

İSHAL OLUŞTURAN *ESCHERICHIA COLI* İNFEKSİYONLARI: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK, TEDAVİ

Duran ARSLAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAYSERİ
duran@erciyes.edu.tr

ÖZET

Escherichia coli idrar yolu infeksiyonu, yenidoğanlarda sepsis ve menenjit, bağışıklık sistemi baskılanmış veya damar içi kateteri bulunan kişilerde bakteriyemi ve sepsis etkeni olması yanında önemli bir barsak infeksiyonu nedenidir. Fekal *E.coli*'lerin çoğu patojen değildir. *E.coli* dünya genelinde insanlarda bakteriyel ishale en çok neden olan mikroorganizmalardır. İshal oluşturan *E.coli* suşları klinik, biyokimyasal ve moleküler-genetik özelliklerine göre 5 ana gruba ayrılır.

İshal oluşturan *E.coli* suşları değişik klinik sendromlara neden olabilir. Çünkü sekretuar toksinler, sitotoksik toksinler, invazyon ve patojenik adherens gibi ishal oluşturan tüm bilinen mekanizmalar *E.coli*'de vardır.

Bu yazıda ishal oluşturan 5 ana grup *E.coli* infeksiyonunun epidemiyolojik, klinik özellikleri ve tedavisinden bahsedilmiştir.

Anahtar sözcükler: dehidratasyon, dizanteri, *Escherichia coli*, ishal, tedavi

SUMMARY

Diarrhea Causing *Escherichia coli* Infections: Epidemiology, Clinical Manifestations, Treatment

Some of *Escherichia coli* strains are important causes of enteric infections, as well as of urinary tract infections, sepsis and meningitis in newborn and bacteremia and sepsis in immune compromised patients and patients with intravascular devices. Most fecal *E.coli* organisms are nonpathogenic in bowel, but some strains are among the most frequently encountered agents that cause bacterial diarrhea around the world. Diarrhea-causing *E.coli* organisms are divided to 5 major groups according to their clinical, biochemical and molecular-genetic properties. Diarrhea-causing *E.coli* may be responsible for a variety of clinical syndromes because virtually all known mechanisms of diarrhea including secretory toxins, cytotoxic toxins, invasion and pathogenic adherence are present in *E.coli*.

In this paper, epidemiologic and clinical aspects and treatment of five major groups of diarrhea-causing *E.coli* infections are mentioned.

Keywords: dehydration, diarrhea, dysentery, *Escherichia coli*, treatment

Escherichia coli dünya genelinde insanlarda bakteriyel ishale en çok neden olan bakteridir. Klinik, biyokimyasal ve moleküler/genetik özelliklerine göre 5 farklı grup enterik *E.coli* ishal etkeni olarak belirlenmiştir⁽¹¹⁾:

1. Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC)
2. Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)
3. Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC)
4. Enterohemorajik *E.coli* (Şiga toksin üreten *E.coli*) (EHEC) (STEC)
5. Enteroagregatif *E.coli* (EAEC)

İshal oluşturan *E.coli* suşları değişik klinik sendromlara neden olabilir. Çünkü sekretuar toksinler, sitotoksik toksinler, invazyon ve pato-

jenik adherens gibi ishal oluşturan tüm bilinen mekanizmalar bu *E.coli* suşlarında vardır⁽⁷⁾.

ETEC

ETEC gelişmekte olan ülkelerde dehidratasyona yol açan bebek ishallerinin ve yolcu ishallerinin en önemli nedenidir. ETEC gelişmekte olan ülkelerde ishal ataklarının yaklaşık % 20-30'undan sorumludur⁽¹⁰⁾. Gelişmiş ülkelerde daha az rastlanır. ABD ve İsviçre'de yapılan çalışmalarda akut ishal ataklarındaki oranı sırasıyla % 1.4 ve % 4.2 olarak bulunmuştur^(1,5). Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda yılda 2-3 ishal atağına yol açar ve bu çocuklardaki ishal

