

Enteroinvazif *Escherichia coli*'lerin İshal Olgularındaki Yeri ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Vasfi Kaynar, Refiye Koşanoğlu, Yavuz Bozkurt, Cengiz Uzun

Özet: Değişik cins ve yaşta 100 ishali ve 100 ishalsiz olgu üzerinde çalışıldı. Ishalli olguların % 18'inde enteroinvazif *Escherichia coli* (EIEC) tespit edildi. Bu olgularda EIEC 15 yaş üzerindeki grupta % 66.6, 5-15 yaş grubunda % 5.5, 0-1 yaş grubunda % 16.6 oranında bulundu. İshal olgularının % 55.5'inin gaitası kanlı ve mukuslu idi. Yapılan antibiyogramda suşlar en fazla % 100 oranı ile netilmisin ve seftriakson'a duyarlı, % 77.8 oranı ile ampisilin ve karbenisilin'e dirençli olarak bulundu.

Anahtar Sözcükler: Enteroinvazif *Escherichia coli*, ishal, antimikrobik duyarlılığı

Summary: The role of enteroinvasive *Escherichia coli* in diarrhea and its sensitivity to antibiotics. 100 patients having diarrhea and 100 normal subjects from both sexes and different ages have been studied. Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) was found in 18% of the cases with diarrhea. The EIEC findings according to age ranges, > 15, 5-15 and 0-1, were 66.6%, 5.5% and 16.6%, respectively. Blood and mucus was seen in the faeces in 55.5% of the cases with diarrhoea. The antibiogram showed that the maximum sensitivity was to netilmicin and ceftriaxone (100%), and the maximum resistance to ampicillin and carbenicillin (77.8%).

Key Words: Enteroinvasive *Escherichia coli*, diarrhea, antimicrobial sensitivity

Giriş

Özellikle barsak ve üriner sistem infeksiyonlarına neden olan *Escherichia coli* virulans özellikleri, barsak mukozası ile ilişkileri, ortaya çıkardıkları farklı klinik tablolar ve epidemiyolojik farklılıklarına göre enterotoksijen *E. coli* (ETEC), enteropatojen *E. coli* (EPEC), enteroinvazif *E. coli* (EIEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve enteroadesif *E. coli* (EAEC) olmak üzere 5 ana grupta toplanır (1).

Bu gruplardan EIEC'leri ilk olarak Mathewson ve arkadaşları (2) 1971 yılında dizanteri benzeri ishal oluşturan *E. coli* tipi olarak tanımladılar. Bunlar diğer *E. coli*'lerden farklı serotipler olup, birçok yönden *Shigella* ile benzerlik göstermektedirler (3-5). EIEC'nin barsak epitel hücrelerini istila etme yeteneği bir plazmidin varlığı ile birliktedir (3,5-7). Hareketsiz olması ve laktozu fermente etmemesiyle *Shigella*'lara benzerler, ayrıca EIEC ve *Shigella*'ların arasında birçok çapraz reaksiyon vardır (4,5). İdentifikasyonda HeLa hücreleri, doku kültürleri ve Sereny testi kullanılır (4,5).

EIEC'ler özellikle distal kolonda yerleşirler. Kuluçka dönemi 12-24 saat olup hastalık, ateş, şiddetli abdominal kramplar, sulu veya kanlı, mukuslu ishal belirtileri ile seyrederek (1,4,8-13).

Özellikle Doğu Avrupa'da sık, Güney Doğu Asya ve Kuzey Amerika'da nadirdir. Amerika'daki salgınlar kontamine yiyeceklerin alınmasıyla ortaya çıkmıştır (14-17).

EIEC suşlarının genel olarak 28 ac, 112 ac, 124, 136, 143, 144, 152 ve 164 O serotipleri bulunmaktadır (1,15). Değişik kaynaklarda bunlara ek olarak O:29 ve O:167 suşları da eklenmektedir (15,18).

Çalışmamızda ishal olgularından izole edilen EIEC'lerin yaşlara göre dağılım ve antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırdık.

