

## Kedi ve köpeklerde üropatojenik *Escherichia coli* infeksiyonları

Müjgan İZGÜR, Orkun BABACAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 19.07.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2010

**Özet:** Üriner sistem infeksiyonlarına neden olan *Escherichia coli* suşları üropatojenik *E. coli* (UPEC) veya ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC) olarak isimlendirilirler. Üropatojenik *E. coli*'ler insan ve hayvanlarda özellikle de kedi ve köpeklerde fırsatçı patojen olarak çeşitli hastalıklara neden olurlar. *E. coli* üriner sistem infeksiyonlarında en sık rastlanan patojendir. Üropatojenik *E. coli*'lerin bilinen genel özelliklerinin yanı sıra patogenezişte rol oynayan virülens faktörleri, serum direnci ve antijenik özellikleri bulunmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** *E. coli*, kedi, köpek, üropatojenik.

### Uropathogenic *Escherichia coli* infections in cats and dogs

**Summary:** *Escherichia coli* strains that cause urinary tract infections are named as uropathogenic *E. coli* (UPEC) or extraintestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC). Uropathogenic *E. coli* is an opportunistic pathogen in human and animals especially in dogs and cats. *E. coli* is the most commonly isolated agent from urine of dogs and cats with urinary system infection. Besides the general features of known, uropathogenic *E. coli* has serum resistance, virulence factors and antigenic factors. These factors also play a role in pathogenesis.

**Key words:** Cat, dog, *E. coli*, uropathogenic.

### Giriş

*Escherichia coli*, üriner sistem infeksiyonlarında en sık rastlanan patojendir (2, 19). Üriner sistem infeksiyonlarına neden olan *E. coli* suşları üropatojenik *E. coli* (UPEC) veya ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC) olarak isimlendirilirler ve bu suşlar intestinal florada normal olarak bulunabilirler (11, 23).

Üropatojenik *E. coli*'ler insan ve hayvanlarda özellikle de kedi ve köpeklerde fırsatçı patojen olarak çeşitli hastalıklara neden olurlar. Bu etkenler, üriner sistem infeksiyonları dışında vaginitis ve piyometraya da neden olmaktadır (2, 5).

Üropatojenik *E. coli*'lerin bilinen genel özelliklerinin yanı sıra (Gram negatif çomak, katalaz pozitif, oksidaz negatif, laktozu ve sorbitolü fermente eder, indol testi ve Metil Red testleri pozitif, Voges Preskauer testi ve sitrat testleri negatif) patogenezişte rol oynayan virülens faktörleri, serum direnci ve antijenik özellikleri bulunmaktadır (9).

### Patogenezişte rol oynayan virülens faktörleri

**a) Adezinler:** Adezinler (Fimbrialar), ince, saç benzeri, bakterinin hücre duvarında bulunan adeziv or-

ganellerdir. Protein alt ünitelerinden oluşurlar. Çok sayıda ve farklı karakterlere sahip tipleri belirlenmiştir. Fimbrialar bakterinin sitoplazmasından orijin alırlar ve hücre duvarı boyunca yerleşmişlerdir. Üriner sistem epitel hücrelerinde glikoprotein ve glikolipidleri bağlarlar ve bu sayede bakteriler epitele bağlanır ve üriner sisteme dahil olurlar. Sıklıkla rastlanan fimbrial proteinler üropatojenik *E. coli* infeksiyonları ile ilişkilidir ve bunlar Tip 1, Tip P ve Dr fimbrialdır (7, 14, 22).

Üropatojenik *E. coli* suşları çeşitli genler tarafından kodlanan fimbrialara sahiptir. Fimbrialar, reseptör spesifitesine ve adezyon özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Fonksiyonel olarak ise mannoz duyarlı ve mannoz dirençli olarak iki gruba ayrılırlar. Bu ayrım bakterinin eritrosit veya epitel hücrelerine yapışmasını bloke etme durumuna göre yapılmaktadır.

