

# Üriner Sistem İnfeksiyonu Patogeneğinde Bakteriyel Virülans Faktörleri

Ferda Tunçkanat

## Giriş

Üriner sistemin ve etraf dokuların kompleks bir yapı göstermeleri, üriner sistemde farklı anatomik düzeydeki infeksiyonların ortaya çıkışında ve şiddetinde farklı mekanizmaların rol oynamasına neden olmaktadır. Patolojik mekanizmaların yaşa ve zeminde anatomik ya da işlevsel bir bozukluk bulunup bulunmamasına göre değişkenlik göstermesi olayı daha da karmaşık bir hale getirmektedir.

## Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkenleri

Üriner sistem infeksiyonlarının (ÜSİ) büyük bir bölümünü kolon florasından gelen bakteriler oluşturmaktadır, diğerleri ise vagina ya da perineal bölge florasından kaynaklanmaktadır. *Escherichia coli* en sık rastlanılan üriner patojen olup, toplumdan kazanılmış ÜSİ'nun % 85'ini oluşturmaktadır (1). Bundan sonra sırayı *Proteus*, *Klebsiella* gibi diğer enterik Gram-negatif basiller ve *Staphylococcus saprophyticus* almaktadır. Hastane infeksiyonlarının ise % 50'si *E.coli* tarafından, geri kalanı ise *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus* ve *Staphylococcus epidermidis* tarafından oluşturulmaktadır (2). Funguslar ise hemen her zaman hastane infeksiyonuna neden olurlar. Bu iyi bilinen üriner patojenlerin yanı sıra *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* da dahil olmak üzere *Mycoplasma* türleri ve B grubu streptokoklar gibi çeşitli bakteriler ÜSİ etkeni olabilmektedir.

Bakteriler üriner sisteme üç muhtemel yol ile gelerek yayılım gösterirler: asandan yol, hematogen yol ve lenfatik yol. Bakteri hangi yolla gelirse gelsin bir kez üriner sistemin herhangi bir bölgesine ulaştığında, infeksiyon gelişip gelişmeyeceği üç faktör tarafından belirlenir: [1] inokulum miktarı, [2] bakteri virülansı, [3] konakçı savunma mekanizmaları. Bu faktörler aynı zamanda ÜSİ'nun lokalizasyonunu belirleyen faktörlerdir. Üriner sistemde konakçı savunmalarının baskılanmasına neden olan yapısal ya da işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda virülansı düşük bir bakterinin çok küçük miktarları bile ciddi bir infeksiyonun oluşmasına neden olabilirken, altta yatan majör bir anomalinin bulunmadığı, konakçı savunmalarının yeterli olduğu durumlarda esas rolü inokulum miktarı ve bakteriyel virülans faktörleri oynamaktadır.

## Bakteriyel Virülans Faktörleri

Virülans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir. Tüm bakteriler üriner sistemde aynı derecede inflamasyona yol açmazlar. Bazı üriner patojenler görece olarak avirülans ve fırsatçı olup, yalnızca konakçı savunmaları baskılandığı zaman infeksiyon oluşturabilirler. Diğerleri ise normal kolon florasının küçük bir bölümünü oluşturdukları halde sahip oldukları bazı virülans faktörleri sayesinde kolon florasından seçilerek üriner sisteme kolayca girebilir ve normalde oldukça etkili olan konakçı savunmalarına karşı koyarak infeksiyon oluşturabilirler. ÜSİ patogeneğinde rol oynayan başlıca bakteriyel virülans faktörleri şunlardır:

## Belirli O:K:H Serotip Ekspresyonu

*E.coli* gibi dominan üropatojen olan bakteri türleri içinde bile ancak belirli serogruplar infeksiyonların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Pyelonefrit, sistit, asemptomatik bakteriüri olgularından ya da fekal floradan izole edilen suşların O ve K antijenleri farklılık göstermektedir (3). Pyelonefritojenik izolatlar kısıtlı sayıda O:K:H serotiplerine ait olup bu suşlar aynı zamanda diğer virülans faktörlerine de sahiptirler (4-6). O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 ve O75 antijenlerine sahip *E.coli* suşları, pyelonefritojenik suşların % 80'ini oluşturmaktadır (4). Pyelonefritojenik *E.coli* suşları arasında en sık görülen K antijenleri ise K1, K2, K5, K12, K13 ve K51'dir (7).

