ana rolü, bakteriyi çeşitli olumsuz koşullardan ve ayrıca esas olarak polisakkaritlerden oluşan konakçı bağışıklık sistemini kaplamak ve korumaktır. Kapsül, antimikrobiyal direnç ve antiserum aktivitesi de dahil olmak üzere, konakçıda yutulmaya ve kompleman aracılı bakterisidal etkiye karşı koruma sağlar (Bien vd., 2012; Sorwer, 2018). K1 ve K5 gibi belirli kapsüller, doku bileşenlerine moleküler bir taklit göstererek enfekte konakçının uygun bir humoral immün tepkisini önler (Bien vd., 2012). Doğrusal bir α 2-8-bağlı sialik asit homopolimeri olan K1 polisakkariti, IBC gelişiminde ve ayrıca İYE patogenezinin çoklu aşamalarında çok önemli bir role sahiptir (Agarwal vd., 2012; Sorwer, 2018).

1.3.14.Lipopolisakkarit

Lipopolisakkarit (LPS), hücre duvarının ayrılmaz bir bileşenidir ve şeker kalıntılarına ve bunların tekrarlanan alt birimler içindeki bağlantı modellerine dayalı olarak suşlar arasında büyük farklılık gösteren, yüksek düzeyde korunmuş lipit A-çekirdeği ve tekrarlayan O-antijen alt birimlerinden oluşur (Nagy vd., 2001; Sorwer, 2018). LPS'nin konak tepkisini aktive ettiği ve inflamatuvar yanıtı artıran nitrik oksit ve sitokin (IL-1, TNF- α) üretimini indüklediği çok iyi bilinmektedir. Ayrıca somatik antijene karşı spesifik antikorların sentezini indükler ve immün-adjuvan etki gösterir. Patojenin diğer antijenlerine karşı humoral bağışıklık tepkisini teşvik eder. Ancak belirli LPS'nin antijenik türleri aynı zamanda patojenin öldürücü etkisine karşı direncinde de rol oynar. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalara göre akut böbrek yetmezliği LPS nedeniyle LPS'ye verilen sistemik cevaba bağlıdır ve böbrekteki fonksiyonel LPS reseptörü TLR4'ün ekspresyonuna bağlı değildir. Ancak İYE'li hastalarda böbrek yetmezliği ve akut allograft hasarına aracılık etmede LPS'nin bir rol oynayıp oynamadığı açık değildir (Bien vd., 2012; Sorwer, 2018).

1.3.15.Hareketlilik

Flagellum, bakteriyel hareketlilikten sorumlu olan ve biyofilm oluşumunun ilk yapışma aşamasında rol oynayan bir organeldir (Bien vd., 2012; Sorwer, 2018). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, enfeksiyonun mesaneden böbreklere geçişinde hareketliliğin rol oynadığını göstermiştir (Lane vd., 2007; Sorwer, 2018). Tüm idrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %70-90'ına flagellalı UPEC neden olur ve patogeneze, bakteriler

ile idrar yolunun epitelyal hücre yüzeyi arasındaki teması içerir (Bien vd., 2012; Sorwer, 2018). Ancak flagellar hareketlilik, çekici veya itici çevresel zihinsel uyaranlara uyum sağlayan yanıtlar yoluyla *E. coli'nin* yeteneğini artırır.

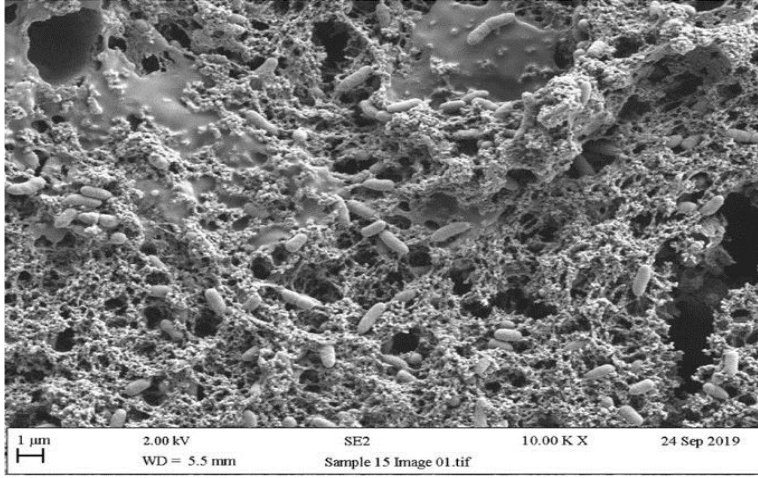
1.4. Biyofilm

Biyofilmler, biyotik veya abiyotik yüzeylerde birbirine yapışan, kendiliğinden üretilen polimerik matris içinde yer alan bir grup mikroorganizmadan oluşan, iyi organize edilmiş, multimikrobiyal, üç boyutlu bir topluluk olarak tanımlanır (Şekil 1). Başlangıçta küçük bir hücre grubu veya tek bir hücre, karmaşık bir yapıya bölünür ve farklılaşır (O'toole ve Kolter, 1998; Vani ve Vadakkan, 2023). Biyofilm içindeki bakteri popülasyonu homojen veya heterojen olabilir. Biyofilmler sıklıkla klinik ve diğer çeşitli endüstriyel alanlar için potansiyel olarak zararlı olarak algılsa da, birçok biyofilm faydalıdır ve bu biyofilmlerin faydalı kullanımına ilişkin çok sayıda rapor bulunmaktadır (Ünal Turhan vd., 2019; Vani ve Vadakkan, 2023).

Faydalı biyofilmlerin tarımsal, tıbbi, çevresel, gıda ve biyogübre, antibakteriyel, antimikrobiyal ajanlar, filtrasyon, korozyon önleme, atık su arıtımında biyolojik kirlilik, mikrobiyal yakıt hücreleri, biyolojik iyileştirme ve gıda fermentasyonu dahil olmak üzere diğer alanlarda çeşitli kullanımları vardır.

Peynir üretiminde çiğ süt ve Tina biyofilmi, *Lactobacillus lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Enterococcus faecium* ve *Lactobacillus delbrueckii* gibi bakterileri içeren fermentatif mikrofloranın kaynaklarıdır (Licitra vd., 2007; Vani ve Vadakkan, 2023).

Biyofilmler çok uzun zamandır sirke üretiminde başarıyla kullanılmaktadır. Sirke, serbest yüzen woo'da üretilir. Ace'den çipleri daha yüksek çıktıya sahip bakter veya Glukonobakter bakterilerinin çoğalmasını teşvik eder (Vani ve Vadakkan, 2023). Bakterilerin oluşturduğu biyofilmler endüstrilerde çeşitli roller oynar ve geniş bir alana dağılır. Süt endüstrisinde, biyofilmlerin neden olduğu ekipman bozulması ve gıda bozulması, endüstri için ekonomik kayba yol açmasının yanı sıra büyük hijyen sorunlarına da neden olur (Gram vd., 2007; Vani ve Vadakkan, 2023).



Şekil 1. Biyofilm oluşumunu mikroskop görüntüsü verilmiştir

Biyofilm üreten birçok bakteri popülasyonu antibiyotiklere karşı direnç göstermektedir (Brackman vd., 2011; Vani ve Vadakkan, 2023). Biyofilmlerin yapısı, bakterilerin farklı stresli ortamlarda hayatta kalmasını sağlayacak şekilde düzenlenmiştir (Maric ve Vranes, 2007; Vani ve Vadakkan, 2023). Tek hücreli organizmaların olumsuz koşullarda hayatta kalması, bu organizmaları çok hücreli bir yaşam tarsi sürdürmeye teşvik eden ve koruyan biyofilmden kaynaklanan "grup davranışı" ile kolaylaştırılmıştır. Sıvı yüzeylerde biyofilmlerin yüzen bir mat olarak görüldüğü ve biyofilmlerin batık koşullarda da bulunduğu bulunmuştur (Lemon vd., 2008; Vani ve Vadakkan, 2023). Biyofilmler çeşitli yapısal elementlere sahip olduğundan, hem farklılaşmamış düz biyofilmler hem de farklı su kanallarına sahip mantar benzeri uzun biyofilmler, bunların oluşumundan sorumlu bakteri türüne göre görselleştirilmiştir (Durham-Colleran vd., 2010; Vani ve Vadakkan, 2023).

EPS, bakteri topluluklarının yerleştiği hücre dışı polimerik maddelerdir (Dean SN vd., 2015). Polisakkaritler EPS'de bulunan ana biyomoleküllerdir ve ayrıca lipitler, proteinler ve nükleik asitlerden oluşur (Vani ve Vadakkan, 2023). Biyofilmde hakim olan bakteri topluluğu, polimerler olan lipitlerin, lipopolisakkaritlerin ve glikopeptitlerin oluşturduğu iskele tarafından bir arada tutulur. Biyofilmlerin oluşumu ve stabilizasyonu, hücre-yüzey etkileşimlerini ve ayrıca hücreler arasındaki etkileşimleri gerektirir (Flemming ve Wingender, 2010). Buna bakteriyel polisakkaritler aracılık eder (Flemming ve Wingender, 2010; Vani ve Vadakkan, 2023).

Mekanik strese direnmeye yardımcı olan viskoelastik davranışın biyofilmler tarafından sergilendiği keşfedilmiş ve bunların hidrojel olduğu da ortaya çıkmıştır (Stoodley vd., 2002; Vani ve Vadakkan, 2023). Su ve besinler, bakterilerin varlığı için

kullandığı EPS matrisinde tutulur. EPS matrisinin içinde su, EPS içindeki hidrofilik polisakkaritlerle hidrojen bağlanması yoluyla verimli bir şekilde yakalanır. Topraktaki mikrobiyal hücre dışı polimerik maddelerin (EPS) fonksiyonlarının kavramsal çerçevesi Şekil 2'de gösterilmektedir (Stoodley vd., 2002; Vani ve Vadakkan, 2023).

Biyofilmler bakterilerin farklı yüzeylere tutunmalarını artırarak ortamda gelişmelerine yardımcı olur; onları kuruma, antibiyotik, yırtıcılık, bağışıklık saldırısı ve açlıktan koruyor. Biyofilmlerde hakim olan tüm bu özellikler, söz konusu bakterilere bakteriyel uygunluk sağlar (Wong ve O'Toole, 2011; Vani ve Vadakkan, 2023). Biyofilm oluşumu çekirdek algılama ile düzenlenir; Bu çekirdek algılamaya ek olarak spor oluşumunu ve ikincil metabolitlerin üretimini de düzenler (Papenfort ve Basler, 2016; Vani ve Vadakkan, 2023).

1.4.1. Biyofilm oluşum mekanizması

Biyofilm oluşumunun ardışık sürecinde öne çıkan dört aşama vardır: (i) hücrelerin göçü ve yüzeye yapışması, (ii) mikro koloni oluşumu ve hücrelerden EPS (hücre dışı polimerik madde) sızıntısı; hücre proliferasyonu ve matris oluşumuyla sonuçlanan geri dönüşümsüz bağlanma, (iii) olgunlaşma aşaması, (iv) hücre ayrılması (Sutherland, 2001; Vani ve Vadakkan, 2023). Biyofilmlerin farklı aşamaları Şekil 2 'te gösterilmektedir. Bu adımların her biri aşağıda açıklanmıştır.

1.4.1.1. Göç ve bağlılık

Biyofilmin başlatılması, yüzen hücrelerin mevcut yüzey ile hücre yüzeyi arasındaki hidrofilik veya hidrofobik etkileşimle yapışması durumunda gerçekleşir (Hamadi vd., 2005; Maikranz vd., 2020; Vani ve Vadakkan, 2023). Bakterilerin yüzeydeki etkileşimi flagella, pili ve fimbria gibi bakteri uzantıları ile güçlendirilir. Bu güçlenme, bakteri hücre yüzeyi ile canlı veya cansız yüzey arasındaki itici kuvvetin azalmasına neden olan yüzeydeki hidrofobik kuvvetten kaynaklanmaktadır (Tribedi vd., 2014; Vani ve Vadakkan, 2023). Bu kuvvetlerin dışında bazı proteinler de aralarındaki bağlanmaya aracılık etmede önemli bir rol oynar. Heilmann ve arkadaşları ilk kez tanımladılar. bu tür spesifik proteinler, otolizinler, ss ikili roller: yapışkan ve enzimatik fonksiyon.