Mannoz duyarlı fimbrialar genellikle Tip 1 fimbrialdır. Tip 1 fimbrialar, üropatojenik *E. coli*'lerin %80'i tarafından sentezlenen ve en sık rastlanan virülens faktörleridir. Bakteriyel adezyonu sağlamakla birlikte, buna karşı olan yangısal yanıtı artırılırlar (7, 16, 25). Tip 1 fimbria *common pili*

olarak da adlandırılmaktadır. Tip 1 fimbria, vajina ve idrar kesesinde kolonizasyon oluşturmaya katkıda bulunur. Ayrıca hücrelere bağlanmayı destekler. İdrar kesesi içerisinde, Tip 1 fimbria, idrar kesesi yüzey epitelinde bulunan mannozlu glikoproteinlere ve üroplakinlere bağlanır. Genellikle sistitis ve pyelonefritis olgularından izole edilmektedir (10). Bu bağlantı üromukoid madde tarafından inhibe edilebilir (4, 9, 17, 18, 21, 22).

Mannoz dirençli fimbrialar ise P fimbria, S/F1C fimbriyalardır. P fimbrialar, ikinci en sık rastlanan virulens faktörleridir. Özellikle, pyelonefritis olgularının patogeneziğinde önemli role sahiptirler. P fimbrialar, epitel hücre aktivasyonunu sağlayan ve IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri üreten oligosakkarit reseptörlere bağlanarak etki gösterirler ve sitokin üretimine neden olurlar (4, 7, 14, 22). P fimbriaların piyelonefritis, sepsis ve prostatitise güçlü epidemiyolojik ilişkileri vardır. P fimbrialar patogenezişte Gal-Gal reseptörleri ile üriner sistem epitel hücrelerine bağlanırlar. (4, 10). P fimbriaların oluşumunda ana yapı taşı *papA*'dır (10).

S/F1C fimbria ise üriner sistem infeksiyonları ve bakteriyemiden sorumludur. Mukoza ve endotel hücrelerine bağlanırlar (4). Vajina, idrar kesesi ve bağırsak epitel hücrelerinde reseptörleri bulunur. Bu fimbriaya sahip etkenler vajinada kolonize olurlar (10).

Dr adezin ailesi, fimbrial adezinler olan Dr adezinlerini ve non-fimbrial olan Afa-I, Afa-II, Afa-III, Afa-IV, Nfa-I ve Dr-II adezinlerini içermektedir (18). *E. coli* tarafından sentezlenen komplement regülör proteinler ile epitel hücrelerine bağlanarak etki gösterirler. Bu fimbrialar daha çok sistitis ve pyelonefritis olgularından sorumludurlar (7, 14, 22). Dr adezinleri ayrıca O75X adezinlerini de barındırmaktadır (12). Renal interstisyum, Bowman kapsülü, tubulus bazal membran hücreleri, transisyonel epitel ve idrardaki eksofoliyatif epitel hücrelerine bağlanmaktadır (10).

**b) Aerobaktin:** Demir, tüm hücreler için gerekli bir mineraldir. *E. coli*, demiri oksijen transportu ve depolanması, DNA sentezi, elektron transportu ve peroksit metabolizması için kullanır. *E. coli*'de siderofor aerobaktin sistemi, demir elde edilmesi için en etkili sistemdir. Aerobaktin, iki lizin ve bir sitrat molekülünden oluşmuş küçük bir moleküldür. Aerobaktin, *E. coli* tarafından salgılandıktan sonra, demiri, konakçının demir bağlayan ve hücre duva-

rı reseptör proteinlerinden ekstrakte eder. Siderofor sistem, enterobaktin ve aerobaktini de kapsar, *IreA*, *IroN* ve *Iha* reseptörlerini içerir. *Iha* reseptörleri *adrens* özelliklerini gösterir (16). Aerobaktin sisteminin pek çok avantajı bulunmaktadır. *E. coli*, ferrikromu diğer sideroforların yokluğunda düşük demir içeren koşullarda, sitrat transportu yapmadan ve sentezlemeden kullanabilmektedir (9, 10). Aerobaktin sistemi, beş genden oluşan bir operon tarafından kodlanmakta ve bu genler de hücre duvarı reseptör proteinleri tarafından kodlanmaktadır. *İut* geni demir-aerobaktin kompleksi için reseptörü kodlamakta olup, *iuc* geni ise demir alımı için gereklidir. Diğer genler ise transport mekanizmasında kullanılmaktadır. Aerobaktin determinantları plasmid ve kromozomlarda bulunmaktadır. Aerobaktin üretimi demir konsantrasyonlarına bağlı olarak regüle edilmektedir (9, 10).

