

Klinik *E.coli* İzolatlarında Virülans Faktör Genlerinin ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazların Araştırılması

Investigation of Virulence Factor Genes and Extended Spectrum Beta Lactamases in Clinical *E.coli* Isolates

Esmâ AKYILDIZ^{1,a}, Ayşegül SARAL^{2,b}, Tuba KÖSE^{3,c}, Azer ÖZAD DÜZGÜN^{*4,d}

¹Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetler Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Gümüşhane

²Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Artvin

³Trabzon Fatih Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Trabzon

⁴Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Gümüşhane

• Geliş tarihi / Received: 30.05.2019 • Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 25.09.2019 • Kabul tarihi / Accepted: 23.10.2019

Öz

Bu çalışmanın amacı, 83 klinik *E.coli* izolatında *pap*, *hly*, *cnf*, *sfa*, *aer* ve *afa* virülans genlerinin ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz direnç genlerinin varlığını araştırmaktır. Antibiyotik duyarlılık testi için 17 farklı antibiyotik kullanılmıştır. 83 *E. coli* izolatında *sfa*, *pap*, *hly*, *cnf*, *aer* ve *afa* virülans genleri ve TEM, SHV, CTX-M1 ve CTX-M9 genişlemiş spektrumlu beta laktamaz genleri polimer zincir reaksiyon (PZR) metodu ile araştırılmıştır. 83 izolatın, sefiksim, trimetoprim/sulfametaksazol, piperasilin/tazobaktam, amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin, seftriakson, sefuroksim, sefuroksim aksetil, siprofloksasin, fosfomisin, gentamisin ve seftazidime karşı direnç oranları sırasıyla; %65, %54, %19, %38, %74, %75, %72, %75, %68, %2, %30, %49 olarak belirlenmiştir. CTX-M1, araştırılan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) genleri arasında 83 suşun 51'inde belirlenmesiyle en sık görülen GSBL olmuştur. TEM tipi beta laktamaz 33 suşta, CTX-M9 ve SHV 1 izolatda tespit edilmiştir. İzolatlarda en yaygın virülans geni, 40 suşta tespit edilmesiyle *aer* geni, bunu izolatların 15'inde tespit edilen *cnf* geni takip etmiştir. *Sfa*, *pap*, *afa* ve *hly* virülans genleri sırasıyla izolatların %15.6'sında, %15.6'sında, %9.6'sında ve %12.04'ünde görülmüştür. Ayrıca 83 *E.coli* izolatında on farklı virülans faktör gen paterni tespit edilmiştir. Virülans gen kombinasyonları, 27 suşta *aer*, 6 suşta *cnf-sfa-pap*, 1 suşta *aer-pap*, 2 suşta *aer-afa*, 6 suşta *afa*, 3 suşta *sfa*, 9 suşta *aer-cnf-hly*, 4 suşta *sfa-pap*, 1 suşta *hly-pap* ve 1 suşta *pap* olarak gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, İYE ile ilişkili bakteriyel patojenitenin araştırılması daha iyi bir tıbbi müdahaleye katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Direnç, *E.coli*, Virülans

Abstract

The aim of this study was to investigate the presence of *pap*, *hly*, *cnf*, *sfa*, *aer* and *afa* virulence factor genes and extended-spectrum beta lactamase resistance genes in 83 clinical *E.coli* isolates. 17 different antibiotics were used for antibiotic susceptibility testing. In 83 *E. coli* isolates, *sfa*, *pap*, *hly*, *cnf*, *aer* and *afa* virulence genes and TEM-SHV, CTX-M1 and CTX-M9 extended spectrum beta-lactamase genes were investigated by polymerase chain reaction (PCR) method. Resistance rates of 83 isolates to cefixim, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin/tazobactam, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin, ceftriaxone, cefuroxime, cefuroxime axetil, ciprofloxacin, fosfomycin, gentamicin and ceftazidime antibiotics were 65%, 54%, 19%, 38%, 74%, 75%, 72%, 75%, 68%, 2%, 30%, 49%, respectively. CTX-M1 was the most common extended spectrum beta-lactamase (ESBL) among the ESBL genes investigated in 51 of 83 strains. TEM type beta-lactamase was detected in 33 strains, CTX-M9 and SHV in 1 isolates. The most common virulence gene was *aer* gene and detected in 40 strains, followed by the *cnf* gene detected in 15 of the isolates. The *pap*, *hly*, *afa* and *sfa* genes were determined in 15.6%, 12.04%, 9.6% and 15.6% of the isolates, respectively. In addition, 10 different virulence factor gene patterns were observed in 83 *E.coli* isolates. Virulence gene combinations were observed as *aer* (27/83), *cnf-sfa-pap* (6/83), *aer-pap* (1/83), *aer-afa* (2/83), *afa* (6/83), *sfa* (3/83), *aer-cnf-hly* (9/83), *sfa-pap* (4/83), *hly-pap* (1/83) and *pap* (1/83). In conclusion, investigating bacterial pathogenicity associated with UTI will contribute to better medical intervention.