Biyotik yüzeylere bağlanmak için hücreler belirli CWA (Hücre Duvarına Bağlı) proteinler üretir. Bu MSCRAMM'ler (yapışkan matris moleküllerini tanıyan mikrobiyal

yüzey bileşenleri) arasında iyi ayırt edilen grup bulunmaktadır (Schilcher ve Horswill, 2020; Vani ve Vadakkan, 2023).

1.4.1.2. Mikro koloni oluşumu ve EPS

Yüzeye yapışan bakteriler çoğalarak mikro koloniler oluşturur. Bir biyofilmde farklı türde mikro topluluklar bulunur. Metabolik ürün dağıtımı, substrat değişimi ve atılım, mikro koloniler arasındaki koordinasyonla kolaylaştırılır. Bakteriyel matrikste bulunan bileşenler çevresel koşullara, farklı bakteri türlerine ve bunların suş tiplerine bağlı olarak değişiklik gösterir (Arciola vd., 2005; Vani ve Vadakkan, 2023). Hücreler tarafından salınan hücre dışı polimerik madde polisakkaritler, nükleik asitler (eDNA), lipidler ve proteinler içerir (Annous vd., 2009; Vani ve Vadakkan, 2023).

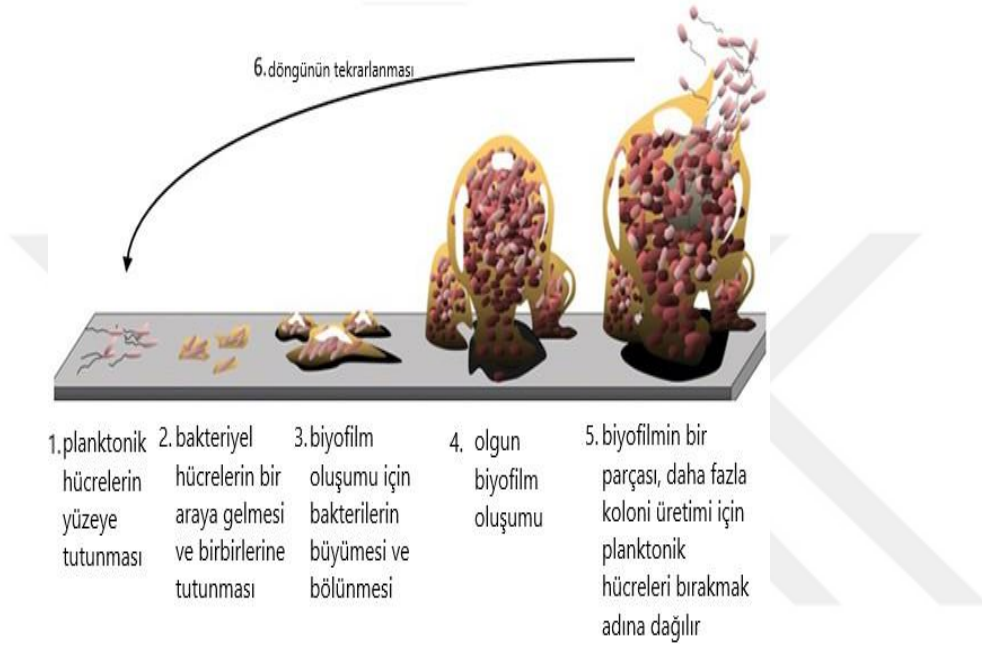
1.4.1.3. Olgunlaşma aşaması

Mikrobiyal hücre yoğunluğundaki bir değişiklik nedeniyle, bu mikrobiyal hücreler tarafından oto-indüktörler adı verilen belirli sinyal molekülleri üretilir. Bu oto-indükleyiciler, bakteri hücresinin hücreden hücreye iletişim yoluyla hücre yoğunluğunu algılama yeteneği olan çekirdek algılamada (QS) hayati bir rol oynar. Minimum eşiğe ulaşıldığında, bu sinyal molekülleri gen ekspresyonunda değişikliğe neden olur (Vani ve Vadakkan, 2023). Oto-indükleyicinin reseptöre bağlanması, hedef genlerin aktive edilmesine veya baskılanmasına neden olur. Çekirdek algılamadaki bu değişiklik sayesinde, biyofilmdeki tüm bakteri topluluğu, birleşik bir tepki sergileyerek yararlanır. Yanıtın bu birleşik doğası, biyofilmin ideal boyutunun korunması ve virülans fenotiplerinin senkronize edilmesiyle elde edilir (Nadell vd., 2008; Vani ve Vadakkan, 2023).

1.4.1.4. Hücre ayrılması

Olgunlaşmayı tamamladıktan sonra biyofilmdeki hücreler, matrisi parçalayan ve biyofilmin dağılmasına yardımcı olan belirli kimyasallar ve EPS parçalayıcı enzimler üretir (Kostakioti vd., 2013; Vani ve Vadakkan, 2023). Bu ayrılma süreci için, biyofilm içindeki hücre toplulukları farklı parçalayıcı enzimler kullanır; örneğin *Pseudomonas aeruginosa* ve *P. fluorescens* tarafından üretilen aljinat liyaz, *Streptococcus equal* tarafından üretilen hyaluronidaz ve *Escherichia coli* tarafından üretilen N-asetil-heparosan liyaz. Bakteriyel hareket flagella gerektirir. Bu nedenle, flagella oluşumuna yönelik genlerin protein ekspresyonu yukarı doğru düzenlenir ve bu, organizmanın serbest

hareketine izin verir, böylece sesil hücreler serbest yüzen hareketli hücelere dönüştürölür (Otto, 2013; Vani ve Vadakkan, 2023). Son olarak ya yeni bir alanda yeni bir biyofilm oluşturabilirler ya da aynı bölgeye bağlanıp yeniden kolonileşebilirler (Vani ve Vadakkan, 2023).



şekil 2. Biyofilm oluşum mekanizmaları

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Alet ve Ekipmanlar

Çalışmada kullanılan, Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Laboratuvarında bulunan cihazlar şunlardır:

- Buzdolabı (Beko, Türkiye),
- Çalkalayıcı inkübatör (Shel Lab, USA),
- Diktip otoklav (Hirayama, Japan),
- Distile su cihazı (mes, Türkiye),
- Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD, USA),
- Elektroforez tankı (Scie-Plas HU10 Mini, England),
- Etüv (Daihan, Türkiye),
- Hassas terazi (Kern ABJ-NM/ABS-N, England),
- Manyetik karıştırıcı (IKA RH Basic 2, Germany)
- Mikrodalga fırın (Altus, Türkiye),
- Otomatik pipetler (Eppendorf, Germany)
- Santrifüj (Allegra, Germany),
- Termal döngü cihazı (Thermo scientific, USA),
- UV illüminatör (Herolab, Germany),
- Vorteks (Heidolph, Germany),

Genetik ve Biyomühensilik Laboratuvarında bulunan erlenmayer, mezür, beher, jel dökme tepsisi ve tarak, petri, deney tüpü, eküvyon çubuğu, tüplük ve parafilm kullanıldı.

2.1.2. Kullanılan Sarf Malzemeler

Agar (Liofilchem, Ital), Agaroza (Sigma, USA), Gliserol (ADR), dNTP (Solis Bıodyn), DNA ladder (Promega), MgCl₂ (GeneON), Etidyum bromür (PanReac AppliChem, Germany), Etanol (Alkomed, Türkiye), NaCl, Tripton (Pronadisa, Spain), Buffer (GeneON), Ampisilin, Kristal viyole (Merck), Taq DNA polimeraz (GeneON).

2.1.3. Çözeltiler, Tampon Solüsyonlarının ve Besiyerlerinin Hazırlanması

LB (Luria-Bertani): 5 g yeast, 10 g tripton, 5 g NaCl hassas terazide tartılarak 1000 ml saf suda çözüldü ve 121°C’de otoklav cihazında steril edildi.

LB (Luria-Bertani) Agar: 5 g yeast, 10 g tripton, 5 g NaCl, 15 g agar hassas terazide tartıldı. Daha sonra 1000 ml saf suda çözüldü ve 120°C’de otoklav cihazında steril edildi. Sıcaklık 55°C’ye düştükten sonra petri plaklarına 4 mm kalınlığında döküldü ve donduruldu.

Primer Hazırlama: Stok çözeltiler için liyofilize halde bulunan primerler steril saf su ile hazırlandı. Ependorf tüplere stok çözeltiden 10 µl eklendi ve üzerine 90 µl steril saf su ilave edilerek son konsantrasyonu 10 pmol/µl olacak şekilde primerler hazırlandı ve -20°C’de saklanarak muhafaza edildi.

1X TAE’nin Hazırlanışı: 980 ml steril deiyonize su üzerine 20 ml 50X TAE’den eklenerek hazırlandı.

%1 Agaroz Jel hazırlanması: 90 ml 1X TAE tamponuna 0.9 gram agaroz eklendi ve mikrodalga fırında yaklaşık 2 dk bekletildi. Daha sonra 2 µl etidyum bromür eklenerek jel tepsisine aktarıldı

dNTP hazırlama: Stok dNTP’den 50 µl alınıp üzerine 950 µl steril deiyonize su eklenerek hazırlandı.

2.2. Yöntem

2.2.1. *E. coli* Bakteri İzolatının Temini ve Antibiyotik Dirençliliği Tanımlanması

Çalışmaya 2022 yılında Bayburt Devlet Hastanesi’nden temin edilen idrar, aspirat, balgam, kan, yara, kulak kültürü olmak üzere 90 *E.coli* suş dahil edilmiştir. Tüm klinik izolatlar biyokimyasal yöntemler ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi için kullanılan antibiyotikler; sefepim, amoksisilin-klavulanik asit, seftazidim, nitrofurantoin, sefiksim, gentamisin, sefotaksim, sefoksitin, sefuroksim, piperasilin-tazobaktam, ampisilin, seftriakson, tobramisin, fosfomisin, amikasin, siprofloksasin, levofloksasin, sülfametoksazol-trimetoprim, meropenem, ertepenem, imipenem, ampisilin-sulbaktamdır. Antibiyotik duyarlılık testleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre yapılmış ve EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiştir (EUCAST, 2022).

2.2.2. İzolatlarının Stoklanması

İzolatlardan birer koloni seçilerek 3 ml antibiyotiksiz Luria-Bertani (LB) besiyerine ekildi. Gece boyu 16 saat 37°C’de etüvde inkübe edildi. Bakteriyel süspansiyonların 800’er µl’si alındı ve % 20’lik gliserol stoklar hazırlandı. Stoklar -20°C’de saklandı (Düzgün vd., 2019).

2.2.3. DNA İzolasyonu

3 ml gece kültürü 12.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi. Pellete 1000 µl saf su eklendi ve vortekslendi. Daha sonra 2 dk boyunca 12.000 rpm’de santrifüj edildi. 1000 µl saf su tekrar pellet üzerine eklendi. Yeniden vortekslendi. Vortekslendikten sonra 10 dk boyunca 100°C’de kaynatıldı. Kaynatıldıktan sonra 2 dk boyunca 12.000 rpm’de santrifüj edildi. Tüpün üst kısmından 500 µl DNA alınıp PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) reaksiyonlarında kullanılmak üzere tüplere aktarıldı. Örnekler saklanması için - 20°C’ye yerleştirildi (Düzgün vd., 2019).