**c) Hemolizin:** Hemolizinerler ise alfa ve beta hemolizin olarak iki tipte bulunurlar. Alfa hemolizin sıklıkla üriner sistem ve ekstra intestinal infeksiyonlara neden olan *E. coli*'ler tarafından sentezlenir. Isıya duyarlı ekstraselüler proteinlerden oluşurlar ve plazmidler veya kromozomal olarak determine edilirler (14, 22). Beta hemolizin ise hücre ilişkili hemolizindir ve hemolitik aktivitesi alfa hemolizinle benzerdir (14, 22). Hemolizin üretimi hayvanlarda plasmidlerde, insanlarda ise kromozomlarda lokalize olmuş ve *hly* olarak isimlendirilen, dört genden oluşan bir operon tarafından kodlanmaktadır.

**d) Sitotoksik nekrotizan faktör:** Sitotoksik nekrotizan faktör-1, üropatojenik *E. coli*'lerde en iyi tanımlanmış olan virulens faktörlerinden biridir. Kromozomal olarak kodlanan CNF-1, sıklıkla alfa hemolizin ile beraber üretilir. Üriner sistem infeksiyonlarında CNF-1'in spesifik rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak CNF-1 üretimi infeksiyonu tetikler. Ayrıca konak hücre fonksiyonlarında ve morfolojisinde bozukluklar, hücre siklusunun durdurulması ve hücre lizisine neden olurlar. Deneysel amaçlı olarak yapılan çalışmalarda çeşitli ve çok sayıda histopatolojik değişikliklere sebep olduğu, fakat bakteriyel kolonizasyonla ilişkili olmadığı gözlenmiştir (1, 9, 10). CNF-1, idrar kesesi epitel hücrelerine tutunmayı ve invazyonu sağlar, nötrofil lökositleri öldürme kapasitesini artırır, yangısal reaksiyonlara neden olur ve üriner sistem epitel hücrelerini apoptozis mekanizması ile öldürür (9, 10).

### Serum direnci

Bakteriler, normal serumda bulunan komplement sistemi aktivitesi tarafından öldürülmektedirler. Antikor yokluğunda komplement sistemin klasik yolu, lipid A tarafından aktive edilir. Lipid A, hücre duvarında lokalize olur (10).

Serumun öldürücü etkisine karşı bakterilerin duyarlılığı, serum inkübasyonundan sonra bakterilerin tekrar üremeleri veya dilüe edilmiş serum konsantrasyonlarında üretilmelerine bakılarak belirlenir. 1/16'dan büyük serum dilüsyonlarının bakterilerin ölümüne neden olan komplement aktivitesi için yetersiz olduğu saptanmıştır (10).

### Üropatojenik *E. coli*'lerin antijenik özellikleri

**a) Somatik "O" antijeni:** Somatik "O" antijenleri polisakkarit özelliğinde olup, ısıya dirençli yüzey antijenleridir. *E. coli*'lerin serogruplandırılmasında önem taşırlar. Makro ve mikro aglütinasyon testleriyle ortaya konulabilirler. Ancak kapsüller ve fimbrial antijenlere sahip *E. coli*'lerde, somatik antijenlerin ortaya konulması güçlük yaratmaktadır. Bu nedenle bu tür suşlar 120°C'de 2 saat ısıtıldıktan sonra aglütinasyona tabi tutularak somatik "O" antijeni tespit edilir (10).

"O" antijen polisakkaritlerinin diziliş sıralarının değişmesiyle serumdaki komplement aktivasyonunun neden olduğu lizise karşı koruma sağlanabilir. Üropatojenik *E. coli*'lerin antijenik yapıları oldukça komplekstir ve serolojik olarak tiplendirilmede de büyük öneme sahiptirler (10).

Üropatojenik *E. coli*'lerin serogruplandırılması spesifik O-polisakkarit antijenlerle yapılmaktadır. Üropatojenik *E. coli*'ler sık kullanılan O antiserumları ile tiplendirilebilirler (10).

**b) Flagella antijeni:** Flagellar "H" antijenleri, hareketli suşlarda bulunmakta olup protein yapısında ve ısıya dayanıksızdırlar. Flagella, hücre duvarından köken alan, kemotaksis ve hareketi sağlayan organeldir. Bazal cisimcik, dirsek ve filamentten oluşur. Flagella sentezi için gerekli olan genler üç sınıf altında toplanırlar. Birinci sınıf genler, sınıf 2 genlerinin transkripsiyonu için gerekli transkripsiyon faktörü kodlarlar. Bunlar *fhDC* genleridir. Sınıf 2 genler, bazal cisimciği kodlarlar ve bunlara ek olarak sınıf 3 genlerin transkripsiyonu için spesifik olan *fliA* ve *fliM* genlerini içerirler. Sınıf 3 genler ise hareket ve kemotaksis için gerekli olan filament