Yöntemler

Toplanan dışkı örneklerinden eküviyon ile alınan örnekler taşıyıcı besiyeri olarak Brain-Heart Infusion (Difco) sıvı besiyerine konuldu. buradan kanlı agar ve EMB agara ekim-

Tablo 1. 100 İshalli Olgunun Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaş Grupları				Toplam
	0-1	1-5	5-15	15	
Erkek	22	15	4	8	49
Kadın	20	10	3	18	51
Toplam	42	25	7	26	100

leri yapıp *E. coli*'ler izole ve idantifiye edildi. İdentifikasyonda indol test besiyeri, Simmons-sitrat agar, metil kırmızı ayırıcı, Voges-Proskauer ayırıcı, Clark-Lubs besiyeri kullanıldı. Şekerlere etki testleri uygulandı. Ayrıca antiserumlarla aglütinasyon yapıldı. Antibiyogram uygulanmasında DST agar kullanıldı.

Antiserumlar ve antibiyotik diskleri Difco firmasından temin edildi. Test serumları olarak EIEC suşları olan O:28 ac, 112 ac, 124, 136, 143, 152 ve 164 no. lu antiserumlar kullanıldı.

Tablo 2. 100 İshalsiz Olgunun Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaş Grupları				Toplam
	0-1	1-5	5-15	15	
Erkek	18	14	4	10	46
Kadın	24	10	3	17	54
Toplam	42	24	7	27	100

Tablo 3. EIEC Tespit Edilen İshalli Olguların Yaş ve Cinsine Göre Dağılımları

Cinsiyet	Yaş Grupları				Toplam
	0-1	1-5	5-15	15	
Kadın	1	1	-	5	7
Erkek	2	1	1	7	11
Toplam	3 (% 16.6)	2 (% 11.1)	1 (% 5.5)	12 (% 66.6)	18

Tablo 4. EIEC Tespit edilen Kontrol Olgularının Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaş Grupları				Toplam
	0-1	1-5	5-15	15	
Kadın	1	-	-	1	2
Erkek	1	1	-	2	4
Toplam	2 (% 33.3)	1 (% 16.6)	-	3 (% 50)	6

Sonuçlar

Çeşitli yaş ve cinsten olmak üzere toplam 100 ishalli ve 100 ishalsiz kişiden alınan dışkı örnekleri üzerinde çalışıldı. 100 ishalli olgunun yaş ve cinslere göre dağılımı Tablo 1'de

Tablo 5. İshalli Olgulardan İzole Edilen 18 EIEC'nin Antibiyotiklere Duyarlılık Oranları

Antibiyotik ve Kemoterapötik	Duyarlı %	Az Duyarlı %	Dirençli %
- Ampisilin	16.6	5.5	77.8
- Karbenisilin	11.1	11.1	77.8
- Kloramfenikol	38.8	5.5	55.6
- Ko-trimoksazol	33.3	5.5	61.2
- Sefoperazon	72.2	-	27.8
- Seftriakson	100.0	-	-
- Piperasilin	94.4	5.6	-
- Sefazolin	94.4	-	5.6
- Sefotaksim	88.8	12.2	-
- Gentamisin	27.8	5.5	66.6
- Kanamisin	44.4	16.6	39.0
- Nalidiksik asid	94.4	-	5.6
- Nitrofurantoin	94.4	-	5.6
- Netilmisin	100.0	-	-
- Tobramisin	66.6	33.4	-
- Amikasin	83.3	-	16.7

görüldüğü gibi % 42'si 0-1 yaş arası, % 25'i 1-5 yaş arası, % 7'si 5-15 yaş arası, % 26'sı 15 yaş üzerinde idi. İshalsiz olguların % 42'si 0-1 yaş arası, % 24'ü 1-5 yaş arası, % 74'ü 5-15 yaş arası ve % 27'si 15 yaş üzerinde olarak seçildi (Tablo 2).