2.2.4. Virülans Faktör Genlerinin Tespiti

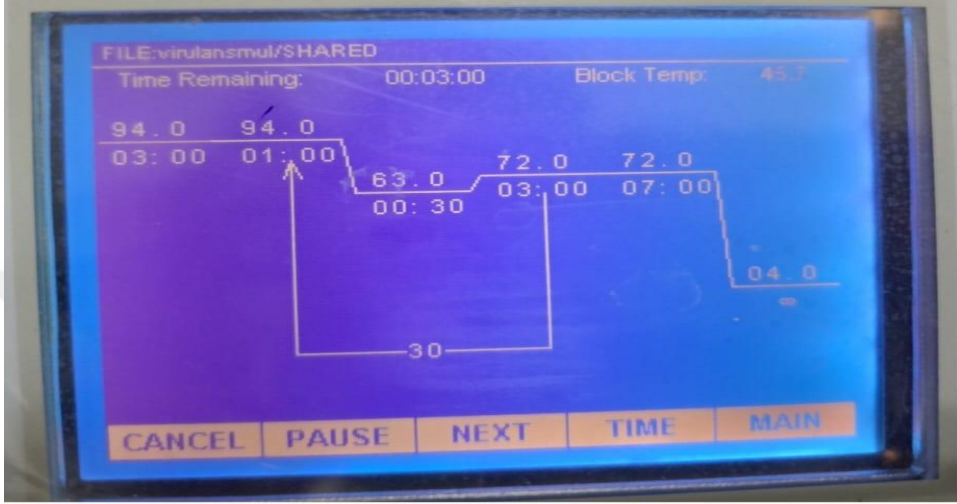
Virülans faktör genleri (*pap*, *sfa*, *afa*, *hly*, *aer*, *cnf* ve *fim*) primerleri kullanılarak araştırıldı (Tablo 1). PZR karışımı; 5 µl genomik DNA, her primerden 20 pM, 5 µl reaksiyon tamponu, 3 µl 25mM MgCl₂, 2.5 µl 4mM dNTP ve 0.5 U Taq DNA Polimeraz (GeneON) ve 50 µl nihai hacimde hazırlandı. PZR döngü şartları 94°C de 3 dk, 94°C de 1 dk, 63C de 30 sn, 72°C de 3 dk (30 döngü), 72°C de 7 dk (Şekil 3) (Düzgün vd., 2019).

Tablo 1. PZR da kullanılan virülans faktör gen primerleri

Primer	5’-3’	Amplikon Büyükülüğü
pap3	GCAACAGCAACGCTGGTTGCATCAT	336
pap4	AGAGAGAGCCACTCTTATACGGACA	
hly1	AACAAGGATAAGCACTGTTCTGGCT	1177
hly2	ACCATATAAGCGGTCATTCCCGTCA	
aer1	TACCGGATTGTCATATGCAGACCGT	602
aer2	AATATCTTCCTCCAGTCCGGAGAAG	
cnf1	AAGATGGAGTTTCCTATGCAGGAG	498
cnf2	CATTCAGAGTCCTGCCCTCATTATT	
sfa1	CTCCGGAGAACTGGGTGCATCTTAC	410
sfa2	CGGAGGAGTAATTACAAACCTGGCA	
afa1	CGGCTTTTCTGCTGAACTGGCAGGC	672
afa2	CCGTCAGCCCCCACGGCAGACC	

Tablo 1. (Devamı)

Primer	5'-3'	Amplikon Büyükluğu
fim1	GTTGATCAAACCGTTCAG	331
fim2	AATAACGCGCCTGGAACG	



Şekil 3. PZR döngü şartları

2.2.5. Agaroz Jel Elektrofözezi ve Görüntüleme

PZR ürünlerinin değeriendirilmesi agaroz jel elektrofözezi ile yapıldı. 5 µg/ml etidyum bromür içeren % 1'lik agaroz jel hazırlandı (Şekil 4). PZR ürünlerinden 7 µl otomatik pipetle alındı ve 3 µl yükleme tamponu ile pipetaj yapılarak jeldeki kuyucuklara yükleme yapıldı. Örnekler 90 voltta marker iyice açılana kadar yürütüldü (Şekil 5). Jel UV'de gözlendi.



Şekil 4. PZR örneklerinin agaroz jelde yürütülmesi



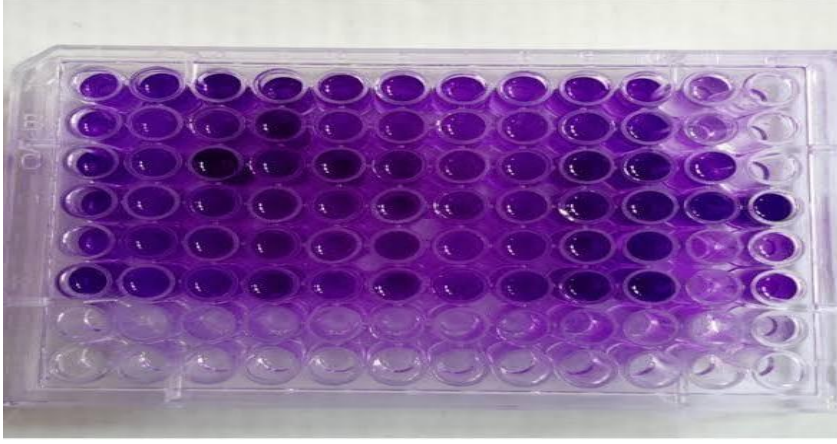
Şekil 5. Agaroza jel yürütülmesinde kullanılan enerji kaynağı

2.2.6. Biyofilm Oluşumunun Kantitatif Tayini

90 Suşun biyofilm kantitatif analizi yarı kantitatif kristal viyole boyama kullanılarak yapıldı. İzolatlar, Mueller Hinton Agar (MHA) ortamında gece boyunca inkübe edildi ve tek bir koloni LB broth besiyerine ekildi. 96 kuyucuklu plakanın her bir kuyucuğuna 200 mL bakteriyel süspansiyon ilave edildi ve daha sonra plaka, 24 saat boyunca 37°C' de inkübasyona bırakıldı (Şekil 6). İnkübasyondan sonra kuyucuklarda bulunan bakteriyel süspansiyon döküldü ve plaka daha sonra her 30 saniyede bir üç kez saf su ile yıkandı. Her kuyucuğa 200 µL %1 kristal viyole boya ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi (Şekil 7) ve daha sonra boya uzaklaştırıldı. Boya uzaklaştırıldıktan sonra saf su ile plaka tekrar yıkandı ve 15 dakika oda sıcaklığında kurutuldu. Her bir kuyucuğa 200 µL %95 etanol ilave edildi ve optik absorbans (A) değeri, kuyucuk duvarına yapışan kristal viyole tamamen çözüldükten sonra 620 nm'de spektrometrede (Thermo Scientific, ABD) okundu. Negatif kontrol olarak *E.coli* DH5a'nın OD değeri (Ac) üç kez ölçüldü ve ortalama değeri, izolatlar tarafından dört biyofilm oluşturma kabiliyetinde yorumlama kriterleri oluşturmak için kullanıldı: (1) negatif (-), $A \leq AC$; (2) zayıf pozitif (+), $Ac < 4Ac$ (Çimen ve Özad Düzgün, 2021).



Şekil 6. Biyofilm deneyi



Şekil 7. Örneklerin Kristal viole ile boyanması

3. BULGULAR

3.1. İzolatların Temini ve Tanımlanması

Bayburt Devlet Hastanesi'nden 90 adet *E.coli* suşu izole edildi. İzolasyondaki 90 *E.coli* izolatının 65'i (%72.2) idrardan, 11'i (%12.2) aspirattan, 8'i (%8.8) yaradan, 3'ü (%3.3) balgamdan, 2'si (%2.2) kandan, 1'i (%1.1) kulak kültüründen izole edildi.

3.2. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları

Sefepim, amoksisilin -klavulanik asit, seftazidim, nitrofurantoin, sefiksim, gentamisin, sefotaksim, sefoksitin, sefuroksim, piperasilin-tazobaktam, ampisilin, seftriakson, tobramisin, fosfomisin, amikasin, siprofloksasin, levofloksasin, sülfametoksazol-trimetoprim, meropenem, ertepenem, imipenem, ampisilin-sulbaktam antibiyotiklerine karşı direnç oranları belirlendi.

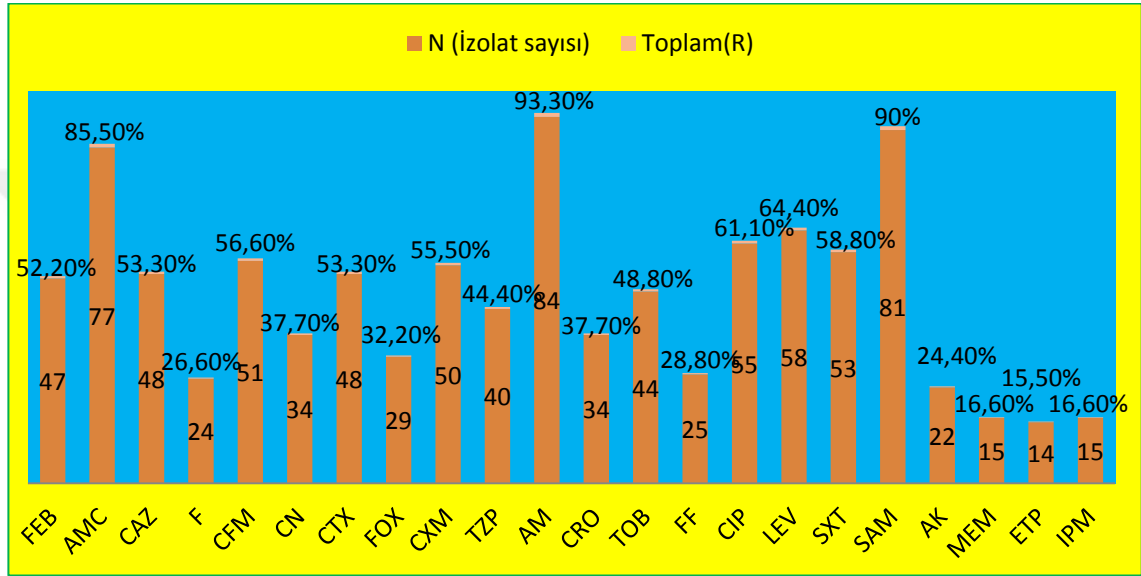
Toplamda suşların %52.2 sefepim, %85.5 amoksisilin/klavulanik asit, %53.3 seftazidim, %26.6 nitrofurantoin, %56.6 sefiksim, %37.7 gentamisin, %53.3 sefotaksim, %32.2 sefoksitin, %55.5 sefuroksim, %44.4 piperasilin/tazobaktam, %93.3 ampisilin, %37.7 seftriakson, %48.8 tobramisin, %28.8 fosfomisin, %61.1 siprofloksasin, %64.4 levofloksasin, %58.8 sülfametoksazol/trimetoprim, %90 ampisilin/sulbaktam, %24.4 amikasin, %16.6 meropenem, %15.5 ertepenem ve %16.6 imipeneme karşı dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 2 ve Şekil 8).

Tablo 2. İzolatların antibiyotik direnç oranları

Antibiyogram Adı	N (İzolat sayısı)	Toplam (R)
FEB	47	%52.2
AMC	77	%85.5
CAZ	48	%53.3
F	24	%26.6
CFM	51	%56.6
CN	34	%37.7
CTX	48	%53.3
FOX	29	%32.2
CXM	50	%55.5
TZP	40	%44.4
AM	84	%93.3
CRO	34	%37.7
TOB	44	%48.8
FF	25	%28.8
CIP	55	%61.1

Tablo 2. (Devamı)

Antibiyoqram Adı	N (İzolat sayısı)	Toplam (R)
LEV	58	%64.4
SXT	53	%58.8
SAM	81	%90
AK	22	%24.4
MEM	15	%16.6
ETP	14	%15.5
IPM	15	%16.6



Şekil 8. 90 suşa ait antibiyotik direnç oranları

FEB: Sefepim, AMC: Amoksisilin-Klavulonik Asit, CAZ: Seftazidim, F100: Nitrofurantoin, CFM: Sefiksim, CN: Gentamisin, CTX : Sefotaksim, CXM: Sefiroksim, TZP: Piperasilin-tazobaktam, AM: Ampisilin, CRO: Seftriakson, TOB: Tobramisin, FF-200 : Fosfomisin, CİP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, SAM: Ampisilin/ sulbaktam, AK: Amikasin, MEM: Meropenem, ETP: Ertapenem, IMP: İmipenem.