Keywords: Resistance, *E.coli*, Virulence

*d Azer ÖZAD DÜZGÜN; azerozad@windowlive.com, Tel: (0456) 233 10 00 (dahili: 1884), orcid.org/0000-0002-6301-611X

a orcid.org/0000-0001-7175-5257

b orcid.org/0000-0002-7757-6812

c orcid.org/0000-0003-0267-8758

1. Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) her yaşta karşılaşılan en yaygın bakteriyel enfeksiyon hastalıkları arasındadır (Emody vd., 2003). *Escherichia coli* (*E. coli*), bugüne kadar idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen en yaygın patojendir ve sıklıkla hastanın kendi bağırsak florasından kaynaklanır. Bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur (Tarchouna vd., 2013). Birçok virulans faktörü, üropatojenik *E. coli* (UPEC) olarak adlandırılan bu *E. coli* suşlarının patojenitesine katkıda bulunur. Bu suşlar, adezinler, toksinler ve sideroforlar gibi bulaşıcı sürecin gelişmesine katkıda bulunan farklı virulans faktörlerini taşırlar (Tarchouna vd., 2013; Johnson vd., 2006). UPEC'in yüzey virulans faktörleri (adezinler) en önemli virulans faktörleri arasındadır (Firoozeh vd., 2014; Bien vd., 2012). Yapışmayı kodlayan genlerden, insanlarda idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit) ile ilişkili *E. coli* suşlarında *pap*, *sfa* ve *afa* virulans genleri yaygın olarak bulunur. *Pap* gen kümesi, 11 farklı serogrup belirleyen pilus çubuğunun (*PapA*) ana bileşenini kodlayan 11 genden ve terminal olarak yerleştirilmiş bir yapışma olan *PapG*'den oluşur (Rahdar vd., 2015). S fimbria'ları üropatojenik *E. coli*'nin *sfa* operonu tarafından kodlanan mannoz dirençli adezyonlardır (Rahdar vd., 2015; Stordeur vd., 2004). UPEC suşlarının en önemli virulans genlerinden bazıları aerobactin (*aer*), P fimbria (*pap*), tip 1 fimbria, afadrial adezyon I (*afa*), hemolisin (s), sitotoksik nekrotizan faktör 1 (*cnf*), S fimbria (*sfa*), adezinler ve fimbria'lardır (Momtaz vd., 2013; Subashchandrabose ve Mobley, 2015; Johnson, 1991).

Antibiyotiklerin sık kullanımı nedeniyle, genişlemiş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilen β -laktamaz kodlayan plazmitler ilk olarak 1983'te rapor edilmiştir (Alyamani vd., 2014; Rawat ve Nair 2010). Bu genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL'ler) penisilin, sefalosporin ve monobaktamları hidroliz ederek bakterilere direnç kazandırır. Dünya çapında Enterobacteriaceae de GSBL'ler yaygın olarak bulunurlar. GSBL'lerin çoğu, TEM, SHV veya CTX-M üyelerinden oluşmaktadır (Alyamani vd., 2014; Rawat ve Nair 2010; Fluit vd., 2001). GSBL ailesinin ana genlerinden biri CTX-M'dir ve amino asit sıralarına göre CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9 ve CTX-M25 olmak üzere beş farklı filogenetik gruba ayrılır. Bu farklı grupların varlığı ve yaygınlığı coğrafi bölgeye bağlı olarak değişkenlik gösterir (Bush ve Jacoby, 2010; Paterson ve Bonomo, 2005).