## Bakteriyel Lipopolisakarid

Gram-negatif bakterilerde lipopolisakarid (LPS) tabaka, gerek sistit gerekse pyelonefrit seyri sırasında lokal inflamatuvar yanıtı indükleyerek semptom ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca LPS tabakanın lipid A kısmı IgM ve IgG yanıtına neden olur. LPS'in üreter peristaltizmini azaltarak bakterinin üreterden böbreğe doğru çıkışını kolaylaştırdığı ve bu şekilde ÜSİ patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (8).

## Kapsüler Polisakarid (K Antijeni)

Bilindiği gibi kapsüllü bakterilerde kapsül, fagositozu önleyerek bir virülans faktörü oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda *E.coli* kapsülünün de renal parenkimde bakteriyi fagositozdan koruduğu ortaya konmuştur (7). Pyelonefritojenik suşlarında belirli K antijenlerinin daha sık bulunuşu da bu bulguları desteklemektedir.

## Bakteriyel Aderans

Miksiyon ile daha da güçlenen sürekli idrar akımının bulunduğu üriner sistemde bakterinin kolonizasyonu, persistansı ve infeksiyon oluşturabilmesi için öncelikle üroepitelyal hücrelere adere olabilmesi gerekmektedir (9,10). Aderans bakterilerinin epitelyal yüzeylere özgül olarak bağlanmasıdır. Bunun için hücre yüzeyinde spesifik reseptörlerin bulunması gerekmektedir. Aderans, fekal floradaki birçok bakteri arasında seleksiyonu sağladığı gibi, infeksiyonun anatomik düzeyini belirler; bakterinin üremesini kolaylaştırır; ayrıca direkt temas nedeni ile bakterinin toksisitesini artırır. Böylece bakteriler derin dokulara kolayca invaze olurlar (11).

## Bakteriyel Adezinler

Fimbria'lar adezyondan sorumlu en önemli bakteri yüzey adezinleri ya da ligandları olarak bilinmektedir. Her bakteri, ucunda adezin bulunan 100-200 fimbria taşıyabilir. Elektron mikroskopisi ve eritrosit aglütinasyonu yöntemleri kullanılarak farklı morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip birçok fimbria tipi tanımlanmıştır. Ancak bazı bakteri türlerinin fimbria olmaksızın da adere olabildikleri gösterilmiştir. Üzerinde en çok çalışılan üropatojen olan *E.coli*'nin fimbria'ları adezin proteinlerinin reseptör özgülüklerine göre sınıflandırılmaktadır.

**Tip 1 fimbria:** Kobay eritrositlerini aglütine etme özelliğine sahip olup bu olay ortamda mannoz bulunması ile inhibe olur. Bu

nedenle bu tip fimbriya "mannoza duyarlı" fimbria adı da verilmektedir (12). Birçok *E.coli* izolatında tip 1 fimbria ya da tip 1 fimbriayı eksprese etme kapasitesi vardır. Tip 1 fimbria'nın biyolojik rolünün bakterinin kolon mukusuna adezyonunu sağlamak olduğu öne sürülmüştür (4). Tip 1 fimbriaların üroepitelyal hücrelere tutunmadaki rolleri ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır. Bir kısım çalışmalarda mannoza duyarlı *E.coli*'lerin üroepitelyal hücrelere tutunmalarının çok zayıf olduğu, oysa bukkal epitelyal hücrelere gayet iyi adere olabildikleri öne sürülürken (13), bunun tersi bazı çalışmalarda üroepitelyal hücrelerde önemli bir tip 1 fimbria adersinin varlığı gösterilmiştir (14,15). Bu çelişkili sonuçlar kullanılan yöntemlerin farklılığından ileri gelebilir. Poliklonal antikor ve immün boyama yöntemleri kullanılarak alt ÜSİ'nden izole edilen *E.coli* suşlarının idrarda in vivo olarak tip 1 fimbria yaptığı gösterilmiştir (16). Tip 1 fimbria ayrıca *E.coli*'nin insan üreteral mukoza epitel hücrelerine (17) ve idrarda normalde bulunan Tamm-Horsfall proteini ya da üromukoide tutunmasını da sağlamaktadır (18). Üriner katetere bakteriyel adezyonda da yine tip 1 fimbria ekspresyonunun esas rolü oynadığı düşünülmektedir (19). Mannoza duyarlı adezinler salgısal IgA'da bulunan mannoz ile de etkileşime girmektedirler. Tip 1 fimbria'nın mannoza duyarlı oluşu, D-mannoz içeren glikoproteinlerin oligosakarid kısımlarının bu fimbria için reseptör oluşturabileceğini düşündürmüştür. Birçok doku sisteminde D-mannoz bulunmaktadır (12). Üriner sistemde de D-mannoz reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Tip 1 fimbria yapan *E.coli* suşlarının üromukoide kuvvetle adere olmasında bu maddenin mannozdan zengin oluşu rol oynamaktadır (18).