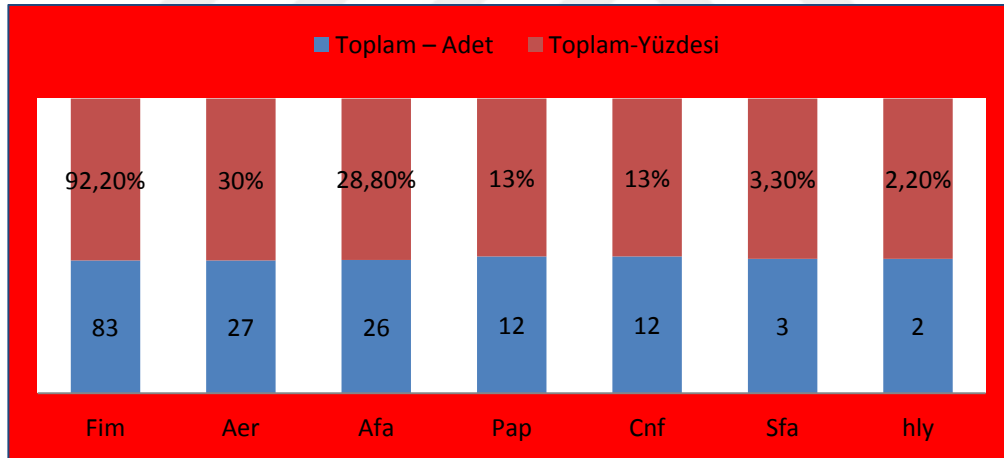
3.3. Virülans Faktör Genlerinin Belirlenmesi

90 *E.coli*'de virülans faktör genlerinin (*sfa*, *pap*, *hly*, *cnf*, *aer*, *afa* ve *fim*) varlığı araştırıldı (Şekil 9). Elde edilen sonuçlara göre toplam 86 suшта virülans faktör genlerinin varlığı gözlemlendi. En yüksek oranda *fim* (%92.2) virülans faktör geni suşlarda tespit edildi. %30 *Aer*, %28.8 *Afa*, %13 *pap*, %13 *cnf*, %3.3 *sfa*, %2.2 *hly* virülans faktör genleri suşlar arasında görüldü (Şekil 10). Ayrıca 90 izolatta 13 farklı virülans faktörü gen paterni belirlendi (Tablo 3). 2 tekli, 5 üçlü, 4 dördü ve 2 beşli gen paterni gözlemlendi (*afa*, *fim*,

pap+afa+fim, aer+pap+fim, afa+aer+fim, sfa+cnf+fim, cnf+aer+fim, afa+aer+pap+fim, pap+sfa+cnf+fim, cnf+aer+afa+fim, cnf+afa+hly+fim, afa+aer+cnf+pap+fim, pap+sfa+cnf+aer+fim).



Şekil 9. Virülans faktör genlerinin marker ile yürütülmesi



Şekil 10. İzolatlar arasında virülans faktör genlerinin varlığı

Tablo 3. Virülans faktör gen paterni

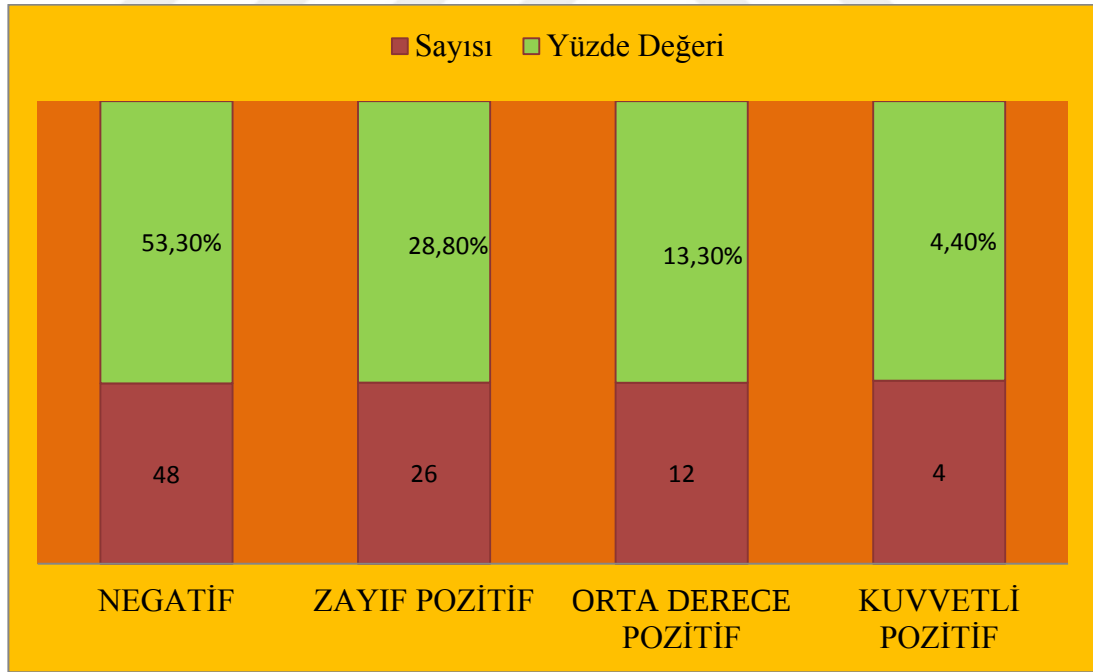
Patern	N
Afa	2
Fim	31
Afa+pap+fim	4
Aer+pap+fim	3
Afa+aer+fim	2
Sfa+cnf+fim	1
Cnf+aer+fim	1
Afa+aer+pap+fim	1
Pap+sfa+cnf+fim	1

Tablo 3. (Devamı)

Cnf+aer+afa+fim	1
Cnf+afa+hly+fim	2
Afa+aer+cnf+pap+fim	2
Pap+sfa+cnf+aer+fim	1

3.4. Biyofilm Oluşumunun Kantitatif Olarak Belirlenmesi

90 klinik *E.coli* izolatının biyofilm oluşturma yetenekleri değerlendirildi ve 42 suşun biyofilm oluşturduğu, 48 suşun ise oluşturmadığı tespit edildi. Biyofilm oluşturan suşların 26'sı (%28.8) zayıf, 12'si (%13.3) orta ve 4'ü (%4.4) güçlü biyofilm oluşturma kapasitelerinin olduğu görüldü (Şekil 11). Ayrıca zayıf biyofilm oluşturan suşların *afa*, *aer*, *cnf*, *afa+pap*, orta derecede biyofilm oluşturan suşlar *afa*, *aer* ve *cnf*, güçlü biyofilm oluşturan suşlar *afa*, *aer+pap*, *pap+sfa+cnf* virülans faktörü genlerini taşıdığı bulunmuştur. Tüm suşların virülans faktör genleri ve biyofilm oluşturma özellikleri Tablo 4' de verilmiştir.



Şekil 11. İzolatların biyofilm oluşturma kapasiteleri

Tablo 4. Suşların virülans faktör genleri ve biyofilm oluşturma özellikleri

suş numara	pap	sfa	afa	hly	aer	cnf	fim	Biyofilm Oluşturma Kabiliyeti
1							+	Negatif
2							+	Zayıf Pozitif
3							+	Orta Derece Pozitif
4							+	Kuvvetli Pozitif
5							+	Negatif
6			+				+	Negatif
7			+				+	Negatif
8	+		+				+	Negatif
9	+		+				+	Zayıf Pozitif
10	+				+		+	Kuvvetli Pozitif
11	+				+		+	Negatif
12							+	Negatif
13					+		+	Negatif
14	+		+				+	Negatif
15							+	Negatif
16	+		+		+		+	Zayıf Pozitif
17	+				+		+	Negatif
18					+		+	Orta Derece Pozitif
19							+	Zayıf Pozitif
20					+		+	Zayıf Pozitif
21					+		+	Negatif
22			+		+		+	Negatif
23					+		+	Zayıf Pozitif
24					+		+	Negatif
25					+		+	Zayıf Pozitif
26					+		+	Negatif
27					+		+	Zayıf Pozitif
28					+		+	Negatif
29			+				+	Kuvvetli Pozitif
30			++				+	Negatif
31			+				+	Negatif
32	+		+				+	Orta Derece Pozitif
33			+					Zayıf Pozitif
34			+				+	Negatif
35			+				+	Zayıf Pozitif
36			+				+	Negatif
37			+					Negatif
38			+				+	Orta Derece Pozitif
39			+					Negatif
40								Negatif
41								Negatif
42							+	Negatif
43	+		+		+	+	+	Zayıf Pozitif

Tablo 4. (Devamı)

suş numara	pap	sfa	afa	hly	aer	cnf	fim	Biyofilm Oluşturma Kabiliyeti
44	+		+		+	+	+	Negatif
45							+	Negatif
46	+	+			+	+	+	Negatif
47					+		+	Negatif
48							+	Zayıf Pozitif
49		+				+	+	Negatif
50	+	+				+	+	Negatif
51							+	Kuvvetli Pozitif
52							+	Orta Derece Pozitif
53						+	+	Orta Derece Pozitif
54						+	+	Orta Derece Pozitif
55							+	Negatif
56						+	+	Zayıf Pozitif
57							+	Zayıf Pozitif
58							+	Orta Derece Pozitif
59							+	Zayıf Pozitif
60							+	Orta Derece Pozitif
61								Negatif
62							+	Zayıf Pozitif
63							+	Zayıf Pozitif
64							+	Zayıf Pozitif
65					+	+	+	Orta Derece Pozitif
66						+	+	Negatif
67			+		+	+	+	Zayıf Pozitif
68					+		+	Negatif
69								Zayıf Pozitif
70							+	Negatif
71							+	Negatif
72							+	Negatif
73			+		+		+	Negatif
74			+				+	Negatif
75			+				+	Orta Derece Pozitif
76							+	Negatif
77					+		+	Zayıf Pozitif
78							+	Zayıf Pozitif
79							+	Negatif
80							+	Negatif
81							+	Negatif
82			+	+		+	+	Negatif
83			+	+		+	+	Negatif
84							+	Negatif
85					+		+	Zayıf Pozitif
86							+	Zayıf Pozitif
87							+	Negatif

Tablo 4. (Devamı)

suş numara	pap	sfa	afa	hly	aer	cnf	fim	Biyofilm Oluşturma Kabiliyeti
88					+		+	Orta Derece Pozitif
89					+		+	Zayıf Pozitif
90							+	Zayıf Pozitif

4. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu, her yaştan insanda en sık görülen toplum kökenli ve hastane enfeksiyon hastalıklarından biridir. Çin'deki (<http://www.chinets.com/>) CHINET bakteriyel ilaç direnci izlemesine göre, idrardan izole edilen patojenler, solunum yolundan izole edilenlerden sadece ikinci sıradadır. Üropatojenik *E. coli*, İYE'nin başlıca etiyolojik faktörüdür (Kot, 2019). Çalışmalar, kadınların %40' ının ve erkeklerin %12' sinin yaşamları boyunca en az bir semptomatik İYE atağı yaşayacağını göstermektedir; ek olarak, etkilenen kadınların %27-48'i yaşamlarında tekrarlayan İYE'lerle karşılaşacağı bildirilmiştir (Zangane vd., 2021). İstatistiklere göre, dünya çapında her yıl 150 milyon insan İYE'ye sahip ve bu da doğrudan 4 milyar lirayı aşan sağlık harcamalarına yol açmaktadır. UPEC, insan gastrointestinal sistemini kolonize eder, uygun koşullar altında ürinogenital sistemi enfekte edebilir ve kolonize edebilir. UPEC'in virülans faktörleri ve konakla ilgili özellikleri, İYE'nin oluşumunu teşvik eder (Abd vd., 2018).