ataklarının yaklaşık % 25'inden sorumludur. Tahminlere göre ETEC tüm dünyada yılda 5 yaş altında 380,000 çocuğun ölümüne neden olmaktadır. ETEC ishali kontamine su ve gıdaların alımı ile oluşmaktadır ve klinik hastalık oluşabilmesi için 10^8 bakteri alınması gereklidir. İnkübasyon periyodu 14-50 saattir. Tipik semptom ve bulguları sulu, müküssüz, kansız, patlayıcı vasıflı ishal, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Ateş çok az veya yoktur. ETEC suşları peynir, hamburger, sosis ve deniz ürünlerinde belirlenmiştir. Bu bulgu birçok gıdanın ETEC suşlarının üremesini destekleyebileceğini düşündürmektedir. İshal sıklığı günde birkaç kezden ondan fazlaya değişebilir. Dışkıda lökosit görülmez. Hastalık genellikle 3-5 gün içinde kendiliğinden düzeler ancak nadiren bir haftadan uzun sürebilir. Klinik spektrumdaki farklılıklar yaş ve immünite durumu yanında infekte eden inokulum büyüklüğüne de bağlı olabilir. Hastalık genellikle hafif ve kendini sınırlayan özellikte olmasına rağmen nadir de olsa kolera benzeri ciddi dehidratasyon ile giden hastalık tablosu oluşabilir. ETEC barsak mukozasında hemen hiç yapısal değişiklik oluşturmaz^(7,11). İshal ince barsakta kolonizasyon ve ardından enterotoksin salgılanması sonrasında oluşur (sekretuar ishal). ETEC suşları ısıya duyarlı (heat labile, LT) veya ısıya dayanıklı (heat stable, ST) enterotoksin salgılar; bazı suşlar hem LT hem de ST salgılayabilir⁽²⁾.

180'den fazla *E.coli* serogrubundan az bir kısmı tipik olarak ETEC'dir. Bu serogrular [06, 08, 015, 020, 025, 027, 063, 078, 080, 085, 0115, 0128ac (0128ab ve 0128ad dahil değil), 0139, 0148, 0153, 0159 ve 0167] genellikle diğer ishal ilişkili *E.coli*'lerden farklıdır⁽⁷⁾.

EİEC

EİEC'nin tanımlanmasına neden olan salgın bir çeşit Fransız peyniri yenmesi sonrasında 1971'de olmuştur⁽⁹⁾. Ancak klasik tanımlamanın aksine çoğu EİEC infeksiyonları ne dizanterik ne de kanlı ishal ile değil hafif ateş ile birlikte sulu ishal ile sonuçlanır. Basilli dizanteriye benzer çünkü *Shigella* ile aynı virülans genlerine sahiptirler. EİEC sıklıkla salgınlarda görülür, bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak da görülebilir.

Gelişmekte olan dünyada, sporadik ishallerin % 5 kadarı ve kanlı ishallerin % 20'si EİEC suşları ile olur⁽¹⁰⁾. Tayland'da yapılan bir çalışmada sporadik ishal ataklarının % 5'i, kanlı ishal ataklarının % 10'unun EİEC'ye bağlı olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Bulaşma için yüksek sayılara ulaşması gereklidir çünkü erişkinde deneysel dizanteri oluşturmak için 10^8 bakteri gereklidir. Bu anlamda şigellozdan epidemiyolojik olarak farklıdır çünkü *Shigella* suşları ile hastalık oluşturmak için 10^4 den az bakteri gereklidir. Bu bulgu aynı zamanda EİEC'nin muhtemelen gıda kaynaklı olduğunu gösterir. Gıdada EİEC çoğalarak yeterli inokulumu ulaşır⁽⁷⁾.

Klinik olarak EİEC infeksiyonları hem sulu ishal hem de dışkıda kan, müküs ve lökosit ile karakterize dizanteri sendromu şeklinde olabilir. Ateş, sistemik toksisite, halsizlik, kramp şeklinde karın ağrısı, tenezm ve sıkışma (urgency) vardır. Erişkin çalışmalarında bakteri alımından ortalama 11 (8-24) saat sonra hastalık oluşmuştur. Hastalığın başlangıç döneminde sulu ishal olur, daha sonra müküslü ve çizgi şeklinde kan olan ishale ve daha sonra nadiren düşük hacimli ve belirgin kanlı klasik dizanterik dışkıya döner. Rapor edilen 204 olgudan yalnızca dördünde bariz kanlı dışkı görülmüştür. Kusma ve hafif dehidratasyon olabilir. Halsizlik, miyalji ve baş ağrısı ile birlikte 38-39.5°C arası ateş başlangıç döneminde görülebilir ve 2-3 gün sürer. Çoğu olguda ishal bir hafta veya daha az sürer; daha az oranda 2 hafta ve üzerinde devam edebilir⁽⁶⁾.