Tablo 3'te görüldüğü gibi 100 ishalli olgusunda bulunan 18 EIEC (% 18)'nin % 16.6'sı 0-1 yaş grubunda, % 11.1'i 1-5 yaş grubunda, % 5.5'i 5-15 yaş grubunda, % 66.6'sı 15 yaş ve üzerindeki grupta tespit edildi. 15 yaş ve üzerindeki grupta tespit edilen EIEC oranı diğer yaş gruplarına göre anlamlı bulundu ($p>0.05$). Cinsine göre dağılımı açısından kadın-kızlar erkekler göre çoğunluğu oluşturuyordu. Buna karşılık Tablo 4'te görüldüğü gibi kontrol grubundaki ishalsiz olgularda EIEC % 6 oranında tespit edildi. Bunların yaş ve cinsine göre dağılımı ve yüzdeleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

18 EIEC ishalinin 10 (% 55.5)'u kanlı ve mukuslu, 8 (% 44.4)'i sarı-yeşil ve renksiz görünümde idi. 18 EIEC'e bağlı olgunun 10 (% 55.5)'unda ateş gözlemlendi.

Uyguladığımız antibiyogramda EIEC'ler netilmisin ve seftriakson'a % 100, piperasilin, sefazolin, nalidiksik asid, nitrofurantoin'e % 94.4 oranında

duyarlı; ampisilin ve karbenisilin'e % 77.8 oranında dirençli olarak bulundu (Tablo 5).

İrdeleme

1967'de Japon araştırmacılar sütçocukları, çocuklar ve erişkinlerde dizanteriform diyare yapan ve klasik EPEC suşlarından farklı serogruplar izole etmişlerdir (3,6). 1971'de invazif dizanterik diyarelere neden olan *E. coli*'ler tanımlanmıştır (1,3,5).

Taylor ve arkadaşları (5), Tayland'da yaptıkları çalışmada akut infeksiyöz ishal etkeni olarak EIEC'yi % 5 oranında tespit etmiştir. Biz çalışmamızda % 18 olarak tespit ettik. Taylor ve arkadaşları kanlı ve mukuslu ishal olgularında EIEC'yi *Shigella*'dan sonra en büyük grup olarak göstermiştir. Bizim ishalli olgularımızın % 55.5'inde kanlı-mukuslu diyare tespit ettik. Bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalarda EIEC'nin kanlı-mukuslu ishallerine neden olabileceği bildirilmiştir (6,14,19-21).

Mathewson ve arkadaşları (2) ishalli bulunan turistler üzerinde yaptıkları bir çalışmada EIEC'yi tespit edememiştir.

Bizim çalışmamızda EIEC'nin neden olduğu ishal olguları 0-1 yaş grubunda % 16.6, 1-5 yaş grubunda % 11.1, 5-15 yaş grubunda % 5.5, 15 yaşından büyükler grubunda % 66.6 olarak bulunmuştur. En çok 15'ten büyük yaş grubunda ve en az 5-15 yaş grubunda tespit edilmiştir. Bu bulgularımız birçok araştırmacıların bulguları ile uyumluluk göstermiştir (1,5,10,16,17,21).

Çeşitli yayınlar EIEC ishallerinde ateş, karın ağrısı, kanlı mukuslu ishal görüldüğünü bildirmişlerdir (1,13,16,17). Bizim çalışmamızda da EIEC ishallerinin % 55.5'inde kanlı-mukuslu ishal, bunların hepsinde de ateş bulunmakta idi.

Uyguladığımız antibiyotik duyarlılık testine göre genel

olarak *E. coli*'ler amikasin, netilmisin, nalidiksik asid, sefotaksim, sefazolin ve seftriakson'a duyarlı bulunmuştur. Duyarlılık oranları farklı olmakla beraber genel olarak suşların duyarlı olduğu antibiyotikler, diğer araştırmacıların bulguları ile benzerlik göstermiştir (7,12,18,22). Birçok araştırmacı özellikle Gram-negatif bakterilerde antibiyotik ve kemoterapötiklerin çoğuna karşı çabuk direnç geliştiği ve rezistans transfer faktörün direnç aktarımında önemli rol oynadığını bildirmiştir (7,22).