İdrar yolu enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde yaygındır. UPEC, toplum kökenli enfeksiyonların çoğuna neden olur. Virülans genlerinin varlığı, UPEC ve diğer patotipleri patojenik olmayan *E. coli*'den ayırır (Oelschlaeger vd., 2002). Bir suşta bulunan virülans genlerinin repertuarı, örneğin sistit veya piyelonefrit gibi hastalığın tipini ve ciddiyetini yönetir. Ayrıca yatay gen transferi, bakteri popülasyonları arasında virülans genlerinin yayılmasını kolaylaştırabilir (Oelschlaeger vd., 2002).

Biyofilm gelişiminin karmaşık süreci, birden fazla gen ve düzenleyici sistemi içerir. Biyofilm oluşumunun gerçekleşmesi için *fimB*, *fimE* fimbrial genleri ve kıvrımlı düzenek bileşeni *csgE* gereklidir. Ancak bu adezyon genlerinin yanı sıra transkripsiyon ve motilitede görev alan genler de gelişimin ilk 12 saati boyunca daha önemli bir rol oynar (Holden vd., 2021). Biyofilm üretimi ile filogenetik gruplar arasındaki bağlantıyı inceleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Filogrup B2 ve D ile bağlantılı en yaygın özellikler, artan biyofilm oluşumu, çoklu ilaç direnci ve büyük oranda saçaklı, demir emilimi ve toksin genleridir (Javed vd., 2021; Ochoa vd., 2016).

2019 yılında yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının çoğunluğunun β -laktam β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, kinolonlar ve sefalosporinlere direnç gösterdiği, fosfomisin, imipenem ve meropenem direncinin ise düşük olduğu görülmüştür (Düzgün vd., 2019). 2020 yılında yapılan farklı bir çalışmada ise

E. coli izolatları arasında en yüksek direncin seftriakson ve sefuroksimaksetil antibiyotiklere karşı olduğu tespit edilmiştir (Akyıldız vd., 2020). Türkiye'de 2023 yılında yapılan bir çalışmada *E. coli* izolatlarının kinolonlar, sefalosporinler, aminoglikozidler, karbapenemler ve penisilinler dahil olmak üzere antibiyotiklere karşı önemli ölçüde dirençli olduğu bulunmuştur (Özad Düzgün ve Yüksel, 2023). İran'da yapılan bir araştırmada izole edilen üropatojenik *E. coli* suşlarının çoğunlukla sefepim ve sefhalotine dirençli olduğu belirlenmiştir. Ancak suşların imipeneme duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Raeispour ve Ranjbar, 2018). Shenagari ve İran'ın kuzeyinden meslektaşları, UPEC izolatlarının %45.3 norfoxasin'e, %48.9'unun ofoxasin'e, %50.2 siprofloksine ve %61.9 nalidiksik aside dirençli olduğunu bildirmiştir (Shenagari vd., 2018; Rastegar vd., 2023).

Kinolonlar ve fluorokinolonlar komplike İYE'nin ampirik tedavisi için kullanıldığından, bu antibiyotiklere karşı direnç oluşması idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır (Poursina vd., 2018; Rastegar vd., 2023).

Ponnusamy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada biyofilm üreten *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranları kloramfenikol ve amoksisilin (amoksisilin ve klavulanik asit) için %100, gentamisin ve sefotaksim için %86, seftazidim için %84, kotrimoksazol ve piperasilin/tazobaktam için %83, tetrasiklin için %75 ve amikasin için %70 olarak belirlemişlerdir (Ponnusamy vd., 2012; Zhao vd., 2020). Çalışmalarında, biyofilm üreten üropatojenik *E. coli* izolatları arasında hastane ortamlarında MDR'lerin (üç veya daha fazla antibiyotik sınıfında en az bir ajana direnç kazanmış bakteri suşları) yayılmasından kaynaklandığını vurgulamışlardır (Ponnusamy vd., 2012; Zhao vd., 2020).

Yapılan bir çalışmada, biyofilm üretimine tabi tutulan 200 *E. coli* izolatının çoğunluğu 125'i (%62.5) Kongo Kırmızı Agar'da (CRA) biyofilm oluşturdıklarını göstermişlerdir. (Subramanian vd., 2012; Katongole vd., 2020). Aynı çalışmada planktonik durumdaki tüm UPEC izolatları üzerinde antibiyotik duyarlılık paterni uygulanmış ve biyofilm oluşturan izolatlar ampisilin ve ktrimoksazole (%93) karşı maksimum direnç gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu oranları sırasıyla gentamisin (%87), sefuroksim (%84) ve nalidiksik asit (%79) izlemiştir (Reisner vd., 2006; Ponnusamy vd., 2012). Bu tez çalışmasında 90 *E.coli* izolatının %93.3 ampisilin, %90 ampisilin/sulbaktam, ve %85.5 amoksisilin/klavulanik asit, ve en az ise %15.5 ertapenem, %16.6 meropenem, ve %16.6 imipenem dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Birçoğu biyofilm oluşumuyla da bağlantılı olan çok sayıda virülans faktörü, UPEC'in mesaneyi kolonize etme ve antibiyotik tedavisine dayanma kapasitesinden sorumludur

(Anderson vd., 2003; Eberly vd., 2017). *PapC*, kıvrıcık lifler, Tip 1 fimbrialar, P fimbrialar, S fimbrialar, F1C fimbrialar, fimbrialar ve afimbria adezinleri adezyon faktörlerinin birkaç örneğidir (Rahdar vd., 2015; Kadry vd., 2020). Bu yapışma faktörleri, UPEC'in üriner sistemde kolonize olmasına, konakçının bağışıklık tepkisinden kaçmasına ve konakçı hücre ve dokulara yapışıp sızmasına olanak tanır (Schüroff vd., 2022; Wojciuk vd., 2022). Klinik *E. coli* suşalarında virülans faktör genlerinin varlığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Türkiye'de 2019 yılında idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* izolatları üzerinde yapılan çalışmada en yaygın virülans faktör geninin *fim* olduğu belirlenmiştir (Düzgün vd., 2019). Aynı çalışmada suşlar arasında *sfa* ve *pap* virülans genlerine rastlanmamıştır. Ek olarak, çalışmada 90 *E. coli* izolatında 11 farklı virülans gen paterni belirlenmiştir.

Türkiye'de yapılan farklı bir araştırmada, *aer*'in en sık görülen virülans geni olduğu görülmüştür; suşlarda *sfa* ve *pap* genlerinin de varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca suşlar on farklı virülans gen paterni sergilemiştir (Akyıldız vd., 2020).

Türkiye'de 2023 yılında klinik *E. coli* izolatları üzerinde yapılan çalışmada en sık tespit edilen gen *aer* olmuştur. Ek olarak, çalışmada suşlar arasında 34 farklı virülans gen paterni bulunmuştur (Özad Düzgün ve Yüksel, 2023). Üropatojenik *E. coli* ile ilgili 2018 yılında yapılan çalışmada da benzer şekilde izolatlar arasında en yaygın virülans faktör geni *aer*, ikinci en yaygın virülans faktör geni ise *fim* geni olmuştur (Raeispour ve Ranjbar, 2018). Brezilya'da yapılan bir araştırmaya göre, *E. coli* izolatlarının sırasıyla %96'sında hemolizin virülans faktörleri mevcuttu ve izolatların sırasıyla %32,0'ında fimbriyal yapışkan sistemleri kodlayan genler taşıdığı belirlenmiştir (Santo vd., 2006). Romanya'da yapılan bir çalışmada izolatlar arasında en yaygın virülans faktörü geninin *fim* geni olduğu görülmüştür (Usein vd., 2001). Çalışmamızda toplam 86 suşta virülans faktör genlerinin varlığı gözlemlenmiştir. En yüksek oranda *fim* (%92,2) virülans faktör geni suşlarda tespit edilmiştir. *Afa*, *pap*, *cnf*, *sfa*, *hly* sırasıyla %30, %13, %13, %3,3, %2,2 oranında görülmüştür. Tip 1 fimbriaların yüksek seviyeleri izole edilen suşların patojenitesi ile ilişkili olabilir, çünkü tip 1 fimbrialar (*fimH*) idrar yollarının kolonizasyonunda çok önemli bir rol oynar. Fimbrial genlerin yüksek ekspresyonunun gözlenmesi, mikrobiyal biyofilm oluşumunda önemli bir mekanizma olarak işaret edebilir. Çalışmamızda yüksek fimbrial gen ekspresyonu, mikroorganizmaların çevresel koşullara uyum sağlama ve konakçı hücrelerle etkileşimde bulunma kabiliyetlerini güçlendirebileceklerini öne sürmektedir.

Tiba ve arkadaşlarının 2008 yılında Brezilya'da 162 UPEC izolatı üzerinde yaptıkları çalışmada *pap*, *afa* ve *sfa* genlerinin sıklığı sırasıyla %32.7, %27.8 ve %6.2 olarak

bildirilmiştir (Tiba vd., 2008; Nikzad vd., 2021). 2006 yılında Arısoy ve arkadaşları 161 UPEC izolatını inceleyerek *pap* ve *sfa* genlerinin sıklığını sırasıyla %22.98 ve %6.21 olarak saptamışlardır (Arısoy vd., 2006; Nikzad vd., 2021). Fathollahi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise çeşitli idrar yolu enfeksiyonu formlarından izole edilen *E. coli* üzerinde *pap* operon prevalansı bildirilmiştir (Fathollahi vd., 2009; Nikzad vd., 2021). Karimian ve arkadaşlarının İYE'den derlediği 123 *E. coli* izolatının %27'sinde *pap* geni, %14.6'sında *sfa* geni saptamıştır (Karimian vd., 2012). Mohajeri ve arkadaşlarının raporunda ise *pap* gen sıklığı %20.5, *sfa* geni sıklığı ise %21.5 olarak görülmüştür (Mohajeri vd., 2012; Nikzad vd., 2021.)

Biyofilm oluşumu, insan mukozasında enfeksiyon gelişiminde çok önemli bir adım olarak kabul edilir. Farklı yüzeylere yapışma yeteneği ve biyofilm oluşumu UPEC *E. coli* patojenitesinin önemli bir özelliği olarak kabul edilmiştir. Farklı yapışma faktörleri de dahil olmak üzere bakterinin yüzey virülans faktörleri, bakteriyel yapışmaya ve biyofilm büyümesine katkıda bulunabilir.

Tez çalışmasında ayrıca Gram-negatif bakterilerin biyofilm oluşturuıcı özelliklerinin virülansları için gerekli olması nedeniyle UPEC izolatlarının biyofilm oluşturma yetenekleri de araştırılmıştır. Sonuçlarımız 42 suşun biyofilm oluşturduğunu göstermektedir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada UPEC'lerin biyofilm oluşturma yeteneği araştırılmış ve izolatların %99'unun bu yeteneğe sahip olduğu bulunmuştur (Naziri vd., 2021). İdrar örneklerinden elde edilen 57 *E. coli* izolatından Shah ve ark. %50'sinin biyofilm oluşturabildiğini bulmuştur (Shah vd., 2020). Detho ve arkadaşları tarafından UPEC izolatlarının yarısından fazlasının in vitro biyofilm oluşturabildiğini göstermiştir (Detho vd., 2023). 126 UPEC izolatının dahil edildiği çalışmada izolatların %80,2'sinin biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlenmiş olup, biyofilm üreticilerinin sırasıyla %42,1, %16,7 ve %21,4'ünün zayıf, orta ve %21,4 oranında güçlü üreticiler olduğu gözlenmiştir (Rastegar vd., 2023).