Bu çalışmanın amacı, Trabzon Fatih Devlet hastanesinden izole edilen 83 *E. coli* izolatında *pap*, *afa*, *hly*, *cnf*, *sfa* ve *aer* virulans faktör genlerinin ve genişlemiş spektrumlu beta laktamazların (TEM, SHV, CTX-M1 ve CTX-M9) varlığını araştırmaktır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Bakteriyel İzolatlar ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Bu çalışmada toplam 83 klinik *E. coli* izolatu araştırılmıştır. Tüm suşlar, Trabzon Fatih Devlet hastanesinden izole edilmiştir. Bakteriler koloni morfolojisi ve biyokimyasal testler kullanılarak tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi için, sefiksım, nitrofurantoin, trimetoprim /sulfametaksazol, piperasilin/tazobaktam, amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin, seftriakson, sefuroksim, sefuroksimaksetil, siprofloksasin, fosfomisin, gentamisin, seftazidim, amikasin, ertapenem, imipenem ve meropenem olmak üzere 17 farklı antibiyotik kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi Eucast'a (Eucast Version 9.0) göre yapılmıştır.

2.2. DNA İzolasyonu

Genomik DNA kaynatma DNA yöntemi ile elde edilmiştir. 3 ml Luria Broth'ta (LB) besiyerinde 37°C'de gece boyu inkübasyonda üretilen bakteri süspansiyonu santrifüjlenmiştir. Pellet, 500 mL steril suda çözülmüş ve 10 dakika kaynatılmıştır. Daha sonra 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Pellet tekrar 500 μ l steril suda çözülerek deneylerde kullanılmıştır.

2.3. GSBL ve Virulans Faktor Genlerinin PZR ile Belirlenmesi

83 *E. coli* izolatu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile virulans faktörü ve GSBL (TEM, SHV, CTX-M1 ve CTX-M9) genleri açısından taranmıştır. Deneylerde, *pap*, *sfa*, *afa*, *hly*, *aer*, *cnf*, TEM, SHV, CTX-M1 ve CTX-M9 genleri için primerler kullanılmıştır (Tablo 1). PZR reaksiyonu; 1,5 ünite DNA polimeraz I (NEB), 5 μ l DNA, 10 μ l 5X DNA polimeraz tamponu (NEB), 3 μ l 1,5 mM MgCl₂, 2,5 μ l 4 mM her bir dNTP ve 1 μ l her bir primer stoku (25 pmol/ μ L) ve son hacim steril deiyonize su ile 50 μ l'ye tamamlanarak hazırlanmıştır. PZR amplifikasyonu için Tm'ler Tablo 1'de verilmiştir. Tüm PZR bulgularının analizi, 0,5 ug / mL etidyum bromür ile hazırlanan %1 agaroz üzerinde yapılmış ve ardından UV ışığı altında incelenmiştir.

Tablo 1. PZR amplifikasyonunda kullanılan primerler

| Primer adı | 5'-3' | Büyükülüğü | Tm °C |
|----------------|----------------------------|------------|-------|
| PAP3 | GCAACAGCAACGCTGGTTGCATCAT | 336 | |
| PAP4 | AGAGAGAGCCACTCTTATACGGACA | | |
| HLY1 | AACAAGGATAAGCACTGTTCTGGCT | 1177 | |
| HLY2 | ACCATATAAGCGGTCAATCCCGTCA | | |
| AER1 | TACCGGATTGTCATATGCAGACCGT | 602 | |
| AER2 | AATATCTTCCCTCCAGTCCGGAGAAG | | |
| CNF1 | AAGATGGAGTTTCTATGCAGGAG | 498 | 63 |
| CNF2 | CATTCAGAGTCCTGCCCTCATTATT | | |
| SFA1 | CTCCGGAGAACTGGGTGCATCTTAC | 410 | |
| SFA2 | CGGAGGAGTAATTACAAACCTGGCA | | |
| AFA1 | CGGCTTTTCTGCTGAACTGGCAGGC | 672 | |
| AFA2 | CCGTCAGCCCCACGGCAGACC | | |
| TEMF | AGTATTCAACATTTYCGTGT | 260 | 56 |
| TEMR | TAATCAGTGAGGCACCTATCTC | | |
| SHVF | ATGCGTTATATTCGCTGTG | 843 | |
| SHVR | TTAGCGTTGCCAGTGCTC | | 55 |
| CTX-M1F | GCGTGATACCACTTCACCTC | 843 | |
| CTX-M1R | TGAAGTAAGTGACCAGAATC | | |
| CTX-M9F | GTGACAAAGAGAGTGCAACGG | 856 | 60 |
| CTX-M9R | ATGATTCTCGCCGCTGAAGCC | | |