Sonuç olarak, akut gastroenterit ve kolit (kanlı-mukuslu) şeklinde ishallerde etken olarak *Shigella* ve diğer ajan patojenlerin yanında etyolojik ajan olarak enteroinvazif *E. coli*'leri de düşünmek gerekir. Tedavide antibiyogram sonuçlarına uygun antibiyotik tatbik edilmelidir.

Kaynaklar

1. Levin MM. Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent. *J Infect Dis* 1987; 155: 377.
2. Mathewson JJ, Johnson PC, Dupont HL. A newly recognized cause of travelers' diarrhea, enteroadherent Escherichia coli. *J Infect Dis* 1985; 151: 471.
3. Murayama SY, Sakai T, Makino S, Kurata T, Sasakawa C, Yoshikawa M. The use of mice in the Sereny test as virulence assay of shigellae and enteroinvasive Escherichia coli. *Infect Immun* 1986; 51: 2.
4. O'Brien AD, Laveck OD, Thompson MR. Production of Shigella dysenteriae type 1-like cytotoxin by Escherichia coli. *J Infect Dis* 1982; 146: 763.
5. Taylor DN, Echeverria P, Rowe B, Croos J. The role of Shigella spp, enteroinvasive Escherichia coli and other enteropathogens as causes of childhood dysentery in Thailand. *J Infect Dis* 1986; 153: 1132.
6. Levin MM, Nataro JP, Karch H, Balohsu MM, Brien AD. The diarrheal response of humans to some classic serotypes of enteropathogenic Escherichia coli is dependent on a plasmid encoding an enteroadhesiveness factor. *J Infect Dis* 1985; 152: 550.
7. Moller SK, Stenderup A. Plasmid mediated bla_{act} resistance of E. coli isolated from travellers diarrhea in the Far East. *Scand J Infect Dis* 1988; 15: 407.
8. Candy A., Neish MC. Human Escherichia coli diarrhea. *Arch Dis Child* 1984; 59: 395.
9. Difco Laboratories. Detroit, Michigan, USA. 1981.
10. Levin MM, Nalin DR, Hornick RB, Bergquist EJ. Escherichia coli strains that cause diarrhea, but do not produce heat-labile or heat-stabile enterotoxins and noninvasive. *Lancet* 1978; 1: 1119.
11. Onul M. *Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1983: 413.
12. Serter F, Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji*. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1978: 38-48.
13. Yurdakök M. *Ishal*. Ankara: Öztürk Matbaası, 1983: 64-108.
14. Donta ST, Wallace RB, Whipp SC, Olarte J. Enterotoxigenic Escherichia coli and diarrheal disease in Mexican children. *J Infect Dis* 1977; 135: 482.
15. Howard BJ, ed. *Clinical and Pathogenic Microbiology*. St. Louis: Mosby, 1987: 319.
16. Maki MA, Vesikort T, Granroos P. Enterotoxigenic and invasive Escherichia coli as causes of childhood diarrhea in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 219.
17. Prekening LK, Evans DJ, Munoz O. Prospective study of enteropathogens in children with diarrhea in Houston and Mexico. *J Pediatr* 1978; 93: 383.
18. Orskov F, Orskov I. Enterobacteriaceae as specific microbiologic agents of disease. In: Braude A, ed. *Infectious Disease and Medical Microbiology*. Philadelphia: Saunders, 1986: 292.
19. Boyer KM, Peterson NJ, Pattison CP, Hart MC, Maynard JE. An outbreak of gastroenteritis due to E. coli 0:142 in a neonatal nursery. *J Pediatr* 1945; 86: 919.
20. Jacobs SI, Holzel A, Wolman B. Outbreak of infantile gastroenteritis caused by Escherichia coli 0:114. *Arch Dis Child* 1970; 45: 656.
21. Thoime GM, Rothman JW, Gorboch SL. A novel strain of Escherichia coli causing diarrhea, bacteremia and fever in a human. *J Infect Dis* 1985; 151: 961.
22. Lacroix J, Delage G. Severe protracted diarrhea due to multiresistant adherent Escherichia coli. *Am J Dis Child* 1984; 38: 693.