

Panel 8 sunuları

İSHAL YAPAN ESCHERICHIA COLI İNFEKSİYONLARI

Yöneten: **Bülent SÜMERKAN**

- Escherichia coli ishallerinde etiyoloji ve patogenez
Ayşe WILLKE
- İshal oluşturan Escherichia coli infeksiyonları: Epidemiyoloji,
Klinik, tedavi
Duran ARSLAN
- Escherichia coli ishallerinde laboratuvar tanısı
Betigül ÖNGEN

ESCHERICHIA COLI İSHALLERİNDE ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Ayşe WILLKE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KOCAELİ
ayse_willke2002@yahoo.com, aysewillke2002@gmail.com

ÖZET

Escherichia coli insan sindirim kanalının normal bakteri florasının bir üyesidir ve aynı zamanda ishal, üriner infeksiyonlar, sepsis ve menenjit gibi değişik hastalıklara yol açabilir.

İshal yapan *E.coli* suşları virulans faktörlerinin özelliklerine göre; enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), enteropatojenik *E.coli* (EPEC), enterohemorajik *E.coli* (EHEC), enteroinvazif *E.coli* (EIEC), enteroagregatif *E.coli* (EAEC veya EAgEC) olmak üzere en az beş patotip (veya virotip) içinde sınıflandırılır. Her patotipteki *E.coli* suşları farklı virulans mekanizmalarına sahiptir ve değişik tiplerde ishale yol açar. ETEC suşlarının kolonizasyon faktör antijenleri (CFA) vardır ve ek olarak ısıya duyarlı (LT) ve ısıya dirençli (ST) toksin oluştururlar. EIEC suşları kolon enterositlerine kolonize olmaları için invazın plazmid antijenleri (Ipa) taşırlar ve *Shigella* enterotoksini oluştururlar. EPEC konak hücreye demet oluşturan (Bfp) pilusları ile tutunur ve enterositleri "tutunma bozma" mekanizması ile etkiler. EHEC kolonizasyon için intimini kullanır ve Shiga toksinleri salgılar. EAEC suşları ise agregatif aderens fimbriyelerine ve enteroagregatif ısıya dirençli enterotoksine sahiptir. Burada, ishal yapan başlıca *E.coli* patotiplerinin belli başlı virulans faktörleri ve *E.coli* ishallerinin patogenezi kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli* ishalleri, *Escherichia coli* patotipleri, patogenez

SUMMARY

Etiology and Pathogenesis of Diarrhea Caused by *Escherichia coli*

Escherichia coli is a common member of normal bacterial flora of the human gastrointestinal tract and also can cause different types of diseases such as diarrhea, urinary tract infections, sepsis and meningitis.

Diarrheagenic *E.coli* strains are classified into at least five pathotypes (or virotypes) based on the features of virulence factors; including enterotoxigenic *E.coli* (ETEC), enteropathogenic *E.coli* (EPEC), enterohemorrhagic *E.coli* (EHEC), enteroinvasive *E.coli* (EIEC), enteroaggregative *E.coli* (EAEC or EAgEC). *E.coli* strains in each pathotype have different virulence mechanisms and can cause various type of diarrhea. ETEC strains possess colonization factor antigens (CFA) and produce heat-labile (LT) and heat-stable (ST) toxins. EIEC strains have invasion-plasmid antigens (Ipa) for invasion to colonic enterocytes and produce *Shigella* enterotoxin. EPEC attach to host-cell by bundle-forming pili and have attaching-effacing effect on enterocytes. EHEC use intimin for colonization and secrete Shiga toxins. EAEC strains have aggregative adherence fimbria and enteroaggregative heat-stable enterotoxin. Herein, main virulence factors of major diarrheagenic *E.coli* pathotypes and the pathogenesis of those infections were reviewed briefly.