ve protein ilişkili genleri kodlarlar ve *fliC* olarak isimlendirilirler. Ozmolarite ve pH gibi çevresel koşullara bağlı olarak *E. coli*'nin flagella sentezlenmesi regüle edilebilmektedir. Optimal ve artan ozmolarite ile düşük pH seviyeleri (pH 5.5) kombine edildiğinde flagella sentezlenmektedir. Moleküler yöntemlerle flagella sentezinde görev alan tüm bu genler tespit edilmektedir. Serolojik olarak ise özel olarak hazırlanmış *E. coli* spesifik poli H antiserumları veya spesifik H antiserumları kullanılarak aglütinasyon testleri ile ortaya konulurlar (13, 16).

**c) Kapsül antijeni:** Kapsüller "K" antijenleri polisakkarit (N-asetil neuramik asit) özelliğinde olup, kapsül taşıyan *E. coli* suşlarında "O" somatik antijeninin üzerinde bulunur. Kapsüller polisakkaritler karbonhidratlar, aminoasit ve lipid bileşenlerine göre 80'den fazla tipe ayrılmaktadır. Kapsüller tiplerin belirlenmesinde K-spesifik fajlar kullanılmaktadır. Ayrıca tavşan anti kapsüller antiserumları ile de belirlenebilmektedir. Serogruplandırmada önemli olan bu antijenler iki önemli komponentten oluşur. Bunlardan birincisi olan K(A) antijenleri 120°C'de 2 saatte tahrip olurlar. İkinci komponent olan K(B) antijenleri ise 100°C'de tahrip olurlar ve polisakkarit yapıdadırlar (8, 10). Bakteriye antifagositik özellik kazandırarak polimorf nuklear lökositlerin fagositik aktivitelerinden kurtulmayı sağlarlar. Ayrıca kapsüller polisakkaritler C3 konvertaz enziminin formasyonunu etkilerler ve komplement aktivasyonunu bloke ederler (10).

### Üropatojenik *E. coli* infeksiyonlarındaki major serogruplar

Kedi ve köpeklerden fekal ve ekstra-intestinal olarak izole edilen *E. coli*'lerden yapılan serolojik tiplendirme çalışmasında O2, O4, O6, O8, O9, O22, O35, O75 ve O83 grupları fekal ve ekstra-intestinal izolatlar arasında yani üropatojeniklerde dominant olarak bulunmuştur. Bu gruplar arasında da en sık izole edilenler O4 ve O6 gruplarıdır (2). Kedi ve köpeklerin üropatojenik ve fekal *E. coli*'lerinde enterotoksin ve shiga-toksin tespit edilmemiştir (2).

Kedi ve köpeklerin fekal ve ekstra-intestinal infeksiyonlarından elde edilen *E. coli* suşlarının serogrup düzeyinde belirlenmesinin yanı sıra virulens faktörleri ile ilişkileri de belirlenmiştir (4). Alfa hemolizin, P fimbria, CNF-1 üretimi ve aerobaktin gibi tipik virulens faktörleri saptanmıştır (2). O4:H5 ve O6:K13:H1 yüksek oranda P fimbria'ya sahip olan serotiplerdir (1).

## Patogenezis

*E. coli*'lerde patogenezis aşağıda belirtilen 3 aşamada gerçekleşir.

**a) Kolonizasyon:** İnfeksiyonun meydana gelebilmesi için bakterilerin konak doku ve hücrelerine invaze olması ve burada kalıcı olması gerekmektedir. Üropatojenik *E. coli*'ler üriner sistem epitel hücrelerine invaze olabilirler ve hücrelerin içerisinde çoğalabilirler. Bu durum *E. coli*'nin immun sistemden korunup yaşamasını sağlar. *E. coli*, adezyonu sağlayan organelleri ile idrar kesesi ve böbreklerde kolonize olabilir (18).

**b) Bakteriyel üreme:** İdrar kesesine kolonize olan bakterilerin infeksiyon oluşturabilmesi için bakteriyel üremenin gerçekleşmesi gerekmektedir. Kimyasal kompozisyon, ozmolarite ve idrarın pH'sı bakteriyel üremeyi etkiler. Ayrıca, idrarda aminoasit ve glukoz yeterli konsantrasyonlarda ise bakteriyel üreme stimüle olur. Üre ve organik asitler gibi diğer bileşenler ise bakteriyel üremeyi inhibe ederler (22).