**P fimbria:** İnsan eritrositlerini aglutine etme özelliğine sahip, "mannoza dirençli" bir fimbriadır. P fimbria olarak adlandırılmasının nedeni, özgül olarak eritrosit ve üroepitelyal hücrelerdeki P kan grubu antijenlerine bağlanmasıdır (20,21). Bu tip fimbria ancak bazı *E.coli* suşları tarafından belirli çevresel üreme koşullarında yapılır. P fimbrialar üromukoide yapışmazlar ancak üroepitelyal hücrelere yüksek kapasite ile adere olurlar (22, 23). P fimbrianın yapısı oldukça kompleks olup, birkaç farklı fimbrial antijen olarak eksprese edilmektedirler. Hem mannoza duyarlı hem mannoza dirençli fimbrialar aynı bakteri suşu üzerinde bulunabilirler.

Özel bir grup glikosfingolipid, P fimbria için reseptör rolü oynamaktadır (21,23). Bu glikolipidlerin Gal alfa 1-4 Gal beta fraksiyonu P fimbria için özgül bağlanma bölgesidir. Gal alfa 1-4 Gal beta reseptörleri toplama kanalları, renal pelvis, ureter, mesane ve vagina epitellerinde mevcut olup, polimorf nüveli lökositlerde bulunmaz.

**X adezinler:** Pyelonefritojenik *E.coli*'lerin önemli bir bölümü, insan eritrositlerindeki non-P ve non-mannoz yapıları tanıır. Bu tür tanıma ve aderensten sorumlu adezinlere başlangıçta X adezinler adı verilmiş, daha sonra bunların fimbrial ve nonfimbrial adezin ve ligandları içeren heterojen bir grup olduğu anlaşılmıştır (24). Daha yeni çalışmalarda daha az sayıda *E.coli* suşu tarafından in vivo olarak idrarda eksprese edilen başka fimbrial ve non-fimbrial ligand ve adezinler tanımlanmıştır (25). Bunlar S, tip 1C ve G fimbrialar ile M adezinler, Dr hemagglütinin ve henüz tanımlanmamış olan X adezinler olup, farklı moleküler bağlanma özgülüğünde ve farklı serolojik özelliktedirler (26).

Adezinler, belirgin bir doku tropizmi gösterirler ve insan böbreğindeki farklı dokulara bağlanırlar. Pyelonefritojenik suşların % 90'ından fazlasında P fimbria ekspresyonu vardır. Oysa fekal *E.coli*'lerde bu oran % 16'dır. ÜSİ şiddeti ile tip 1 fimbria arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak bu, tip 1 fimbrianın üriner sistem kolonizasyonunda rolü olmadığını göstermez. Aksine, çalışmalar tip 1 fimbrianın vaginal introitus ve mesane de dahil olmak üzere alt üriner sistem kolonizasyonunu kolaylaştırdığını; oysa P fimbria ve diğer adezinlerin üst üriner sistem kolonizasyonu ve infeksiyonu için şart olduğunu düşündürmektedir (27,28).

Peter de Man ve arkadaşları (29,30) akut pyelonefritli hastalar-

da yaptıkları çalışmalarda, Gal alfa 1-4 Gal beta reseptörlerine bağlama kapasitesi olan *E.coli* suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda, diğer suşların etken olduğu infeksiyonlardakine göre, oluşan inflamatuvar yanıtın önemli ölçüde yüksek, böbreğin konsantrasyon etme kapasitesinin ise önemli derecede düşük olduğunu göstermişlerdir.