Fattahi ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada biyofilm oluşturan izolatların oranın yüksek (%90) olduğu gözlenmiştir (Fattahi vd., 2015; Shah vd., 2019). Karam ve arkadaşları (2018) UPEC'de biyofilm oluşumunun kontrol suşlarına göre daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (Karam vd., 2018; Shah vd., 2019). Biyofilm, UPEC'in önemli virülans faktörlerinden biridir ve onları konakçı bağışıklığından ve kalıcı enfeksiyonlara neden olan antimikrobiyal ajanlardan korur (Shah vd., 2019). Farklı bir çalışmada, UPEC izolatlarının %99' unun in vitro biyofilm oluşturma yeteneği gösterdiğini

belirlemişlerdir ve izolatların %27'sinin orta ila güçlü biyofilm üreticileri olduğunu göstermişlerdir (Tabasi vd., 2015).

İran'da, yapılan bir çalışmada, *E. coli* izolatlarının %94'ünün in vitro biyofilm oluşumu için pozitif olduğu düşünülmüştür. Genel olarak, izolatların sırasıyla %36, %48 ve %10'güçlü, orta ve zayıf biyofilm üreticileri olduğu belirlenmiştir (Zamani ve Salehzadeh, 2018; Naziri vd., 2021).

İran'ın Shahrekord kentinden yapılan başka bir çalışmada (Tajbakhsh vd., 2016), *E. coli* izolatlarının %61,53'ü biyofilm üreticisi olduğu tespit edilmiştir; izolatların sırasıyla %18.75'i güçlü, %25'i orta ve %56.25'i zayıf biyofilm oluşturma kapasitelerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasında 90 klinik *E.coli* izolatının biyofilm oluşturma yetenekleri değerlendirildi ve 42 suşun biyofilm oluşturduğu, 48 suşun ise oluşturmadığı görüldü. Biyofilm oluşturan suşların 26'sı (%28.8) zayıf, 12'si (%13.3) orta ve 4'ü (%4.4) güçlü biyofilm oluşturma kapasitesine sahip oldukları belirlendi. Patogenezi ve biyofilm oluşumu ile ilişkili faktörleri anlamak, yeni tedavilerin geliştirilmesinin anahtarıdır (Römling ve Balsalobre ,2012; Katongole vd., 2020).

5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak, çalışmada hastaneden izole edilen UPEC'ler antibiyotiklere karşı oldukça dirençli olduğu görüldü; virülans faktörü genlerini barındıran çok sayıda suş ve bunlar arasında biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olanlar dikkat çekmektedir. UPEC'lerin yüksek antibiyotik direnci ve enfeksiyonun kolay tekrarlama oranı nedeniyle İYE için tedavi seçenekleri sınırlıdır (Chen vd., 2003). Bu nedenle enfeksiyonlara yönelik daha etkili tedavilerin geliştirilmesine, *E. coli*'de biyofilm oluşumunun incelenmesiyle yardımcı olunabilir. Ayrıca antibiyotik duyarlılık paternlerinin, biyofilm oluşumunun ve virülans faktör genlerinin varlığının belirlenmesi, uygun antibiyotik tedavisinin seçiminde faydalı olabilir (Karigoudar vd., 2019)

Öneriler arasında virülans faktörü genleri arasındaki spesifik etkileşimleri ortaya çıkarmaya yönelik daha fazla araştırma yapılmasının yanı sıra biyofilm oluşumunu bozacak potansiyel terapötik hedeflerin araştırılması da yer almaktadır. Bu mekanizmaları engellemek için stratejiler geliştirmek, UPEC ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açabilir.

KAYNAKÇA

- Abd, El., Ghany, M., Sharaf, H., Al-Agamy, MH., Shibl, A., Hill-Cawthorne, GA. ve Hong, P.Y. (2018). Genomic characterization of NDM-1 and 5, and OXA-181 carbapenemases in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Riyadh, Saudi Arabia. *Plos One*, 13:e0201613.
- Agarwal, J., Srivastava, S. ve Singh, M. (2012). Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 30(2):141.
- Ak, O., Batirel, A., Ozer, S. ve Çolakoğlu, S. (2011). Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: *a prospective cohort study*. *Med Sci Monit*, 17(5):PH29-34.
- Akyıldız, E., Saral, A., Köse, T. ve Özad Düzgün, A. (2020). Investigation of virulence factor genes and extended Spectrum Beta lactamases in Clinical *E.coli* isolates. *Güfbed/Gustij*, 10(1):122–127. <https://doi.org/10.17714/gumusfenbil.571958>.
- Anderson, G.G., Palermo, J.J., Schilling, J.D., Roth, R., Heuser, J. ve Hultgren, S.J. (2003). Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*, 301, 105–107.
- Annous, BA., Fratomico, PM. ve Smith, J.L. (2009). Quorum sensing in biofilms: why do bacteria behave this way? *J Food Science*, 74, 24-37 <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.01022.x>
- Arciola, CR., Campoccia, D., Gamberini, S., Donati, ME., Pirini, V., Visai, L.,... Montanaro, L. (2005). Antibiotic resistance in exopolysaccharide-forming *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates from orthopedic implant infections. *Biomaterials*, 26(33):6530–6535. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.04.031>.
- Arisoy, M., Aysev, D., Ekim, M., Ozel ,D., Köse, SK., Ozsoy, ED. ve Akar, N. (2006). Detection of virulence factors of *Escherichia coli* from children by multiplex polymerase chain reaction. *Int. J. Clin. Pract*, 60:170- 173.
- Behzadi, P. ve Behzadi, E. (2007). *Environmental Microbiology*. 1st ed. Tehran: Niktab.
- Bergsten, G., Wullt, B. ve Svanborg, C. (2005). *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract,” *International Journal of Medical Microbiology*, 295, 487–502.

- Bien, J., Sokolova, O. ve Bozko, P. (2012). Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *International Journal of Nephrology*, e681473, 1-9.
- Billips, BK., Forrestal, SG., Rycyk, MT., Johnson, JR., Klumpp, DJ. ve Schaeffer, AJ. (2007). Modulation of host innate immune response in the bladder by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 75(11):5353-5360.
- Bower, JM., Eto, DS. ve Mulvey, MA. (2005). Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic*, 6(1):18-31
- Brackman, G., Cos, P., Maes, L., Nelis, HJ. ve Coenye, T. (2011). Quorum sensing inhibitors increase the sensitivity of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 55(6):2655–2661. <https://doi.org/10.1128/AAC.00045-11>.
- Chen, M., Jahnukainen, T., Bao, W., Daré, E., Ceccatelli, S. ve Celsi, G. (2003). Uropathogenic *Escherichia coli* toxins induce caspase-independent apoptosis in renal proximal tubular cells via ERK signaling. *American Journal of Nephrology*, 23(3):140-151.
- Cirl, C., Wieser, A., Yadav, M., Duerr, S., Schubert, S., Fischer, H.,...Miethke, T. (2008). Subversion of toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. *Nature Medicine*, 14(4):399.
- Crump, JA. ve Heyderman, R.S. (2015). A Perspective on Invasive Salmonella Disease in Africa. *Clin Infect Dis*, 61 Annex 4 (Supplement 4):S235-40.
- Çimen, M. ve Düzgün Özad, A. (2021). Antibiotic induced biofilm formation of novel multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ST2121 clone. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 68 (2): 80–86. <https://doi.org/10.1556/030.2020.01240>.
- Das, M., Hart-Van Tassell, A., Urvil, P.T., Lea, S., Pettigrew, D. ve Anderson, K.L. (2005). The hydrophilic domain II *Escherichia coli* Dr fimbriae facilitates cell invasion. *Infection and Immunity*, 73:6119-6126.
- Detho, H., Bano, S., Tunio, S.A., Abbasi, S.M. ve Ahmed, M. (2023). Biofilm formation and antibiotic resistance in uropathogenic *Escherichia coli*: The quest for effective treatment of urinary tract infections. *Pure Appl. Biol*, 13:38-46. <http://dx.doi.org/10.19045/bspab.2024.130004>.

- Düzgün, A.Ö., Okumuş, F., Saral, A., Çiçek, A.Ç. ve Cinemre, S. (2019). Determination of antibiotic resistance genes and virulence factors in *Escherichia coli* isolated from Turkish patients with urinary tract infection. *Rev Soc Bras Med Trop*, 52:e20180499. [https://doi.org/ 10.1590/0037-8682-0499-2018](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0499-2018).
- Eberly, A.R., Floyd, K.A., Beebout, C.J., Colling, S.J., Fitzgerald, M.J., Stratton, C.W. ve Schmitz, J.E. (2017). Hadjifrangiskou, M. Biofilm Formation by Uropathogenic *Escherichia coli* Is Favored under Oxygen Conditions That Mimic the Bladder Environment. *Int J Mol Sci*, 18, 2077. <https://doi.org/10.3390/ijms18102077>
- Emödy, L., Kerényi, M. ve Nagy, G. (2003). Uropathogenic virulence factors of *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22:S29-S33. DOI: 10.1016/S0924-8579(03)00236-X
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2022
- European Association of Urology. *Urological infections. No Region*, EAU; 2020.
- Fathollahi, S., Mashouf, R.Y., Goodazi, M.T. ve Hajilooe, M. (2009). Typing of the uropathogenic *E.coli* strains using O-serotyping and detection of pap adhesion-encoding operon by a polymerase chain reaction. *Arch Clin Infect Dis*, 2009;4(2): 77-81.
- Fattahi, S., Kafil, H.S., Nahai, M.R., Asgharzadeh, M., Nori, R. ve Aghazadeh, M. (2015). Relationship of biofilm formation and different virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Northwest Iran. *GMS Hyg Infect Control*. 13;10:Doc11. doi: 10.3205/dgkh000254.
- Féria, C.P., Correia, J.D., Gonçalves, J. ve Machado, J. (2002). Detection of virulence factors in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from humans, dogs and cats in Portugal. In: *Genes and Proteins Underlying Microbial Urinary Tract Virulence*, 485, 305-308.
- Flemming, H.C. ve Wingender, J. (2010). Biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*, 8,623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>.
- Foxman, B., Barlow, R., D'Arcy, H., Gillespie, B., ve Sobel, J.D. (2000). Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Annals of Epidemiology*, 10,509-515.
- Garcia, M. I., Gounon, P., Courcoux, P., Labigne, A. ve Le Bouguenec, C. (1996). The afimbrial adhesive sheath encoded by the 'afa-3 gene cluster of pathogenic

- Escherichia coli is composed of two adhesins. *Molecular Microbiology*, 19, 683–693.
- Gram, L., Bagge-Ravn, D., Ng, Y.Y., Gymoese, P. ve Vogel, B.F. (2007). Effect of food contamination matrix on cleaning and disinfection efficiency on surface-attached *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 18,1165–1171.
- Guerra, L., Cortes-Bratti, X., Guidi, R. ve Frisan, T. (2011). The biology of the cytolethal distending toxins. *Toxins*, 3,172-190.
- Guyer, D.M., Henderson, I.R., Nataro, J.P. ve Mobley, H.L. (2000). Identification of sat, an autotransporter toxin produced by uropathogenic *Escherichia coli*. *Molecular Microbiology*, 38,53-66.
- Guyer, D.M., Radulovic, S., Jones, F.E. ve Mobley, H.L.T. (2002). The secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infection and Immunity*, 70,4539-4546.
- Hagan, E.C. ve Mobley, H.L.T.(2008). Haem acquisition is facilitated by a novel receptor Hma and required by uropathogenic *Escherichia coli* for kidney infection. *Molecular Microbiology*, 71,79-91.
- Hamadi, F., Latrache, H., Mabrouki, M., Elghmari, A., Outzourhit, A., Ellouali, M. ve Chtaini, A. (2005). Effect of pH on the distribution and adhesion of *Staphylococcus aureus* to glass . *J Adhes Sci Technol*, 19,173–85.
- Hamelin, K., Bruant, G., El-Shaarawi, A., Hill, S., Edge, T.A., Bekal, S.,... Brousseau, R. (2006). A virulence and antimicrobial resistance DNA microarray detects a high frequency of virulence genes in *Escherichia coli* isolates from Great Lakes recreational waters. *Appl Environ Microbiol*, 72,4200–4206.
- Henderson, J.P., Crowley, J.R., Pinkner, J.S., Walker, J.N., Tsukayama, P. ve Stamm, W.E. (2009). Quantitative metabolomics reveals an epigenetic blueprint for iron acquisition in uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathogens*, 5(2):e1000305.
- Holden, E.R., Yasir, M., Turner, A.K., Wain, J., Charles, I.G. ve Webber, M.A. (2021). Massively parallel transposon mutagenesis identifies temporally essential genes for biofilm formation in *Escherichia coli*. *Microb Genom*, 7:000673. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000673>.
- Hormozi, S.F., Vasei, N., Aminianfar, M., Darvishi, M. ve Saeedi, A.A. (2018). Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. *Eur J Transl Myol*, 28(3):7594.