EİEC, kolonda ülserasyon, hemoraji, mukozal ve submukozal ödem ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonuna neden olur. EİEC suşları barsak epitelini invaze etme ve dizanteri benzeri hastalık oluşturma açısından *Shigella* gibi davranır. İnvaziv proses: 1- hücre içine ilk giriş, 2- hücre içinde çoğalma, 3- hücre içi ve hücreler arası yayılma, 4- konakçı hücrenin ölümünü içerir⁽¹⁴⁾.

EİEC suşları az sayıda serogrupta bulunur (028ac, 029, 0124, 0136, 0143, 0144, 0152, 0164, 0167 ve bazı tiplendirilemeyen suşlar). Bu serotipler *Shigella* lipopolisakkaritleri ile ilişkili lipopolisakkarite sahiptir ve *Shigella* gibi hareketsiz-

dirler (H veya flajellar antijeni yoktur) ve laktozu fermente edemezler⁽⁷⁾.

EPEC

EPEC geliştirmekte olan ülkelerde, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda akut veya persistan ishalin önemli bir nedenidir. Gelişmiş ülkelerde EPEC nadiren kreşlerde ve çocuk yuvalarında salgınlar yapar^(3,8). EPEC genellikle akut veya uzamış ishale neden olur. Bol miktarda sulu, kansız, müküslü ishale ek olarak kusma ve hafif ateş sık görülen semptomlardır. Persistan ishal malnütrisyona neden olur, bu durum gelişmekte olan ülkelerde EPEC'nin bebeklerdeki en önemli sonucudur. Anne sütünün EPEC'ye bağlı ishale karşı koruyucu olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır^(7,11).

ABD ve İsveç'te akut ishalleri çocuklarda yapılan bir çalışmada sıklık sırasıyla % 1.36 ve % 7.8 bulunmuştur^(1,5). İsveç'te hastaneye yatırılması gereken 13 çocuğun ortalama yaşı 1.4 yaş (0.5-3 yaş) bulunmuştur. Düşük seviyede ateş ve % 69 oranında kusma rapor edilmiştir. Beş hastada orta derecede, 2 hastada ciddi dehidratasyon görülmüştür⁽⁵⁾. Kreş salgınları sık olmamakla birlikte bebeklerde ciddi hastalık oluşturabilir ve % 25 ile 70 arasında mortalite rapor edilmiştir. Erişkin gönüllülerde yapılan çalışmada ağızdan bakterinin alınmasından sonra 3-16 saatte ishal gelişmiş ve genellikle 2 günden daha kısa sürmüştür. İshal nadiren çok bol ve bazı olgularda abdominal kramp, bulantı, kusma, halsizlik ve ateş bulunabilir⁽¹⁰⁾.

EHEC (STEC)

EHEC'nin geniş spektrumlu bir hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir. EHEC infeksiyonları asemptomatik olabilir. Hastalarda hafif ishalden ciddi hemorajik kolite değişen intestinal semptomlar gelişebilir. Gastrointestinal hastalık karın ağrısı ve ishal ile karakterizedir, ishal başlangıçta suludur ancak birkaç gün içinde kanla bulaşık ve tamamen kanlı hale gelebilir. Bu tablo şigellosis veya EIEC'ye benzemekle birlikte bu durumda ateş nadirdir. EHEC ile infekte hastaların çoğu bir komplikasyon olmadan iyileşir, ancak çocukların % 5-10'u birkaç gün içinde hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi siste-

mik komplikasyonlara ilerleyebilir (akut böbrek yetmezliği, trombositopeni ve hemolitik anemi). Çok küçük çocuklar EHEC'nin hedef grubu değildir, ciddi ve komplike hastalık en sık 6 ay ile 10 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Yaşlılar da HÜS veya TTP geliştirebilirler^(4,7,11).