Keywords: diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* pathogenesis

Escherichia coli insan barsak florasının bir üyesidir ve dışkı kültürlerinden en çok üretilen bakteridir. Aynı zamanda sulu ishalden dizanteriye benzer ishale kadar değişen tiplerde ishaller, üriner infeksiyonlar, hemolitik üremik sendrom (HÜS), pnömoni, sepsis, menenjit vb infeksiyonlara da yol açabilir⁽⁶⁾. *E.coli*'nin hem normal floranın üyesi olup hem de sıklıkla değişik infeksiyonlara yol açması merak konusu ol-

muş ve bu bakteri bilim adamları tarafından araştırmalar için model olarak seçilmiştir⁽³⁾. Bakteri metabolizması, hücre bölünme süreci, hücre duvarı biyosentezi, bakteri genetiği ve diğer bir çok bilimsel çalışmada en çok incelenen bakteri *E.coli*'dir. Bu araştırmalar sonucunda bakteri genomu tamamen belirlenmiştir. Genom sekanslamasında *E.coli* DNA'sının % 2'sinin mobil genetik elemanlardan oluştuğu görül-

müştür. Faj, plazmid ve transpozonlardan oluşan bu genetik elemanların bakteri genomunun evriminden ve *E.coli* suşlarının farklılığından sorumlu olduğu düşünülmektedir⁽³⁾. Bu hareketli genetik elemanların patojen olmayan *E.coli* suşlarına yatay geçişi ile bu bakterilerin yeni virulans faktörlerini kazandığı ve patojen suşlara dönüştüğü kabul edilmektedir. Bakteriler arasında aktarılan bu genler kromozom veya plazmidde küme halinde bulunduğu için bunlara patojenite adacıkları (pathogenity islands: PAI) denir. *E.coli*'nin birbirinden farklı klinik tablolara yol açan ve bir dizi özgün virulans faktörü taşıyan patotipleri (veya virotipleri) bulunur. Her bir patotipe yer alan *E.coli* suşlarının serogrupları o patotipe özgüdür. Bunlar enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), enteropatojenik *E.coli* (EPEC), enterohemorajik *E.coli* (EHEC), enteroinvazif *E.coli* (EIEC), enteroagregatif *E.coli* (EAEC veya EAgEC) olmak üzere en az beş patotip (veya virotip) içinde sınıflandırılır^(3,7,9). İshal yapan farklı patotiplerin hücreye tutunma ve virulans mekanizmaları birbiriyle örtüşebildiği gibi (Örn: Ortak adezinler, benzer toksinler) *E.coli* suşlarında tanımlanan patojenite mekanizmaları diğer bazı bakterilerle ortak da olabilir. Örn: ETEC toksini ile kolera toksininin benzerliği, EIEC ve *Shigella*'nın invazyon mekanizmalarının benzerliği, EHEC ve *Shigella dysenteriae*'nin Shiga toksini salgılaması, EHEC ve EPEC'in kullandığı tip 3 sekresyon sistemini (Type 3 secretion system: T3SS) *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* türlerinin de kullanması gibi⁽⁷⁾. Bu konuşma metninde değişik patotipteki *E.coli*'lerin neden olduğu ishallerin patogenezi ayrı başlıklar altında ele alınacaktır.

ETEC

ETEC suşları ince barsak mukozasına kolonizasyon faktör antijenleri (colonization factor antigens: CFA) denilen adezinler aracılığı ile bağlanır (İnce barsak aslında *E.coli*'nin fazla sayıda bulunduğu bir bölge değildir). Tarihsel olarak CFA veya *E.coli* yüzey antijenleri (*E.coli* surface antigens: CS) ismi verilen bu yapılar esas olarak bakteri piluslarından oluşur. Bu piluslar klasik şaperonun eşlik ettiği piluslardır ve daha ince, tüyümsü özellik gösterirler. *E.coli*