- Huang, D.B., Nataro, J.P., DuPont, H.L., Kamat, P.P., Mhatre, A.D., Okhuysen, P.C. ve Chiang, T. (2006). Enteroaggregative *Escherichia coli* is a cause of acute diarrheal disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 43,556-63.
- Hull, R., Rudy, D., Donovan, W., Svanborg, C., Wieser, I., Stewart, C. ve Darouiche, R. (2000). Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *Journal of Urology*, vol. 163,872–877.
- Jahandeh, N., Ranjbar, R., Behzadi, P. ve Behzadi, E. (2015). Uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes: Invaluable approaches for designing DNA microarray probes. *Central European Journal of Urology*, 68(4):452.
- Javed, S., Mirani, Z.A. ve Pirzada, Z.A. (2021). Phylogenetic Group B2 Expressed Significant Biofilm Formation among Drug Resistant Uropathogenic *Escherichia coli*. *Libyan J. Med*, 16(1):1845444.
- Johnson, J.R. (2003). Microbial virulence determinants and pathogenesis of urinary tract infection. *Infectious Diseases Clinics*, 17,261-278.
- Kadry, A.A., Al-Kashef, N.M. ve El-Ganiny, A.M. (2020). Distribution of genes encoding adhesins and biofilm formation capacity among Uropathogenic *Escherichia coli* isolates in relation to the antimicrobial resistance. *Afr. Health Sci*, 20,238.
- Kaper, JB., Nataro, JP. ve Mobley, HL. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2,123-40.
- Karam, M.R.A., Habibi, M. ve Bouzari, S. (2018). Relationships between virulence factors and antimicrobial resistance among *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections and commensal isolates. *Osong Public Health Res Perspect*, 9,217-224.
- Karch, H. ve Bielaszewska, M. (2001). Sorbitol-fermenting Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H(-) strains: epidemiology, phenotypic and molecular characteristics and microbiological diagnosis. *J Clin Microbiol*, 39,2043-9.
- Karigoudar, R.M., Karigoudar, M.H., Wavare, S.M.ve Mangalgi, S.S. (2019). Detection of biofilm among uropathogenic *Escherichia coli* and its correlation with antibiotic resistance pattern. *J Lab Physicians*, 11,17-22. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_98_18.
- Karimian, A., Momtaz, H. ve Madani, M. (2012). Detection of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in patients with urinary tract infections in Iran. *African Journal of Microbiology Research*. 6, 6811-6816.

- Katongole, P., Nalubega, F., Florence, N.C., Asiimwe, B. ve Andia, I. (2020). Biofilm formation, antimicrobial susceptibility and virulence genes of Uropathogenic *Escherichia coli* isolated from clinical isolates in Uganda. *BMC Infect Dis*, 20(1):453.
- Kaur, N., Agarwal, A., Grover, M. ve Singh, S. (2022). Uropathogenic *Escherichia coli*, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.102525>.
- Korhonen, T.K., Virkola, R. ve Holthöfer, H. (1986). Localization of binding sites of purified *Escherichia coli* P fimbriae in the human kidney. *Infection and Immunity*, 54,328-332.
- Kostakioti, M., Hadjifrangiskou, M. ve Hultgren, S.J. (2013). Bacterial biofilms: Development, distribution and treatment strategies at the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(4):a010306. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010306>.
- Kot, B. (2019). Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Polish Journal of Microbiology*, 68:403.
- Kotloff, K.L., Nataro, J.P., Blackwelder, W.C., Nasrin, D., Farag, T.H., Panchalingam, S.,... Saha, S. (2013). Burden and etiology of diarrheal disease in infants and young children in developing countries. (*Global Enteric Multicenter Study, GEMS*): a prospective, case-control study. *Lancet*, 382,209-22.
- Ladant, D., Alouf, J.E. ve Popoff, M.R. (2005). The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. *London: Academic Press*.
- Lai, X.H., Arencibia, I., Johansson, A., Wai, S.N., Oscarsson, J., Kalfas, S.,...Uhlen, B.E. (2000). Cytocidal and apoptotic effects of the ClyA protein from *Escherichia coli* on primary and cultured monocytes and macrophages. *Infect Immun*. 68,4363-7.
- Lane, M.C., Alteri, C.J., Smith, S.N. ve Mobley, H.L. (2007). Expression of flagella is coincident with uropathogenic *Escherichia coli* ascension to the upper urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104,16669-16674.
- Lee, Y.C., Hsiao, C.Y., Hung, M.C., Hung, S.C., Wang, H.P., Huang, Y.J. ve Wang, J.T. (2016). Bacteremic Urinary Tract Infection Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Severe at Presentation Associated with Sepsis: *Effect of Empirical Treatment*. *Medicine (Baltimore)*, 95 (20):e3694.
- Lemon, K.P., Earl, A.M., Vlamakis, H.C., Aguilar, C. ve Kolter, R. (2008). Biofilm Development with an Emphasis on *Bacillus subtilis*. In: Romeo T (eds) *Bacterial*

- biofilms. *Current issues in microbiology and immunology, Curr Top Microbiol Immunol.* 322, 1–16.
- Licitra, G., Ogier, J.C., Parayre, S., Pediliggieri, C., Carnemolla, T.M., Valentin, H. ve Madec, M.N. (2007). Variability of bacterial biofilms of "tina" wooden barrels used in the Ragusano cheese making process. *Appl Environ Microbiol*, 73,6980–6987. <https://doi.org/10.1128/AEM.00835-07>.
- Limoli, D.H. (2014). Investigating the host and microbial determinants of *Pseudomonas aeruginosa* mucoid conversion. The Ohio State University
- Maikranz, E., Spengler, C., Thewes, N., Thewes, A., Nolle, F., Jung, P. ve Bischoff, M. (2020) Different attachment mechanisms of *Staphylococcus aureus* to hydrophobic and hydrophilic surfaces. *Nanoscale*, 12,19267–19275.
- Maric, S. ve Vranes, J. (2007). Characteristics and importance of microbial biofilm formation. *Period Biol*, 109,115–121.
- Marrs, C.F., Zhang, L., Tallman, P., Manning, SD., Somsel, P. ve Raz, P. (2002). Variations in 10 putative uropathogenic virulence genes between urinary, fecal, and periurethral *Escherichia coli*. *Journal of Medical Microbiology*, 51,138-142.
- Marrs, C.F., Zhang, L. ve Foxman, B. (2005). *Escherichia coli*-mediated urinary tract infections: Are there different uropathogenic? *E. coli*(UPEC) pathotypes? *FEMS Microbiology Letters*, 252,183-190.
- Mobley, H.L., Donnenberg, M.S. ve Hagan, E.C.(2009). Uropathogenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus*, 3,1-27.
- Mohajeri, P., Gholamine ,B., Rezaei, M. ve Khamisabadi, Y. (2012). Frequency of Mupirocin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from nasal carriers in hospital patients in Kermanshah. *Jundishapur J Microbiol.* 5, 560-563.
- Mueller, M. ve Tainter, C.R. (2024). *Escherichia coli* Infection. [Updated 2023 Jul 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*, 2024 Jan.
- Mulvey, M.A. (2002). “Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology*, 4,257–271,
- Mylotte, J.M., Tayara, A. ve Goodnough, S. (2002). Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis*, 35,1484-90.
- Nadell, C.D., Xavier, J.B., Levin, S.A. ve Foster, K.R. (2008). Evolution of quorum sensing in bacterial biofilms. *PLoS Biol*, 6(1):e14.

- Nagy, G., Dobrindt, U., Emody, L., Karch, H. ve Hacker, J. (2001). Expression of hemin receptor molecule ChuA is influenced by RfaH in Uropathogenic *Escherichia coli* strain 536. *Infection and Immunity*, 69,1924-1928.
- Naziri, Z., Kilegolan, J.A., Moezzi, M.S. ve Derakhshandeh, A. (2021). Biofilm formation by uropathogenic *Escherichia coli*: a complicating factor for treatment and recurrence of urinary tract infections. *Journal of Hospital Infection* , 117, 9-16.
- Nikzad, M., Mirnejad, R. ve Babapour, E. (2021). Evaluation of Antibiotic Resistance and Biofilm Formation Ability Uropathogenic *E. coli* (UPEC) Isolated from Pregnant Women in Karaj. *Iran J Med Microbiol*, 15,195-211.
- Ng, L.S., Tan, T.Y., Yeow, S.C. (2010). A cost-effective method for the possible identification of Enterobacteriaceae in diagnostic microbiology laboratories. *Pathology*, 42,280-3.
- Ochoa, S.A., Cruz-Córdova, A., Luna-Pineda, V.M., Reyes-Grajeda, J.P., Cázares-Domínguez, V. ve Escalona, G. (2016). Multidrug and commonly drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli* Clinical strains: Phylogenetic groups that are broadly related to integrons maintain high genetic diversity. *Frontiers in Microbiology*, 7:2042.
- Ochoa, T.J. ve Contreras, C.A. (2011). Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in children. *Curr Opin Infect Dis*, 24,478-83.
- Oelschlaeger, T.A., Dobrindt, U. ve Hacker, J. (2002). Virulence factors of uropathogens. *Current Opinion in Urology*, 12,33-38.
- Oliveira, J. ve Reygaert, W.C. (2023). Gram-Negative Bacteria. In: StatPearls. StatPearls Publishing, *Treasure Island (FL)*, PMID, 30855801.
- Olson, P.D., Justice, S.S. ve Hunstad, D. (2015). *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd ed. London: Academic Press, 76,1373-1387.
- O'Toole, G.A. ve Kolter, R. (1998). Flagella and twitching motility are essential for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol*, 30,295–304. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01062.x>
- Otto, G., Magnusson, M., Svensson, M., Braconier, J. ve Svanborg, C. (2001). pap genotype and fimbrial expression of *P. Escherichia coli* causes bacteremic and non-bacteremic febrile urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*, 32,1523-1531.