**c) Doku hasarının oluşması:** Üropatojenler idrar kesesi epitelinde yeterli populasyona ulaştıklarında semptomatik hasarlar meydana getirirler. *E. coli*, özellikle sitotoksik alfa hemolizin'i sayesinde doku hasarı meydana getirir. Sitotoksik nekrotizan faktör ise protein toksinidir. Bakterilere ait olan ve patogenezişte rol oynayan faktörler, infeksiyon boyunca yangısal cevabı stimüle ederler (22).

## Üropatojenik *E. coli* infeksiyonlarında immun yanıt

Bakteriler, üriner sistem epitel hücreleri ile temas ettiğinde, immun sistem aktif hale gelerek immun yanıt başlamaktadır. Bakteriye ait lipopolisakkarit ve fimbria gibi virülens faktörleri epitel hücre reseptörlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır (14, 23).

Konakçıya ait faktörler, doğal savunma mekanizmaları ve kazanılmış savunma mekanizmaları olarak iki grupta toplanmaktadır. Doğal savunma mekanizmaları, idrar akışı gibi genel savunma faktörleri, Tamm-Horsfall protein ve katyonik antimikrobiyal peptid olan defensinlerdir (14).

Vajinal ve periüretal kolonizasyon üriner sistem infeksiyonları için sıklıkla primer basamağı oluşturur. Üropatojenler, üriner sisteme girdiğinde karşılaştıkları ilk engel idrar akışıdır. Üst üriner sis-

temde idrar belirli periyotlar halinde kesede birikir ve daha sonra dışarıya atılır. Bu şartlar normal olarak etkili bir temizlik mekanizmasıdır ve mukozal yüzeyde bakteriyel kolonizasyonu engelleyerek patojenlerin yaşamasını önler. İdrarın rezidüel olarak kalması veya anatomik anomaliler gibi nedenlerle idrar akışının kesilmesi sonucu bakteriler kolonize olabilirler. Doğal mekanizma, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* gibi sık rastlanan fimbrial veya non-fimbrial adezinlere sahip üropatojenlerin epitelde kolonizasyonunu engeller (9, 17, 18, 21, 22). İdrar kesesinde, mûsin tabaka tarafından kese transisyonel epitel hücrelerini bakteriyel adezyona karşı korumak amacıyla glukozamin sekresyonu vardır. Düşük pH, tuz ve üre, üriner sistemde bakteri yaşamını azaltıcı faktörlerdir (14).

Uromukoid (Tamm-Horsfall protein) olarak bilinen bir glikoprotein, Henle kulbu ve tubulus epitel hücreleri tarafından sentezlenmektedir ve üropatojenik *E. coli* tarafından sentezlenen tip I fimbria için adezyonu önleyici antiaderens bir faktördür (14).

Yüksek katyonik özellikte ve antimikrobiyal peptidler olan defensinler moleküler yapılarına göre alfa, beta ve teta olarak üç gruba ayrılırlar. Alfa ve beta defensinler makrofaj, nötrofil, bronş epitel hücreleri, gastrointestinal sistem ve böbrek hücrelerinde bulunmaktadır. Patojenlere aşırı şekilde maruz kalmış üriner sistem tarafından da sentezlenirler. Bakteri, mantar ve bazı virusları öldürme yeteneğine sahiptirler. Mikroorganizmaların hücre duvarında bulunan anyonik reseptörlere tutunarak hücre membranı fonksiyonlarını bozar, geçirgenliği artırır ve hücrenin ölümüne neden olur. Ayrıca, nötrofil kemotaksisi ve IL- 8 üretimini sağlamaktadır (14).

Üriner sistem infeksiyonlarında antikorların serumda belirlenmesi zordur. Ancak idrar kesesi ve üretra' da lokal antikorlar tespit edilmiştir. Lenf sisteminden üriner sistemde bulunan lamina propria tabakasına B lenfosit göçleri olur. Sekretör IgA'nın rolü ise henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat bu antikorun bakteriyel kolonizasyonu engellediği ve mukozaya bakterilerin yapışmasını azalttığı belirtilmiştir (14).