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmada araştırılan 83 *E.coli* izolatu Trabzon Fatih Devlet hastanesinde izole edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi için 17 farklı antibiyotik kullanılmıştır. En yüksek direncin seftriakson ve sefuroksimaksetil antibiyotiklerine karşı (63/83) olduğu tespit edilmiştir. Sefiksime, trimetoprim/sulfametaksazol, piperasiline/tazobaktam, amoksisiline/klavulanik asit, ampisiline, sefuroksime, siprofloksasin, fosfomisine, gentamisine ve seftazidime antibiyotiklerine karşı direnç oranları sırasıyla, %65, %54, %19, %38, %74, %72, %68, %2, %30, %49 olduğu görülmüştür. Çalışılan karbapenem grubu (ertapenem, imipenem ve meropenem) antibiyotiklere, nitrofurantoin ve amikasinine karşı tüm suşların duyarlı olduğu belirlenmiştir.

Ertapenem, *E.coli* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) karşı en etkili antibiyotiklerden biridir. Türkiye’de yapılan iki farklı çalışmada *E.coli*’nin ertapeneme karşı direnç oranının sırasıyla %0,8 ve %0,7 olduğu gösterilmiştir (Kuzucu vd., 2011; Doğru vd., 2014). Bu çalışmalar GSBL üreten *E.coli*’nin ertapeneme karşı direnç oranının çok düşük olduğunu göstermektedir. İYE nedeni olan *E.coli*’nin trimetoprim/sulfametaksazole karşı genelde dirençli olduğu bilinmekte olup (Terlizzi vd., 2017) çalışmada bu antibiyotiğe karşı direncin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla

birlikte bu çalışmada 83 suşun tamamının ertapeneme duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Literatüre göre *E.coli*’nin seftriaksona duyarlı olduğu görülse de, bu çalışmada test edilen suşların bu antibiyotiğe karşı yüksek dirence sahip olduğu tespit edilmiştir. Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda rapor edildiği gibi, bu çalışma kapsamında ampisiline karşı direnç oranı da yüksek bulunmuştur (Kaçmaz vd., 2007; Denk ve Sağmak, 2015; Duman vd., 2010).

PZR sonuçlarına göre, 83 izolatu’nun 60’ının (%72.28) virülans faktör genlerini içerdiği tespit edilmiştir. En yaygın virülans geninin *aer* (%48.1) olduğu görülmüştür. *cnf1* geni suşların %18.07’sinde, *pap* virülans geni izolatların %15.6’sında tespit edilirken *hly* geni, 83 izolatu’nun 10’unda (%12.04) görülmüştür. *Sfa* geni suşların %15.6’sında ve *afa* geni izolatların %9.6’sında tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 83 *E. coli* izolatu arasında 10 farklı virülans paterni gözlemlenmiştir. *Aer* virülans faktör geni 27 suşta tespit edilmesiyle en yaygın virülans paterni olduğu görülmüştür. *Aer-pap*, *hly-pap*, *pap* virülans gen kombinasyonları ayrı ayrı 83 suşun 1’inde tespit edilmiştir. *aer-cnf-hly* virülans faktör gen kombinasyonu 9 suşta görülürken *cnf-sfa-pap* ve *afa* virülans paterninin 6 suşta, olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, *sfa-pap* 4 izolatta, *sfa* virülans paterni 3 ve *aer-afa* virülans gen kombinasyonu 2 suşta görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Virulans gen paterni

| Virulans gen faktor kombinasyonu | % |
|----------------------------------|------|
| <i>aer</i> | 32.5 |
| <i>Cnf-sfa-pap</i> | 7.2 |
| <i>Aer-pap</i> | 1.2 |
| <i>Aer-afa</i> | 2.4 |
| <i>afa</i> | 7.2 |
| <i>sfa</i> | 3.6 |
| <i>Aer-cnf-hly</i> | 10.8 |
| <i>Sfa-pap</i> | 4.8 |
| <i>Hly-pap</i> | 1.2 |
| <i>pap</i> | 1.2 |