suşlarında 20'den fazla farklı pilus vardır ve bunlar konak reseptörlerine özgüdür. Her bir pilusa karşı oluşan antikorlar o serotipe karşı koruyucu ama diğerine karşı koruyucu değildir. Dolayısıyla çocuklar birden fazla ETEC ishali geçirebilir, erişkin yaşta ise daha önceki karşılaşmalardan dolayı bu bakteriye bağlı ishallerin görülmediği kabul edilmektedir. İnce barsak mukoza hücrelerine bu şekilde tutunduktan sonra ETEC suşları plazmidlerin kodladığı iki önemli toksini; ısıya duyarlı (heat-labile toxin: LT) ve ısıya dirençli (heat-stable toxin: ST) toksinleri salgılayarak ishale yol açarlar. ETEC suşları en çok ST (% 35) salgılar, bazıları hem ST hem de LT salgılar, daha az bir kısmı ise sadece LT salgılar^(3,5).

LT biyolojik ve antijenik olarak kolera toksiniyle yakından ilişkili bir toksindir. Bu toksinler katalitik özellikte bir A alt birimi ve buna bağlı beşli (pentamer) bir yapıda reseptör bağlayan bir B alt biriminden oluşur (A-B toksinleri). LT konak hücreye B alt birimi ile bağlanır ve A alt birimi enterosit içine girerek adenil siklaz enzimini aktive eder. Hücre içi siklik AMP'nin artışı protein kinaz A'nın aktivasyonunu sağlar bu da "kistik fibroz transmembran geçiş regülatörü (CFTR)" denilen bir molekülün fosforile ve aktive olmasını sağlar. Böylece oldukça karmaşık bir kaskadın devreye girmesi ile klorun aktif sekresyonu, sodyum ve suyun pasif olarak barsak lümenine bol miktarda sekresyonu söz konusudur^(2,3,5).

ST ise tamamen farklı bir moleküldür, küçük bir peptittir ve memelilerin guanilin denilen bir hormonuna benzer. ST aynı zamanda guanilin reseptörü olan enterosit apikal membranında bulunan GTPaza bağlanır. Sonuçta hücre içi GMP düzeyi artar ve bu kez protein kinaz G aktive olur, CFTR fosforilasyonu ve barsak lümenine elektrolit ve sıvı sekresyonu olur^(2,3,5).

EPEC

EPEC infeksiyonunun histopatolojik olarak en önemli özelliği "tutunma ve bozma" (attaching and effacing effect) etkisidir. Bu etkinin oluşması; bakterinin enterosite lokal aderensi, bakterinin enterosit sinyal sistemini uyarması ve enterositle bakteri arasında sıkı bir bağlan-

manın gerçekleşmesi basamakları ile olur. Tam olarak bilinmemekle birlikte sonuçta enterositler arası sıkı bağların zayıflaması, mikrovillusların kaybolması ve doğrudan sıvı kaybı ile ishal geliştiği düşünülmektedir^(2,3,5,8).

EPEC virulans faktörleri kromozom ve plazmidler üzerinde bulunan genlerin kontrolindedir.

Tutunma ve bozma etkisi "enterosit bozma lokusu" (locus of enterocyte effacement: LE-E) denilen; bir T3SS, intimin denilen dış membran adezini, transloke intimin reseptörü (Tir) ve diğer proteinleri kodlayan bir patojenite adası tarafından yönetilir. Ek olarak bir çok EPEC suşu, EPEC aderens faktörü (EAF) plazmid denilen ve tip IV fimbriya veya demet oluşturan piluslar (bundle forming pilus: Bfp) denilen pilusları kodlayan plazmidler taşır. Bfp taşıyan EPEC suşlarına tipik EPEC denir ve bu suşlar enterositlere lokal aderens göstererek bağlanır. Atipik EPEC suşları ise EAF plazmidleri taşımazlar dolayısıyla Bfp'leri yoktur ve bunlar daha az patojendir. Bfp halat benzeri demet şeklinde agregre olmakta ve bakterinin reversibl oto-agregasyonuna yol açmaktadır. Bu özellikleriyle Bfp'nin infeksiyonun başlangıcındaki aderensini yönlendirdiğine ve daha sonra bakterinin barsak yüzeyine dağılmasına yol açtığına inanılmaktadır. EPEC'in başlıca adezin faktörleri Bfp, intimin ve T3SS'inde yer alan EspA proteini-dir^(3,5).