EHEC su ve gıdalarla bulaşma yanında kişiden kişiye de bulaşabilir. Az sayıda mikroorganizma alınması hastalık oluşumu için yeterlidir. İyi pişirilmemiş hamburger sıklıkla gıda ilişkili salgın kaynağı olabilir ancak başka birçok gıda (elma suyu, marul, mayonez, salam, kuru fermente sosis, pastörize edilmemiş süt ürünleri) suçlu olabilir. Kişiden kişiye ve sığırdan kişiye geçiş mümkündür⁽⁷⁾. Kuzey yarımküredeki EHEC ilişkili ishal salgınlarının çoğu O157:H7 suşuna bağlıdır fakat diğer birçok serotip salgınla ve sporadik ciddi hastalıkla ilişkili olabilir⁽³⁾. Kanada'da HÜS'lu hastaların % 60'ında dışkıda EHEC'ye ait kanıtlar, % 75'inde STx'e karşı antikor saptanmıştır. 1993 yılında ABD'de fast-food restoranda hamburger kaynaklı bir salgında 732 hasta saptanmış, 175'i hastaneye yatırılmış, 55'inde (% 7.5) HÜS gelişmiş ve 4 hasta kaybedilmiştir. Bu çalışmada ayrıca az sayıda bakterinin hastalık oluşturabileceği gösterilmiştir.

Kanada'da yapılan bir prospektif çalışmada 125 kanlı ishali olan hastanın % 15'inde O157:H7 antijeni saptanmış, hastaların yarısı 10 yaşın altında bulunmuş, hastalığın ortalama süresi 7.8 gün iken çocuklarda erişkinlerden daha uzun bulunmuştur⁽¹²⁾.

EHEC en şiddetli olarak kolonu etkiler. Bu organizmalar submukozada ödem, fibrin depolanması, kanama, mukozal ülserasyon, nötrofil infiltrasyonu ve mikrovasküler trombüslere neden olur. Psödomembranöz kolit görülebilir⁽¹¹⁾.

Şiga toksinler EHEC'nin anahtar virülans faktörü olarak kabul edilir. İki ana toksin tipi vardır; Stx1 ve Stx2. Bazı EHEC suşları yalnızca Stx1, bazıları yalnızca Stx2 üretirken çoğu suşlar her ikisini de yapabilir. Çok sayıda toksin varyantı yapabilen EHEC suşları vardır. Stx1 esas olarak Şiga toksin ile aynıdır, (şigella dizanteri serotip 1'in protein sentezini inhibe eden ekzotoksini) halbuki STx2 ve STx2 varyantları daha uzak ilişkilidir⁽⁴⁾.

En sık EHEC serotipleri *E.coli* 0157:H7, 0111:NM, 026:H11 olmakla birlikte yüzlerce başka serotip de tanımlanmıştır⁽⁷⁾.

EAEC

EAEC gelişmekte olan ülkelerde özellikle 12 ayın üzerindeki çocuklarda akut ve persistan ishale neden olur. EAEC, AIDS ilişkili kronik ishal ve yolcu ishalinin etiyolojik ajanıdır. EAEC'nin tipik hastalığı hafif ateş, kusma olmadan (veya nadir) sulu, müküslü, sekretuar ishaldir. Hastaların 1/3'ünde gros kanlı ishal vardır. Sulu ishal haftalarca devam edebilir. EAEC bebeklerde büyüme geriliği ve gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyonla neden olabilir. EAEC barsak mukozasında karakteristik bir müköz film oluşturur ve villuslarda kısalma, hemorajik nekroz ve inflamatuvar cevap oluşturur. EAEC'nin önerilen patogenezi modeli üç fazı içerir: agregatif adherens fimbriya (AAF) ile intestinal mukozaya tutunma, müküs üretiminde artma ve toksin üretimi ve inflamasyon sonucunda mukozal hasar ve intestinal sekresyon. EAEC'nin oluşturduğu ishal esas olarak sekretuvarıdır. İntestinal inflamatuvar cevap (fokal laktoferrin, IL-8 ve IL-1, artması) büyüme geriliği ve malnütrisyonla ilişkili olabilir^(7,11).

EAEC diye sınıflanan *E.coli* suşları değişik O ve H serotiplerinin kombinasyonuna sahiptir. Bu patojenlerin tanımlanması halen değişmektedir. Orijinal tanısal kriter (Hep2 hücre adherens paterni) muhtemelen gerçek patojen olmayan çok sayıda suşun belirlenmesine yol açmıştır. Gerçek patojenleri belirlemek için genetik kriterler daha uygun gibi görünmektedir⁽⁷⁾.