Düzgün vd., (2019) yaptığı bir çalışmada *Afa* ve *cnf1* genlerinin suşların %16.6'sında, *hly* geninin 90 izolattan sadece üçünde (% 3.3), *aer* geninin izolatların 33'ünde (% 36.6) görüldüğünü tespit etmiştir. 90 izolat arasında *sfa* ve *pap* virulans genlerini taşıyan hiçbir suş tanımlanmamıştır (Düzgün vd., 2019). Ayrıca, 90 *E. coli* izolatı arasında onbir farklı virülans paterni gözlemlenmişler ve en yaygın virülans paterninin *fim* olduğunu göstermişlerdir. Buna karşılık, *hly-fim*, *afa-aer-cnf-fim*, *aer-cnf*, *afa-aer* ve *afa-cnf-fim* daha az yaygın virülans paternleri olduğunu tespit etmişlerdir (Düzgün vd., 2019). Bu çalışmada ise en yaygın virülans geninin *aer* olduğu görülmüş ve suşlarda *sfa* ve *pap* genlerinin varlığı tespit edilmiştir. Oliveira vd. (2011) UPEC suşlarında *aer* (%41), *sfa* (%26), *pap* (%25), *cnf1* (%18), *afa* (%6) ve *hly* (%5) virulans genlerinin varlığını göstermişlerdir (Oliveira vd., 2011). İran'da Arabi vd., (2012) *fim* ve *sfa* fimbria genlerinin izolatların %92.7'sinde ayrı ayrı gözlemlendiğini belirtmişlerdir (Arabi vd., 2012). Başka bir çalışmada ise izolatlar arasında *cnf1*, *hlyA* ve *pap* virulans genlerinin % 50.4, *afa* geninin ise %8.13'ünde olduğunu bildirmişlerdir (Karimian vd., 2012). Abe vd., (2008) bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir, UPEC arasında *sfa* geninin prevalansının düşük olduğunu bildirmişlerdir (Abe vd., 2008). 2014 yılında Yun vd., *pap* gen ailesinin *E.coli* de yaygın olduğunu göstermiştir (Yun vd., 2014).

E. coli, idrar yolu enfeksiyonlarının en yaygın sebebidir. *E. coli*'de β -laktam antibiyotiklere en yaygın direnç mekanizması β -laktamaz üretimidir. TEM, SHV ve CTX-M, A sınıfı GSBL'lerdir ve nozokomiyal patojenler arasında en yaygın GSBL tipleridir. Avrupa, Asya, Güney Amerika ve Kuzey Amerika gibi dünyanın birçok yerinde GSBL üreten *E.coli* artmıştır (Copur vd., 2013). Bundan dolayı, GSBL üreten Enterobacteriaceae önemli bir endişe kaynağı olmuştur. GSBL üreten suşlar, plazmid aracılı kinolon ve karbapenem

direnci için potansiyelinin yanı sıra, üçüncü kuşak sefalosporinler dahil olmak üzere çok çeşitli beta-laktamlara dirençli olduklarından, önemli terapötik problemler yaratmaktadır (Shakya vd., 2017).

Türkiye'de farklı merkezlerden izole edilen *E. coli* suşları ile yapılan çalışmada, izolatların %83,18'inde *bla*_{CTX-M1}, %44,09'unda *bla*_{TEM}, %31,81'inde *bla*_{CTX-M2} ve %1,81'inde *bla*_{SHV} genlerinin varlığı gösterilmiştir (Cicek vd., 2013). Üropatojenik *E.coli*'de GSBL'nin varlığının araştırıldığı başka bir çalışmada, suşların %87,2'sinde CTX-M, %54,5'inde TEM ve %21,8'inde SHV tespit edilmiştir (Polse vd., 2016). Sujatha vd., tarafından yapılan çalışmada *E.coli*'de % 28,57 CTX-M, %22,36 SHV ve %5,5 TEM tipi beta laktamaz tespit edilmiştir (Sujatha vd., 2017). Türkiye de yapılan farklı çalışma da *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM} ve *bla*_{SHV} genleri suşlarda sırasıyla %92, %70 ve %21 oranlarında bulunmuştur (Bektaş vd., 2018). Lübnan'da genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten *E. coli* izolatında %98,6 CTX-M, %21,9 TEM ve %4,1 SHV tipi beta laktamaz tespit edilmiştir (Sana vd., 2011). Yapılan bu çalışma da CTX-M-1 taşıyan 51 suş (% 61.4), TEM taşıyan 33 (%39.7), CTX-M9 taşıyan 4 izolat (%4.8) ve SHV taşıyan 1 suş tespit edildi (%1.2). Elde edilen veriler dünya genelinde yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Yapılan çalışmalar dünya genelinde en yaygın GSBL'nin CTX-M en az bulunanın ise SHV olduğunu göstermektedir.