## Laboratuvar tanısı

Üriner sisteme *E. coli*'nin kolonizasyonu sonrası klinik olarak semptomlar görülebilir. Kültür için idrar örnekleri toplanırken alt üriner sistem bölümlerinde diğer bakteriler tarafından kontaminasyon meydana

gelebilir. Bu nedenle idrar örnekleri hayvanlardan kateterizasyon ile toplanabilir ve kontaminasyon elimine edilmiş olur. Ayrıca ürinasyon sırasında da hayvanlardan idrar örneği alınabilir (6).

İdrar örneği steril olarak alındıktan sonra direkt ekim yapılır ve ayrıca santrifüje edilerek bakterilerin dibe çökmesi sağlandıktan sonra çöküntüden de ekim yapılmalıdır (6).

İdrar kültüründe bakteri sayımı yapılarak infeksiyon olup olmadığı hakkında bilgi sağlanır. İdrar kültüründen bakteri sayımında 100.000 bakteri/ml sınır olarak kabul edilir. 100.000 bakteri/ml'den fazla bakteri sayıldığı durumlarda identifikasyon ve duyarlılık testleri aşamasına geçilir (2, 6).

Identifikasyon aşamasında klasik olarak kullanılan kanlı agar, Mac Conkey agar ve Eozin Metilen Blue agardan farklı olarak üropatojenlere özel selektif besiyerleri kullanılmaktadır.

Bromtimol-blue Lactose Cystine Agar (CLED Agar, Brolacin Agar), in vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde idrardaki bakterilerin sayımı ve identifikasyonu için kullanılır. İdrar yolları infeksiyonlarının belirlenmesi için önerilen katı bir besi yeridir. Bileşiminde pepton, maya ve et ekstraktları, laktoz, L-sistin, bromtimol mavisi ve agar-agar bulunur. Normal rengi yeşil olan besi yerinin pH'sı 7.3'tür. 35°C'de 18-24 saat inkubasyondan sonra *E. coli*'nin laktozu fermente edebilme özelliğinden dolayı asidik pH meydana gelir ve *E. coli* etrafı sarı zonlu altın sarısı renkli koloni oluşturur (20).

Ayrıca Urichrom Agar ya da enzim-substrat agar olarak da tanımlanan bir besi yeri üropatojenlerin izolasyonu ve identifikasyonu için geliştirilmiştir. *E. coli*, beta glukuronidaz enzimi sentezler ve agarın bileşiminde bulunan kromojenik substrat olan beta glukuronidi parçalayarak küçük pembe renkli koloniler oluşturur (15).

Ayrıca, moleküler teşhis yöntemleri kullanılarak *E. coli*'nin sahip olduğu virülens faktörleri, bu faktörleri kodlayan genlere (*papA*, *fimH*, *focG*, *drb*, *sfa*, *cnf1*, *iut*, *hlyA*) spesifik primerler yardımıyla belirlenebilir (12, 24).

### Sağaltım ve korunma

Antibiyotiklerin idrardaki konsantrasyonları plazmadaki konsantrasyonlarından daha önemlidir. Çoğu antibiyotik böbreklerin yaptığı eliminasyonu geçer, buna bağlı olarak idrarda pik seviyeye ula-

şır. Kullanılacak antibiyotik seçiminde antibiyotiklerin etki spektrumu ve idrardaki konsantrasyonunun yanında, uygulama yolu, yan etkileri ve fiyatı da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle erkek köpeklerde, antibiyotiklerin prostat sıvısındaki aktiviteleri de değerlendirilmektedir. Prostat sıvısı plazmadan daha asidiktir ve antibiyotikler kan-prostat bariyerini geçtikten sonra iyon formuna geçebilirler. Kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda duyarlı olan antibiyotikler idrardaki minimal inhibitör konsantrasyonları ile karşılaştırılarak en etkili antibiyotik seçilmelidir (3).

Ampisilin ve amoksisilin bakterisidal etkili ve Penisilin G'ye göre toksik olmayan ve etki spektrumları daha geniş antibiyotiklerdir. Yüksek idrar konsantrasyonuna ulaştıklarında *E. coli* üzerine etkili olabilirler. Ampisilinin absorpsiyonu oral yolla daha iyi sağlanmaktadır ve bu sebeple amoksisiline oranla daha etkilidir. Diğer yandan penisilin grubu antibiyotikler zayıf asit karakterde olduklarından prostat sıvısında etkili olamamaktadırlar (3).