EspA, EPEC'e ait T3SS'te yer alan olağan dışı bir translokasyon proteini-dir. Bilindiği gibi T3SS sisteminde konak hücreye bakteri proteinlerinin oluşturduğu bir oluk oluşmaktadır. İşte bu EspA filamantöz yapısıyla enjektörün iğnesi gibi görev görür ve bakteriyi konak hücreye bağlar. Tir, EspA'nın oluşturduğu oluktan geçerek, EspB ve EspD'nin oluşturduğu delikten konak hücre membranı içine girer ve bakterinin intimin adezini için reseptör görevi görür. İntiminin Tir'le bağlanması sonucu gelişen bazı olaylarla konak hücre iskeletinde aktin nükleasyonu ve flaman oluşumu mekanizmaları harekete geçerek bakterinin bağlandığı yerde kupa benzeri bir taban (kaide) oluşturur, bu da bakterinin hücreye sıkıca yapışmasını sağlar. Yani EPEC kendi taşıdığı reseptörü konak hücre

membranı içine enjekte edip yerleştirerek ona bağlanır ve konak hücre modifikasyonu için kullanır⁽¹⁾.

EHEC

EHEC suşlarının patojenitesinde hem Shiga toksinleri hem de tutunma ve bozma mekanizmaları rol oynar. Yani Shiga toksini (verotoksin de denir) salgılayan *E.coli*'nin (STEC) yapışma ve bozma mekanizmasını sağlayan LEE genleri de varsa bu suşlara EHEC (örn: O157:H7) denir. Dolayısıyla EHEC olmayan sadece Shiga toksini salgılayan STEC suşları da vardır. EHEC suşları aynı zamanda EHEC hemolizini de salgılar. EHEC insanlara genellikle az pişmiş biftek gibi etlerle bulaşır, çünkü bu bakteri sığırların ve diğer ot obur hayvanların sindirim kanalı normal florasında bulunur. EHEC suşlarının infeksiif dozu düşük, 100 bakteriden azdır. İshal yanında hemolitik üremik sendroma (HÜS) ve ölüme yol açabilir. Etkisi hem Shiga toksinleri 1 ve 2 hem de tutunma ve bozma mekanizması ile-dir. Bu toksinler patojenite adacıkları tarafından kodlanır.

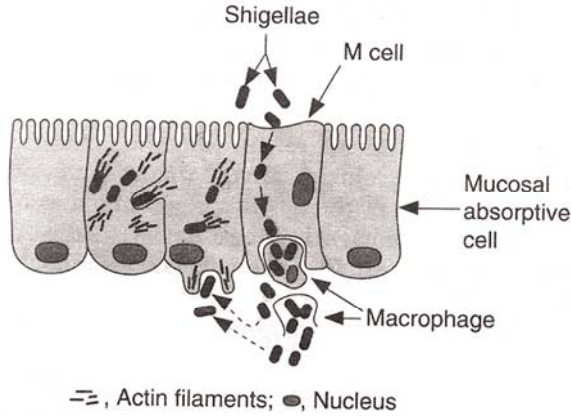
Shiga toksini A-B toksinleri grubundadır, yani bir A alt birimi ve pentamer yapısında B alt birimi vardır. Duyarlı hücre reseptörüne bağlanarak endositozla hücre içine alınır, A alt birimi aktive olarak hücre ribozomunda protein sentezini durdurarak hücre ölümüne yol açar. Sindirim kanalı epitel hücrelerinden geçerek barsak, böbrek ve diğer organların kılcal endotellerini tahrip eder ve bunun sonucunda intravasküler koagülasyon ve sonunda da trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve böbrek yetmezliğine yani HÜS'a yol açar^(2,3).