4. Sonuçlar

Sonuç olarak, çalışılan tüm suşlar arasında 10 farklı virülans gen kombinasyonu görülmüş ve CTX-M tipi GSBL'nin diğer GSBL tiplerine oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Belirli bir enfeksiyondaki suşlarının net virülansı, sahip oldukları virülans faktörlerinin varlığıyla, ifadesiyle ve konukçu organizmada mevcut çevresel koşullar ile belirlenir. Virülans faktörlerinin ve antibiyotik direnç mekanizmalarının tanımlanması fenotipik (proteome analizi) veya moleküler (DNA dizi tekniği) tanı ve epidemiyolojisinde daha kesin yaklaşımların uygulanmasını kolaylaştırabilir.

Teşekkür

Bu çalışma Gümüşhane Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje No: 18.119.03.02.

Kaynaklar

- Abe, C.M., Salvador, F.A., Falsetti, I.N., Vieira, M.A., Blanco, J., Blanco, J.E., Blanco, M., Machado, A.M., Elias, W.P., Hernandez, R.T. ve Gomes, T.A., 2008. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 52, 397-406.
- Alyamani, E.J., Khiyami, M.A., Booq, R.Y., Alnafjan, B.M., Altammami, M.A. ve Bahwerth, F.S., 2015. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) produced by clinical isolates of *Acinetobacterbaumannii* in Saudi Arabia. *Ann ClinMicrobiolAntimicrob*, 20, 38.
- Arabi, S., Tohidi, F., Naderi, S., Nazemi, A., Jafarpour, M. ve Naghsbandi, R., 2012. The common fimbarie genotyping in Uropathogenic *Escherichia coli*. *Ann Biol Res*, 3, 4951-4954.
- Bektaş, A., Güdücüoğlu, H., Gürsoy, N.C., Berktas, M., Gültepe, B.S., Parlak, M., Otlu, B. ve Tekerekoğlu, M.S., 2018. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının gsbl genlerinin araştırılması. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 23, 116-123.
- Bien, J., Sokolova, O. ve Bozko, P., 2012. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int J Nephrol*, 2012, 1-15.
- Bush, K. ve Jacoby, G.A., 2010. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 969-976.
- Cicek Copur, A., Saral, A., Ozad Duzgun, A., Yasar, E., Cizmeci, Z., Ozlem Balci, P., Sari, F., Firat, M., Altintop, Y.A., Ak, S., Caliskan, A., Yildiz, N., Sancaktar, M., Esra Budak, E., Erturk, A., Birol Ozgumus, O. ve Sandalli, C., 2013. Nationwide study of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases TEM, SHV and CTX-M in Turkey. *J Antibiot (Tokyo)*, 66, 647-650.
- Denk, A. ve Sağmak Tartar, A., 2015. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 29, 51-55.
- Doğru, A., Üçışık, A.C., Sargın, F., Aydın, Ö., Ergen, P. ve Tükenmez Tigen, E., 2014. İdrar örneklerinde üretilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Göztepe Tıp Dergisi*, 29, 219-224.
- Duman, Y., Güçlüer, N., Serindağ, A. ve Tekerekoğlu, M.S., 2010. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu-beta laktamaz (GSBL) varlığı. *Fırat Tıp Dergisi*, 15, 197-200.
- Düzgün, Özad A., Okumuş, F., Saral, A., Çiçek, A.Ç. ve Cinemre, S., 2019. Determination of antibiotic resistance genes and virulence factors in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection from Turkey. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52,e20180499.
- Emody, L., Kerényi, M. ve Nagy, G., 2003. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22, 29-33.
- Eucast Version 9.0: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>
- Firoozeh, F., Saffari, M., Neamati, F. ve Zibaei, M., 2014. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 219-222.
- Fluit, A.C., Visser, M.R ve Schmitz, F.J., 2001. Molecular detection of antimicrobial resistance. *ClinMicrob Rev.*, 14, 836-871.
- Johnson, J.R., 1991. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *ClinMicrobiol Rev.*, 4, 80-128.
- Johnson, J.R., Kuskowski, M.A., Obryan, T., Colodner, R. ve Raz, R., 2006. Virulence genotype and phylogenetic origin in relation to antibiotic resistance profile among *Escherichia coli* urine sample isolates from Israeli women with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 26-31.
- Kaçmaz, B., Aksoy, A. ve Sultan, N., 2007. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında oral antibiyotiklere karşı direncin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64, 11-15.
- Karimian, A., Momtaz, H. ve Mahbobe, M.M., 2012. Detection of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in patients with urinary tract infections in Iran. *Afr J Microbiol Res*, 6, 6811-6816.
- Kuzucu, Ç., Yetkin, F., Görgeç, S. ve Yasemin Ersoy, Y., 2011. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere

- karşı duyarlılıklarının araştırılması, Mikrobiyoloji Bülteni, 45, 28-35.
- Momtaz, H., Karimian, A., Madani, M., Safarpour Dehkordi, F., Ranjbar, R., Sarshar, M. ve Souod, N., 2013. Uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: Serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 29, 12-8.
- Oliveira, F.A., Paludo, K.S., Arend, L.N., Farah, S.M., Pedrosa, F.O., Souza, E.M., Surek, M., Picheth, G. ve Fadel-Picheth, C.M., 2011. Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet Mol Res*, 10, 4114-4125.
- Paterson, D.L. ve Bonomo, R.A., 2005. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *ClinMicrobiol Rev*, 18, 657-686.
- Polse, R.F., Yousif, S.Y. ve Assafi, M.S., 2016. Prevalence and molecular characterization of extended spectrum betaLactamases-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated in Zakho, Iraq, *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 6, 163-167.
- Rahdar, M., Rashki, A., Miri, H.R. ve Rashki Ghalehnoo, M., 2015. Detection of pap, sfa, afa, foc, and fimAdhesin-Encoding Operons in Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates Collected From Patients With Urinary Tract Infection. *Jundishapur J Microbiol*, 8, e22647.
- Rawat, D. ve Nair, D., 2010. Extended-spectrum β -lactamases in Gram negative bacteria. *J Glob Infect Dis*, 2, 263.
- Sana, T., Rami, K., Racha, B., Fouad, D., Marcel, A., Hassan, M., Sani, H. ve Monze, H., 2011. Detection of genes TEM, OXA, SHV and CTX-M in 73 clinical isolates of *Escherichia coli* producers of extended spectrum beta-lactamases and determination of their susceptibility to antibiotics. *The International Arabic Journal*, 1(1), 5.
- Shakya, P., Shrestha, D., Maharjan, E., Sharma, V.K. ve Paudyal, R., 2017. ESBL Production Among *E. coli* and *Klebsiella* spp. Causing Urinary Tract Infection: A Hospital Based Study. *Open Microbiol J*, 28, 23-30.
- Stordeur, P., Bree, A. ve Mainil, J., Moulin-Schouleur, M., 2004. Pathogenicity of pap-negative avian *Escherichia coli* isolated from septicemic lesions. *Microbes Infect*, 6, 637-645.
- Subashchandrabose, S. ve Mobley, H.L.T., 2015. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*, doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012.
- Sujatha, R., Kumar, A. ve Kumar, A., 2017. Molecular characterization of TEM, SHV and CTX-M extended spectrum beta lactamase among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in urinary isolates. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 16, 76-81.
- Tarchouna, M., Ferjani, A., Ben-Selma, W. ve Boukadida, J., 2013. Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Int J Infect Dis*, 17, e450-453.
- Terlizzi, M.E., Gribaudo, G., ve Maffei, M.E., 2017. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1-23.
- Yun, K.W., Kim, H.Y., Park, H.K., Kim, W. ve Lim, I.S., 2014. Virulence factors of uropathogenic *Escherichiacoli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J MicrobiolImmunolInfect*, 47, 455-461.