Amoksisilin-klavulanik asit kompleksi Gram negatif bakteriler üzerinde daha geniş bir spektruma sahiptir. Klavulanik asit, beta laktamaz enzimine irreversible olarak bağlanır ve bakteriyel patojenler ile amoksisilin arasında bağlantı kurar. Bu kombinasyon, beta laktamaz sentezleyen *E. coli*'lerin neden olduğu infeksiyonlarda oldukça etkilidir (3).

Sefalosporin grubu antibiyotikler, beta laktamazlar üzerine penisilinlerden daha etkilidirler ve *E. coli* infeksiyonlarında da çok kullanılmaktadırlar. Seftiofur, enjeksiyon yoluyla uygulanan bir sefalosporin grubu antibiyotiktir ve özellikle köpeklerde *E. coli* tarafından meydana getirilen üriner sistem infeksiyonlarında etkilidir. Enjeksiyon sonrası seftiofur hızlı bir şekilde desfüroylseftiofura metabolize olur ve bu metabolit farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. *E. coli* üzerine minimal inhibitör konsantrasyonu 4 µg/ml'dir (3).

Trimetoprim/sülfonamid sinerjik etki gösteren iki farklı antibiyotikten oluşur. Trimetoprim bakteriyostatik etkili olup yarılanma ömrü iki buçuk saattir. Sülfonamidler bakteriyostatik etkili ve asidik karakterdedir ve yarılanma ömürleri uzun olup 6-24 saat arasındadır. Kan-prostat bariyerini geçmesine rağmen irin içerisinde inaktive olur. Bu sinerjistik kombinasyon *E. coli* üzerine bakterisidal etki gösterir. Kronik düşük doz tedavilerde kemik iliği

supresyonu ve keratokonjunktivitis gibi yan etkilere neden olmaktadır (3).

Üriner sistem infeksiyonlarında antibiyotik sağaltımı, hastaya, antibiyotiklerin etki mekanizması ve spektrumlarına ve bakteriyel virulens faktörlerine bağlıdır. Florokinolonlar ve aminoglikozid grubu antibiyotikler kısa süreli sağaltımlar için uygundur. Prostatitis, piyelonefritis veya idrar taşları ile birlikte meydana gelen infeksiyonlarda 4-6 hafta süreli antibiyotik sağaltımına gerek duyulur (3).

Eğer üriner sistem infeksiyonları yılda bir veya iki kez meydana geliyorsa, akut komplike olmamış olgular olarak değerlendirilip sağaltılabilirler. Eğer daha sık olarak meydana geliyor ve predispoze faktörler belirlenemiyorsa kronik düşük doz sağaltım uygulanır. Kronik düşük doz sağaltımda amoksisilin, ampicilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılabilir. Trimetoprim/sülfonamid kombinasyonu da kullanılabilir fakat kemik iliği supresyonu ve keratokonjunktivitis yan etkilerini önlemek amacıyla folik asit ilavesi yapılır. Kronik düşük doz sağaltım süresince her 4-6 haftada bir idrar kültürü tekrarlanır. Kültür sonucu negatif çıksa bile tedaviye 6 ay boyunca devam edilir. Fakat tekrarlayan infeksiyonlar göz önünde bulundurulur sağaltım yıllarca devam ettirilebilir. Bu infeksiyonlar daha önceden idrarda bulunan çeşitli bakteri türlerinden kaynaklanmaktadır. Bu bakteriler, özellikle, yetersiz antibiyotik dozu uygulamalarında antibiyotiklere karşı direnç kazanarak infeksiyon oluştururlar (3).

Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli*'lerin hücre duvarı proteinleri iki boyutlu jel elektroforez yöntemiyle ayrıştırılmış ve 23 hücre duvarı antijeni elde edilmiştir. Bu antijenler, antiserumlar ve kütle spektrofotometre ile tanımlanmıştır. Bu antijenler, infeksiyonun patogenezi içinde rol oynayan proteinleri de kapsamaktadır. Buna bağlı olarak bu antijenlerden *E. coli*'nin neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarına karşı aşı geliştirme çalışmaları yapılmaktadır (2).