ÜSİ patogenezinde bakteriyel adersans en çok *E.coli*'ler üzerinde çalışılmakla birlikte diğer üropatojenlerin virülans faktörleri ile ilgili çalışmalar da sürdürülmektedir. Üriner sistem dışında önemli bir patojen olmadığı halde özellikle genç kadınlarda sistit etkeni olan *S.saprophyticus*'un üroepitelyal hücrelere adere olduğu ve bu adersandan laktöz-amin yapısında bir adezinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (31). Schneider ve Riley (32) *S.saprophyticus*'un hücre yüzey hidrofobitesinin bu mikroorganizmanın üroepitelyal hücrelere adersansında rol oynayan önemli bir virülans faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Üriner kateteri olmayan hastalarda çok nadir olarak infeksiyon etkeni olan *S.epidermidis* ise, yabancı cisimlere tutunarak bunların yüzeyinde bir biyofilm oluşturma özelliği nedeniyle, üriner kateteri olan hastalarda sıklıkla infeksiyon etkeni olabilmektedir. Guzman ve arkadaşları (33) enterokok üriner izolatlarının, nonüriner izolatlara göre üroepitelyal hücrelere çok daha yüksek kapasite ile adere olduklarını göstermişlerdir.

Gram-negatif bakterilerden *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri ve *Providencia stuartii*'nin hem üroepitelyal hücrelere adersansa hem de üriner katetere tutunmada rol oynayan fimbria eksprese edebildikleri gösterilmiştir (19,34). Silverblatt (35), *P.mirabilis* üriner izolatlarında in vivo olarak bir faz varyasyonu tanımlamıştır. Bu izolatlar sıçan renal pelvisinde tip 1 fimbrialarını kaybetmektedirler.

#### Serumun Bakterisid Etkisine Direnç

*E.coli*'nin serumda öldürülmesi komplemanın klasik ve alternatif yoldan aktivasyonu ile olmaktadır (36). O antijeni komplek olan suşlar, serumun bakterisid aktivitesine inkomplet olanlardan daha duyarlıdır. Yani serumun bakterisid etkisine dayamlılık kısmen bakteri duvarı lipopolisakaridine bağlı olup, kapsül polisakaridinin serum direncinde önemli bir rolünün olmadığı düşünülmektedir (6,7). Bununla beraber Kl polisakaridi negatif mutantlar ile yapılan bir çalışmada, Kl ekspresyonunun serum direnci için gerekli olduğu, Kl sentezi ortadan kalktığında serum direncinin de ortadan kalktığı gösterilmiştir (37).

#### Bakteriyel Hemolizinler

Bakteriyel hemolizinler bir grup ekstraselüler sitotoksik polipeptid olup, eritrositleri eritirir. Eritrosit üzerinde oluşturdukları bu etkinin yanı sıra polimorf nüveli lökosit, monosit ve fibroblast gibi bir grup hücreye daha in vitro toksik etki gösterirler. *E.coli*'nin alfa hemolizini renal tübül hücrelerde de hasar oluşturuca etkiye sahiptir (38). Alfa hemolizinin bu şekilde *E.coli*'nin renal parenkimde yayılımını sağladığı düşünülmektedir (39). Ancak hemolizin alt üriner sistemde bakteri persistansını sağlamaktadır. Pyelonefritojenik *E.coli* suşlarının in vitro olarak renal tübül epitelyal hücre kültürlerinde sitotoksik etki yaptıkları ve bu aktivitenin hemolizin yapımı ile korele olduğu gösterilmiştir (40). Hemolizin yapımı kromozomal olup, plazmidlerce de kodlanabilmektedir. Ancak üropatojenlerde kromozomal hemolizin yapımı predominantır. Hemolizin yapımını kodlayan genlerle, P fimbria yapımını ve serum direncini kodlayan genlerin kromozom üzerinde yan yana bulunup, birbirleriyle ilişkili olmaları da bir diğer ilginç bulgudur (41).