- Otto, M. (2013). Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maturation and dissociation as critical determinants of pathogenicity. *Annu Rev Med*, 64,175–188. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042711-140023>.
- Özad Düzgün, A. ve Yüksel, G. (2023). Detection of virulence factor genes, antibiotic resistance genes and biofilm formation in clinical Gram-negative bacteria and first report from Türkiye of *K. oxytoca* carrying both blaOXA-23 and blaOXA-51 genes. *Biologia*, 78,2245–2251 <https://doi.org/10.1007/s11756-023-01355-0>
- Papenfort, K. ve Bassler, B.L. (2016). Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*, 14,576–588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>.
- Perry, J.D. (2017). Ten Years of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in the Era of Molecular Diagnostics. *Clin Microbiol Rev*, 30,449-479.
- Ponnusamy, P., Natarajan, V. ve Sevanan, M. (2012). *In vitro* biofilm formation by uropathogenic *Escherichia coli* and their antimicrobial susceptibility pattern. *Asian Pac J Trop Med*, 5,210–3.
- Poursina, F., Sepehrpour, S. ve Mobasherizadeh, S. (2018). Biofilm Formation in Nonmultidrug-resistant *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res*, 7,40.
- Raeispour, M. ve Reza, R. (2018). Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains *Antimicrob Resist Infect Control*, 7,118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>.
- Rahdar, M., Rashki, A., Miri, H.R. ve Ghalehnoo, M.R. (2015). Detection of pap, sfa, afa, foc, and fim adhesin-encoding operons in uropathogenic *Escherichia coli* isolates collected from patients with urinary tract infection. *Jundishapur J. Microbiol*, 8:e22647. <https://doi.org/10.5812/jjm.22647>
- Rastegar, E., Malekzadegan, Y., Khashei, R. ve Hadi, N. (2023). Quinolone resistance and biofilm formation capability of uropathogenic *Escherichia coli* isolates from an Iranian inpatients' population. *Mol Biol Rep*, 50,8073-8079. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08704-x>.
- Reigstad, C.S., Hultgren, S.J. ve Gordon, J.I. (2007). Functional genomic studies of uropathogenic *Escherichia coli* and host urothelial cells when intracellular

- bacterial communities are assembled. *Journal of Biological Chemistry*, 282,21259-2126.
- Reisner, A., Krogfelt, K.A., Klein, B.M., Zechner, E.L. ve Molin, S. (2006). In vitro biofilm formation of commensal and pathogenic *Escherichia coli* strains: impact of environmental and genetic factors. *J Bacteriol*, 188,3572-81.
- Rijavec, M., Müller-Premru, M., Zakotnik, B. ve Žgur-Bertok, D. (2008). Virulence factors and biofilm production among *Escherichia coli* strains causing bacteraemia of urinary tract origin. *J Med Microbiol*, 57,1329-1334. doi: 10.1099/jmm.0.2008/002543-0.
- Ristow, L.C. ve Welch, R.A. (2016). Hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli*: A cloak or a dagger? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 18,538-545.
- Römling, U. ve Balsalobre, C. (2012). Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies.
- Russo, T.A., Davidson, B.A., Genagon, S.A., Warholc, N.M., MacDonald, U. ve Pawlicki, P.D. (2005). *E. coli* virulence factor hemolysin induces neutrophil apoptosis and necrosis/lysis in vitro and Necrosis/lysis and lung injury in a rat pneumonia model. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 289,L207-L216.
- Salyers, A.A. ve Whitt, D.D. (2002). *Bacterial Pathogenesis: a 6. Molecular Approach*, ASM Press, Washington, DC, USA.
- Santo, E., Macedo, C. ve Marin, J.M. (2006). Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* from a university hospital in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 48,185-8. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652006000400002>.
- Schilcher, K. ve Horswill, A.R. (2020). Staphylococcal biofilm development: structure, regulation and treatment strategies. *Microbiol Mol Biol Rev*, 84,1–36. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19>.
- Schüroff, P.A., Abe, C.M., Silva, J.W., de Paula Coelho, C., Andrade, F.B., Hernandez, R.T.,...Elias, W.P. (2022). Role of aggregate-forming pilus (AFP) in adherence and colonization of both intestinal and urinary tracts. *Virulence*, 13,1423–1433. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2112818>.

- Servin, A.L. (2005). Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering Escherichia coli. *Clinical Microbiology Reviews*, 18, 264–292.
- Shah, T.A., Preethishree, P., Ashwin. ve Vidya, Pai. (2020). Bacterial Profile of Urinary Tract Infections: Evaluation of Biofilm Formation and Antibiotic Resistance Pattern of Uropathogenic Escherichia coli. *J Pure Appl Microbiol*, 14,2577-2584. [https://doi.org/ 10.22207/JPAM.14.4.33](https://doi.org/10.22207/JPAM.14.4.33).
- Shah, C., Baral, R., Bartaula, B. ve Shrestha, LB. (2019). Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiol*, 2;19(1):204.
- Sharma, S., Bhat, GK. ve Shenoy, S. (2007). Virulence factors and drug resistance in Escherichia coli isolated from extraintestinal infections. *Indian J. Med. Microbiol*, 25,369-373.
- Shenagari, M., Bakhtiari, M., Mojtahedi, A. ve Atrkar Roushan, Z. (2018). High frequency of mutations in gyrA gene associated with quinolones resistance in uropathogenic Escherichiacoli isolates from the north of Iran. *Iran J Basic Med Sci*. 21,1226-1231
- Sligl, W., Taylor, G. ve Brindley, PG. (2006). Five-year nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns and outcomes. *Int J Infect Dis*, 10,320-5.
- Snyder, J.A., Haugen, B.J., Buckles, E.L., Lockatell, C.V., Johnson, D.E., Donnenberg, M.S., Welch, R.A. ve Mobley, H.L. (2004). Transcriptome of uropathogenic Escherichia coli during urinary tract infection. *Infection and Immunity*,72,6373–6381.
- Soltani, S., Emamie, AD., Dastranj, M., Farahani, A., Davoodabadi, A. ve Mohajeri, P. (2018). Role of toxins of uropathogenic Escherichia coli in development of urinary tract infection. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 21(1):e.JPRI.39188.
- Sorwer Alam Parvez. (2018). Virulence Factors of Uropathogenic E. coli.
- Soto, SM. (2014). Importance of biofilms in urinary tract infections: new therapeutic approaches. *Advances in Biology*, 2014, 1- 13.
- Spurbeck, R.R. ve Mobley, HL. (2013). Uropathogenic Escherichia coli. Escherichia coli. 2nd ed. London: Academic Press, 275-304.
- Stoodley, P., Cargo, R., Rupp, C.J., Wilson, S. ve Klapper, I. (2002). Biofilm material properties related to shear-induced deformation and detachment phenomena. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 29,361–367. <https://doi.org/10.1038/sj.jim.7000282>.

- Subramanian, P., Shanmugam, N. ve Sivaraman, U. (2012). Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India. *Australas Med J*, 5,344-8.
- Sutherland, I.W. (2001). Biofilm matrix - a quiescent but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol*, 9,222–227.
- Tabasi, M., Karam, M.R.A. ve Habibi, M. (2016). Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from patients with acute cystitis, pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria. *J Clin Diagn Res*, 10,DC01-DC07.
- Tack, D.M., Ray, L., Griffin, P.M., Cieslak, P.R., Dunn, J., Rissman, T.,...Payne, D.C. (2020). Preliminary Incidence and Trends of Infections Related to Common Foodborne Pathogens - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 US Sites, 2016-2019. *MMWR Morb Mortal Weekly Representative*, 69,509-514.
- Tajbakhsh, E., Ahmadi, P., Abedpour-Dehkordi, E., Arbab-Soleimani, N. ve Khamesipour, F. (2016). Biofilm formation, antimicrobial susceptibility, serogroups and virulence genes of uropathogenic *E. coli* isolated from clinical samples in Iran. *Antimicrob Resist Infect Control*. Apr 1,5:11.
- Tiba, M.R., Yano, T. ve Leite Dda, S. (2008). Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 50,255–60. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652008000500001> .
- Tóth, I., Hérault, F., Beutin, L. ve Oswald, E. (2003). Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: Establishment of the existence of a new *cdt* variant (type IV). *Journal of Clinical Microbiology*, 41,4285-4291.
- Tribedi, P. ve Sil, AK. (2014). Cell surface hydrophobicity: effect of polyethylene succinate on *Pseudomonas* sp. An important component in the breakdown by. *AKS2. J Appl Microbiol*, 116,295–303. <https://doi.org/10.1111/jam.12375>.
- Uhlen, P., Laestadius, A. ve Jahnukainen, T. (2000). α -Haemolysin of uropathogenic *E. coli* induces Ca^{2+} oscillations in renal epithelial cells. *Nature*, 405,694-697.
- Ünal, T.E., Erginkaya, Z., Korukluoğlu, M. ve Konuray, G. (2019). Useful biofilm applications in the food and agriculture industry. In: Malik, A., Erginkaya, Z., Erten, H. (eds) *Health and safety aspects of food processing technologies*. Springer, Cham, 445–469. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24903-8_15 .

- Usein, C.R., Damian, M., Tatu-Chitoiu, D., Capusa, C., Fagaras, R. ve Tudorache, D. (2001). Prevalence of virulence genes in *Escherichia coli* strains isolated from Romanian adult urinary tract infection cases. *J Cell Mol Med*, 5,303–10. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00164.x>
- Vani, S. ve Kayeen Vadakkan. (2023). A narrative review on bacterial biofilm: its formation, clinical aspects and inhibition strategies. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*,9,1-16.
- Wenzler, E., Fraidenburg, DR., Scardina, T. ve Danziger, LH. (2016). Inhaled Antibiotics in Gram-Negative Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev*, 29,581-632.
- Wiles, TJ., Kulesus, RR., ve Mulvey, MA. (2008). Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*, 85(1):11-19.
- Wojciuk, B., Majewska, K., Grygorcewicz, B., Krukowska, Z., Kwiatkowska, E., Ciechanowski, K. ve Dołęgowska, B. (2022). The role of uropathogenic *Escherichia coli* adhesive molecules in inflammatory response-comparative study on immunocompetent hosts and kidney recipients. *PLoS ONE*, 17:e0268243.
- Wong, G.C.L. ve O'Toole, G.A. (2011). All together now: *integrating biofilm research across disciplines*. *MRS Taurus*, 36,339–342. <https://doi.org/10.1557/mrs.2011.64>
- Wullt, B., Bergsten, G., Samuelsson, M., Gebretsadik, N., Hull, R. ve Svanborg, C. (2001). Role of P fimbriae in human urinary tract colonization and induction of host response. *Journal of Infectious Diseases*, 183,43-46.
- Zamani H,A., Salehzadeh, M. (2018). Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*: association with adhesion factor genes. *Turk J Med Sci*, 48,162-167.
- Zanganeh Martin. F., Rezaatofghi, S.E., Roayaei Ardakani, M., Akhoond, M.R. ve Mahmoodi, F. (2021). Virulence characterization and clonal analysis of uropathogenic *Escherichia coli* metallo-beta-lactamase-producing isolates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 20(1):50.
- Zhao, F., Yang, H., Bi D., Khaledi, A. ve Qiao, M. (2020). A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections. *Microb Pathog*, 144,104196. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104196.

ÖZGEÇMİŞ

YAHYE MOHAMUD MUMIN İlk ve ortaöğretimini Mujama Okulu'nda 2013 yılında tamamladı. 07. 2017 yılında beledweyn mujama Okulu lisesinde lise eğitimini tamamladı. 15.09.2017 yılında Mogadishu Somali Üniversite Sağlık Bilimler Fakültesi Tıbbi Laboratuvar Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. Lisans eğitimini 2021 yılında tamamlayarak mezun oldu. 2022 yılında Gümüşhane Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

Katıldığı Kongreler;

Akar, Z., Mumin, Y.M. ve Özad Düzgün A. (2024). Investigation Of Antioxidant And Antibiofilm Activity Of *Citrus reticulat*. Eurasia 3rd International Scientific Research And Innovation Congress (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8918018)

Özad Düzgün, A. ve Mumin, Y.M. (2023). Study Of Virulence Factor Genes And Biofilm Formation Of Uropathogenic E. Coli. Ankara International Congress On Scientific Research-Ix (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8729804)

Özad Düzgün, A. ve Mumin, Y.M. (2023). Investigating Class 1 Integron In Multidrug Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates. 6th International Congress on Engineering Sciences and Multidisciplinary Approaches (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:8725892)