EİEC

EİEC'nin ishal oluşturma mekanizmaları Shigella ile aynıdır. Bu suşlar genellikle hareketsizdir ve invazyonla inflamasyona ve dizanteriform ishale yol açar. EİEC *Shigella*'ya benzer şekilde T3SS'ni kodlayan büyük bir invazyon plazmidini taşır.

EİEC epiteli, T3SS'i kullanarak invaze eder, fagozomdan kaçarak hücre sitoplazmasında aktin kamçıları ile hareket ederek komşu hücreye ulaşır ve hücre içine girer. Aynı şekilde

taşınarak submukozaya ulaşır ve buradaki makrofajları apopitoza uğratar. İnterlökin 1'in (IL1) makrofajdan dışarı çıkması inflamatuvar yanıtı başlatır. Lökosit göçü olur, lökositler hücreler arasından geçerek olay yerine gelirler ve bakteri geçişi için de ikinci bir yol açarlar. Bakteriler epiteli her iki yolla aştıktan sonra epitel hücrelerini artık bazolateral yüzden kolayca infekte ederler^(3,4,8)(Şekil).



Şekil: Shigella'nın (EİEC'nin de) patojenez aşamaları (Kaynak 8'den alınmıştır).

EAEC

EAEC mukozaya, in-vitro olarak hücelere ve plastik yapılaraya yapışma özelliğindedir. Mekanizması tam anlaşılammış olmakla birlikte insan kolon mukozasına agregasyonla yapışarak mikrovillus kaybına ve hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir.

EAEC'nin agregatif aderens fimbriaları (AAF/I ve AAF/II) diye bilinen şaperon kullanan, plazmidde bağımlı pilusları vardır. Bazı EAEC suşlarının sitotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Bu toksine enteroagregatif sitotoksin (EAST) denir. Bu toksin de plazmid tarafından kodlanmaktadır. Bu toksinin hücrelerde yuvarlaklaşmaya, hücre kültürlerinde hücre kopmalarına, insan barsak modelinde kriptomlerde dilatasyon ve hücre harabiyetine yol açtığı gösterilmiştir^(2,3).

İshal yapan *E.coli* suşlarının yukarıda anlatılanlar dışında; diyare ile ilişkili hemolitik *E.coli*, diffüz agregatif *E.coli* gibi diğer patotipleri olduğu da bazı araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar, zaman geçtikçe daha yeni patotiplerin gelişeceğinin ipuçlarını vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Bhavsar AP, Guttman JA, Finlay BB: Manipulations of host-cell pathways by bacterial pathogens, *Nature* 2007;449(7164):827-34.
2. Clarke SC: Diarrhoeagenic *Escherichia coli* - an emerging problem? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41(3):93-8.
3. Donnenberg MS: Enterobacteriaceae, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s.2567-86, Elsevier-Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
4. Guerrant RL Lima AA: Inflammatory enteritides, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s.1263-72, Elsevier-Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
5. Puente JL, Finlay BB: Pathogenic *Escherichia coli*, "Groisman EA (ed): Principles of Bacterial Pathogenesis, 1. baskı" kitabında s.388-428, Academic Press, California (2001).
6. Robins-Browne RM, Hartland EL: *Escherichia coli* as a cause of diarrhea, *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):467-75.
7. Salyers AA, Whitt DD: Bacterial Pathogenesis - A Molecular Approach, 1.baskı" kitabında s.190-204, ASM Press, Washington, DC (1994).
8. Salyers AA, Whitt DD: Bacterial Pathogenesis - A Molecular Approach, 1.baskı" kitabında s.169-81, ASM Press, Washington, DC (1994).
9. Wanke CA: Diarrheagenic *Escherichia coli*. www.uptodate.com