#### Aerobaktin Yapımı

*E.coli*'nin ÜSİ'nde serbest demir için kompetisyona girebilme yeteneğinin önemli bir virülans faktörü olduğu gösterilmiştir. *E.coli* aerobik metabolizması ve üreme için serbest demire gerek-

sinim duyar. *E.coli*'de hücre içine demir alınımı ile ilgili iki mekanizma tanımlanmıştır (42): hydroxymate tip siderofor (aerobaktin) ve catechol tip siderofor (enterochelin).

Asandan ÜSİ'nda demir bağlanmanın esas rolü aydınlığa kavuşmamıştır; ancak aerobaktin yapan suşların pyelonefrit ve sistit etkeni olarak çok daha fazla görüldüğü bilinmektedir (43,44). Aerobaktin ve hemolizin yapımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak aerobaktin ile P fimbria ekspresyonu arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur (43):

## Kaynaklar

- Bryan CS, Reynolds KL. Community-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol* 1984; 132: 490-3
- Bryan CS, Reynolds KL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and outcome. *J Urol* 1984; 132: 494-8
- Lidin-Janson G, Hanson LA, Kaijser B, et al. Comparison of *Escherichia coli* from bacteriuric patients with those from faeces of healthy school children. *J Infect Dis* 1977; 136: 346-53
- Orskov F, Orskov I. Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology taxonomy and evolution of the Enterobacteriaceae and other bacteria. *J Infect Dis* 1983; 148: 346-57
- Lomberg H, Hellstrom M, Jodal U, et al. Properties of *Escherichia coli* in patients with renal scarring. *J Infect Dis* 1989; 159: 579-82
- Svanborg-Eden C, de Man P. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 731-50
- Svanborg-Eden C, Hagberg L, Hull R, et al. Bacterial virulence versus host resistance in the urinary tracts of mice. *Infect Immun* 1987; 55: 1224-32
- Thulesius O, Araj G. The effect of uropathogenic bacteria on ureteral motility. *Urol Res* 1987; 15: 273-76
- Fowler JE Jr, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent infections: VII. the role of bacterial adherence. *J Urol* 1977; 117: 472-6
- Svanborg-Eden C, Hagberg L, Hanson LA, et al. Adhesion of *Escherichia coli* in urinary tract infection. *CIBA Found Symp* 1981; 80: 161-87
- Zafriri D, Gron Y, Eisenstein BI, et al. Growth advantages and enhanced toxicity of *Escherichia coli* adherent to tissue culture cells due to restricted diffusion of products secreted by cells. *J Clin Invest* 1987; 79:1210-6
- Ofek I, Mirelman D, Sharon N. Adherence of *Escherichia coli* to human mucosal cells mediated by mannose receptors. *Nature* 1977; 265:623-5
- Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, et al. Adhesion, hemagglutination and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun* 1981; 31: 564-70
- Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL, et al. Mannose sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131: 906-10
- Yamamoto T, Fujita K, Yokota T. Adherence characteristics to human small intestinal mucosa of *Escherichia coli* isolated from patients with diarrhea or urinary tract infections. *J Infect Dis* 1990; 162: 896-908
- Kisielius PV, Schwan WR, Amundsen SK, et al. In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type 1 and P pili in the urine of adults with acute urinary tract infection. *Infect Immun* 1989; 57: 1656-62
- Fujita K, Yamamoto T, Yokota T, et al. In vitro adherence of type 1 fimbriated uropathogenic *Escherichia coli* to human ureteral mucosa. *Infect Immun* 1989; 57: 2574-9
- Orskov I, Orskov F, Birch-Anderson A. Comparison of *Escherichia coli* fimbrial antigen F7 with type 1 fimbriae. *Infect Immun* 1980; 27: 657-66
- Mobley HL, Chippendale GR, Tenney JH, et al. Expression of type 1 fimbriae may be required for persistence of *Escherichia coli* in the catheterized urinary tract. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 2253-61
- Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, et al. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1189-92
- Leffler H, Svanborg-Eden C. Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* on human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect Immun* 1981; 34: 920-9