## Kaynaklar

1. Andreu A, Stapleton AE, Lockman HA, Xercavins M, Fernandez F, Stamm WE, (1997). *Urovirulence Determinants in Escherichia coli Strains Causing Prostatitis*. J Infect Dis. 176, 464- 469.
2. Beutin L, (1999). *Escherichia coli as a pathogen in dogs and cats*. Vet Res. 30, 285- 289.
3. Dowling PM, (1996). *Antimicrobial Therapy of Urinary Tract Infections*. Can Vet J. 37, 438- 441.
4. Emody L, Kerenyi M, Nagy G, (2003). *Virulence Factors of Uropathogenic Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agents. 22, 29-33.
5. Gupta K, Stamm WE, (2005). *Urinary Tract Infections*. <http://www.medscape.com/viewarticle/505095>, Erişim Tarihi: 20.04.2008.
6. Hamaide AJ, Martinez SA, Hauptman J, Walker RD, (1998). *Prospective Comparison of Four Sampling Methods (Cystocentesis, Bladder Mucosal swab, Bladder Mucosal Biopsy and Urolith Culture) to Identify Urinary Tract Infections in Dogs with Urolithiasis*. J Am Anim Hosp Assoc. 34, 423- 430.
7. Hooton TM, (2000). *Pathogenesis of urinary tract infections: an update*. J Antimicrob Chemother. 46, Suppl. S1, 1- 7.
8. İzgür M, (2006) *Escherichia coli İnfeksiyonları*. Aydın N, Paracıkoğlu J. eds. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). İlke-Emek Yayınları, Ankara. p. 110- 116.
9. Johnson JR, (2003). *Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection*. Infect Dis Clin N Am. 17, 261- 278.
10. Johnson JR, (1991). *Virulence Factors in Escherichia coli Urinary Tract Infection*. Clin Microbiol Rev. 4(1), 80- 128.
11. Johnson JR, Thomas AR, (2002). *Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: "The other bad E. coli"*. J Lab Clin Med. 139(3), 155- 162.
12. Johnson JR, Delavari P, Kuskowski M, Stell AL, (2001). *Phylogenetic Distribution of Extraintestinal Virulence-Associated Traits in Escherichia coli*. J Infect Dis. 183, 78- 88.
13. Kathamegos N, (2004). *The Role of Escherichia coli Flagella in Urinary Tract Infection*. UW-L JUR. Volume VII (Microbiology) 1- 4.
14. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS, (2005) *Urinary tract infections: new insights into a common problem*. Postgrad Med. J. 81, 83- 86.
15. Lakshmi V, Satheeshkumar T, Kulkarni G, (2004). *Utility of Urochrome II- A Chromogenic Medium for Uropathogens*. Indian J Med Microbiol. 22, 153- 158.
16. Lane MC, Lockatell V, Monterosso G, Lamphier D, Weinert J, Hebel JR, Johnson DE, Mobley HLT, (2005). *Role of Motility in the Colonization of Uropathogenic Escherichia coli in the Urinary Tract*. Infect Immun. 73, 7644- 7656.
17. Marrs CF, Zhang L, Foxman B, (2005). *Escherichia coli mediated urinary tract infections: Are there distinct uropathogenic E. coli (UPEC) pathotypes?* FEMS Microbiol Lett. 252, 183- 190.
18. Mulwvey MA, (2002). *Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli*. Cell Microbiol. 4, 257- 271.
19. Ronald A, (2002). *The Etiology of Urinary Tract Infection: Traditional and Emerging Pathogens*. Am J Med. 113 (1A).

20. Sandys GH, (1960). *A new method of preventing swarming of Proteus sp. with a description of a new medium suitable for use in routine laboratory practice*. J Med Lab Technol. 17, 224- 233.
21. Silveira WD, Benetti F, Lancelotti M, Ferreira A, Solferini VN, Brocchi M, (2001). *Biological and Genetic Characteristics of Uropathogenic Escherichia coli Strains*. Rev Inst Med Trop S Paulo. 43(6), 303-310.
22. Sussman, M, Gally DL, (1999). *The Biology of Cystitis: Host and Bacterial Factors*. Annu Rev Med. 50, 149- 158.
23. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Ragnarsdottir B, Sevansson M, Wullt B, (2006). *Uropathogenic Escherichia coli as a model of host- parasite interaction*. Curr Opin Microbiol. 9, 33- 39.
24. Terai A, Yamamoto S, Mitsumori K, Okada Y, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O, (1997). *Escherichia coli Virulence Factors and Serotypes in Acute Bacterial Prostatitis*. Int J Urol. 4, 289- 294.
25. Vranes J, Schonwald S, Sterk-Kuzmanovic N, Ivancic B, (2001). *Low Virulence of Escherichia coli Strains Causing Exacerbation Of Chronic Pyelonefritis*. Acta Clin Croat. 40, 165-170.