TEDAVİ

Tedavinin temel taşı uygun sıvı ve elektrolit tedavisidir. Genelde bu tedavi kayıpların rehidratasyon solüsyonlarıyla (DSÖ - ORS) ağızdan yerine konmasını ve devam tedavisini içerir. Diğer hazır oral rehidratasyon sıvıları da kullanılabilir. Beslemeye başladıktan sonra dehidratasyonun tekrarını önlemek için ORS ile desteğe devam edilmelidir. Anne sütü veya bebek maması ile erken besleme (oral rehidratasyonun başlamasından sonraki 8-12 saat içinde)

teşvik edilmelidir. Uzun süre ağızdan beslenmeye ara vermek kronik ishal ve malnütrisyonla neden olabilir^(7,11).

İshal oluşturan *E.coli*'lerin spesifik antimikrobiyal tedavisi doğru tanı yapılamaması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenememesi nedeniyle problemdir. Şayet duyarlı suşlar ise ETEC trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) antimikrobiyal ajanlara cevap verebilir. Bununla birlikte gelişmekte olan bir bölgeden seyahatten dönen çocuk dışında ciddi sulu diyarenin ampirik antibiyotik tedavisi nadiren gereklidir. EİEC infeksiyonları kültür sonuçları alınmadan tedavi edilebilir çünkü klinisyen şigelozdan şüphelenir ve antibiyotik tedavisine başlayabilir. Mikroorganizmalar duyarlı ise TMP-SMZ uygun bir seçimdir. EPEC infeksiyonunu TMP-SMZ ile 5 gün süreyle intravenöz veya ağızdan tedavisi iyileşmeyi hızlandırmada etkili olmakla birlikte, hızlı tanısal testlerin olmaması tedavi kararını zorlaştırmaktadır. Siprofloksasin veya rifaksimim EAEC yolcu ishali için kullanılabilir ancak pediatrik veriler sınırlıdır. EHEC tedavisi özellikle zor bir konudur; antibiyotik tedavisi toksin yapımını ve faj ilişkili bakteri lizisi toksin salınımını uyarır. Günümüzdeki veriler EHEC infeksiyonları için antibiyotik verilmesinin HÜS riskini artırdığını göstermektedir^(7,11).

KAYNAKLAR

1. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, Jiang ZD, Kaplan MA, Dupont HL: Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: A multicenter study in the United States, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(2):94-7.
2. Chen HD, Frankel G: Enteropathogenic *Escherichia coli*: Unraveling pathogenesis, *FEMS Microbiol Rev* 2005;29(1):83-98.
3. Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, Hawkins J, Roberts N, Stat MA: Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis; a prospective controlled study, *J Pediatr* 2005;146(1):54-61.
4. Donnenberg MS, Whittam TS: Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*, *J Clin Invest* 2001;107(5):539-48.
5. Essers B, Burnens AP, Lanfranchini FM et al: Acute

- community-acquired diarrhea requiring hospital admission in Swiss children, *Clin Infect Dis* 2000;31(1):192-6.
6. Gomes TA, Rassi V, MacDonald KL et al: Enteropathogens associated with acute diarrhoeal disease in urban infants in Sao Paulo, Brazil, *J Infect Dis* 1991;164(2):331-7.
 7. Kaplan SL, Keusch GT: Diarrhea- and dysentery-causing *Escherichia coli*, "Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds.): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında s.1431-49, WB Saunders Co., Philadelphia (2004).
 8. Knutton S, Shaw R, Philips AD et al: Phenotypic and genetic analysis of diarrhea-associated *Escherichia coli* isolated from children in the United Kingdom, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(1):32-46.
 9. Marier R, Wells JG, Swanson RC, Callahan W, Mehlman JJ: An outbreak of enteropathogenic *Escherichia coli* foodborne disease traced to imported French cheese, *Lancet* 1973;2:1376-8.
 10. Nataro JP, Kaper JB: Diarrheagenic *Escherichia coli*, *Clin Microbiol Rev* 1998;11(1):142-201.
 11. Ochoa TJ, Cleary TG: *Escherichia coli*, "Kleiman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18.baskı" kitabında s.1193-6, WB Saunders Co., Philadelphia (2007).
 12. Pai CH, Gordon R, Sims HV et al: Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with *Escherichia coli* O157:H7: Clinical, epidemiologic and bacteriologic features, *Ann Intern Med* 1984;101(6):738-42.
 13. Ratchtrachenchai OA, Subpasu S, Hayashi H, Ba-Thein W: Prevalence of childhood diarrhoea-associated *Escherichia coli* in Thailand, *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 3):237-43.
 14. Robins-Browne RM, Hartland EL: *Escherichia coli* as a cause of diarrhea, *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):467-75.