- Vaisanen V, Tallgren L, Makela P, et al. Mannose resistant haemagglutination and P antigen recognition are characteristics of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. *Lancet* 1981; 2: 1369-77
- Svanborg-Eden C, Anderson B, Hagberg L, et al. Receptor analogues and anti-pili antibodies as inhibitors of bacterial attachment in vivo and in vitro. *Ann NY Acad Sci* 1983; 409: 580-92
- Labigne-Roussel AF, Lark D, Schoolnik G, et al. Cloning and expression of a fimbrial adhesin (AFA-I) responsible for P blood-group independent mannose-resistant hemagglutination from a pyelonephritic *Escherichia coli* strain. *Infect Immun* 1984; 46: 251-9
- Pere A, Nowicki B, Saxen H, et al. Expression of P, type 1 and type 1C fimbriae of *Escherichia coli* in the urine of patients with acute urinary tract infection. *J Infect Dis* 1987; 156: 567-74
- Nowicki B, Labigne A, Moseley S. The Dr hemagglutinin, afimbrial adhesin AFA-I and AFA-II and F 1845 fimbriae of uropathogenic and diarrhea associated *Escherichia coli* belong to a family of hemagglutinins with Dr receptor recognition. *Infect Immun* 1990; 58: 279-81
- Iwahi T, Abe Y, Nakao M, et al. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli* in mice. *Infect Immun* 1983; 39: 1307-15
- Svanborg-Eden C, Gotschlich EC, Korhonen TK, et al. Aspects of structure and function of pili of uropathogenic *E.coli*. *Prog Allergy* 1983; 33: 189-202
- De Man P, Jodal U, Lincoln K. Bacterial attachment and inflammation in the urinary tract. *J Infect Dis* 1988; 158: 29-35
- De Man P, Jodal U, Van Kooten C, et al. Bacterial adherence as a virulence factor in urinary tract infection. *APMIS* 1990; 98: 1053-60
- Hovelius B, Mardh PA. *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infection. *Rev Infect Dis* 1984; 6:328-37
- Schneider PF, Riley TV. Cell-surface hydrophobicity of *Staphylococcus saprophyticus*. *Epidemiol Infect* 1991; 106: 71-5
- Guzman CA, Pruzzo C, Lipira G, et al. Role of adherence in pathogenesis of *Enterococcus faecalis* urinary tract infection and endocarditis. *Infect Immun* 1989; 57: 1834-8
- Mobley HL, Chippendale GR, Tenney JH, et al. MR/K hemagglutination of *Providencia stuartii* correlates with adherence to catheters and with persistence in catheter associated bacteriuria. *J Infect Dis* 1988; 157: 264-71
- Silverblatt FS. Host-parasite interaction in the rat renal pelvis: a possible role of pili in the pathogenesis of pyelonephritis. *J Exp Med* 1974; 140: 1696-711
- Taylor PW, Robinson MK. Determinants that increase the serum resistance of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1980; 29: 278-8
- Leying H, Suerbaum S, Kroll HP, et al. The capsular polysaccharide is a major determinant of serum resistance in KI positive blood culture isolates of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1990; 58: 222-7
- Keane WF, Welch R, Gekker G, et al. Mechanism of *Escherichia coli* alpha hemolysin induced injury to isolated renal tubular cells. *Am J Pathol* 1987; 126: 350-7
- Hughes C, Hacker J, Roberts A, et al. Hemolysin production as a virulence marker in symptomatic and asymptomatic urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1983; 39: 546-51
- Mobley HL, Green DM, Trifillis AL, et al. Pyelonephritogenic *Escherichia coli* and killing of cultured human renal proximal tubular epithelial cells: role of hemolysin in some strains. *Infect Immun* 1990; 58: 1281-9
- Berger H, Hacker J, Jaurez A, et al. Cloning of chromosomal determinants coding hemolysin production and mannose-resistant hemagglutination in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1982; 152: 1241-7
- Stuart SJ, Greenwood KT, Luke RKJ. Hydroxymate mediated transport of iron controlled by Col V plasmids. *J Bacteriol* 1980; 143: 35-42
- Jacobson SH, Hammarlind M, Lidfeldt KJ, et al. Incidence of aerobactin positive *Escherichia coli* strains of patient with symptomatic urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 630-4
- Johnson JR, Moseley SL, Roberts PL, et al. Aerobactin and other virulence factor genes among strains of *Escherichia coli* causing urosepsis: association with patient characteristics. *Infect Immun* 1988; 56: 405-12