

## ESCHERICHIA COLI ENFEKSİYONLARINDA PATOJENİTE VE İMMUNİTE

Osman ERGANİŞ (\*) Mehmet ATEŞ (\*) Osman KAYA (\*)  
Ersin İSTANBULLUOĞLU (\*)

### Ö Z E T

Escherichia coli'nin bir patojen olarak önemi yıllardır bilinmektedir. E.coli'nin toksin üretme yeteneği, konakçının savunma sistemlerine direnme ve spesifik adhezinleriyle uygun dokulara tutunma ve kolonize olma gibi virülens faktörleri tek bir determinanta bağlanamaz. Bu yüzden ishali genç hayvanlarda enterotoksijenik veya enteropatojenik E.coli'lerin varlığı enteropajenite ve kolonizasyon faktörlerini temel alan laboratuvar teşhis metodları ile doğrulanmalıdır. Son yıllarda patojenik E.coli suşlarında spesifik fimbriaların (K99, K88, 987p, CFA/I, CSI, CSII, CSIII, F41, Tip-1) varlığı, patojenite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Fimbrialar patojenik suşların muhtelif spesifik konakçı epitellerine tutunma ve kolonize olmalarını sağlar ve güçlü immunojeniktirler. Bu özellikten hareketle gebe hayvanların aşılmasına yönelik metodlar geliştirilmiştir.

### PATHOGENICITY AND IMMUNITY IN ESCHERICHIA COLI INFECTIONS

### S U M M A R Y

The Importance of E.coli as a pathogen has been known for many years. Virulence factors of E.coli such as the ability to produce toxin, to resist the immun defences of the host and to locate and colonize the appropriate tissues by specific adhesins can not be attributed to a single determinant. Therefore presence of entero-

(\*) S.Ü. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA.

toxigenic or enteropathogenic E.coli strains in diarrhaic young animals should be confirmed by laboratory diagnostics based on enteropathogenicity and colonization factors. Recently, the presence of specific fimbriae (K99, K88, 987p, CFA/I, CSI, CSII, CSIII, F41, Type-1) in pathogenic E.coli strains has been found to be significantly correlated with pathogenicity. The fimbria confer on pathogenic isolates the ability to adhere and to colonize various specific host epithelia, and are strongly immunogenic. The methods have been developed to stimulate immunity by vaccination of dams.

## G İ R İ Ş

İnsan ve hayvanların normal barsak florasında saprofitik olarak bulunan E.coli'lerin patojen bir etken olarak önemi yıllardır bilinmektedir.

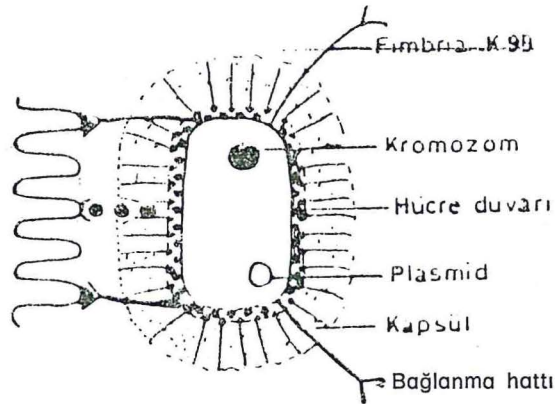
E.coli'ler, insanlarda üriner sistem enfeksiyonlarına, menenjitlere, gastroenteritislere, hayvanlarda ise mastitislere, metritislere, septisemik enfeksiyonlara ve özellikle enterotoksinleriyle şiddetli ishallere neden olur (1, 4, 10, 14). Bugüne kadar 163 somatik, 100 kadar kapsül ve 75 kadar da flagella antijeni saptanmış olan E.coli'lerin insan ve hayvanlar için patojen olan serotipleri ortaya konmuştur (3, 8, 14, 20). Buna karşın, E.coli'lerde patojeniteyi belirleyen determinantların neler olduğu tam olarak bilinmemektedir (5, 8, 14, 15, 20). Son yıllarda yapılan araştırmalarda E.coli suşlarının patojen olarak bilinen birçok serotipinde patojeniteyi artırıcı, türe özgü fimbria (pilus)ların bulunduğu bildirilmektedir (1, 2, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 27). Bazı araştırmacılar (1, 9, 13), sahadan izole edilen E.coli suşlarının patojenite veya enteropatojenite özelliklerinin yanısıra bu gibi fimbrial antijenlerinde ortaya konulmasını gerekli görmektedirler. Zira, konakçının mukozal epitellerine tutunma ve kolonize olma, mikrobiyal enfeksiyon bölgelerinin tanınmasında başlangıç safhası olarak kabul edilmektedir (1, 6, 7, 15). Kolibasilozisten korunmada fimbrial aşuların başarılı sonuçlar vermesi, fimbrial antijenlerin patojenite kriteri kabul edilmesi, araştırmacıları E.coli'lerin patojenik ve immunojenik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına yöneltmektedir.

İnsan ve hayvanlardaki E.coli'ler, serotiplerine, enterotoksin sentezlemelerine, invazyon yeteneklerine ve hücrelerdeki mikrovilileri yoketme özelliklerine göre, enterotoksijenik (ETEC), entero-

patojenik (EPEC), enteroinvaziv (EIEC) ve villileri yıkımlayan (attaching effacing-AEEC) E.coli'ler olarak sınıflandırılmaktadır (8). Bu derlemede ETEC'ler üzerine ağırlık verilecektir.

### Enterotoksijenik E.coli'lerin İnce Barsaklara Kolonizasyonları

Enterik kolibasilozisin patojenezisinde ana olay, ince barsakların posterior yarısının ETEC'lerle kolonizasyonudur (21). ETEC'lerin ince barsaklara kolonizasyonlarının moleküler seviyedeki mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla beraber, bakterinin kapsüller ve fimbrial antijenleri ile ince barsak epitelleri üzerindeki reseptörlerin sorumlu olduğu saptanmıştır (1, 6, 7, 15). Bakterinin hücre yüzeyinde bulunan fimbrial adhezin (CFA, K99, K88, Tip-1)'ler barsaklardaki reseptör bölgelerine uygun mesafeden tutunmayı başlatırlar. Fimbria reseptörlerinin çoğunluğu henüz tesbit edilmemiş olmakla beraber, tip-1 fimbria için «D-mannoside», K99 ve F41 için «sialic acide» ihtiva ettikleri sanılmaktadır (1, 8, 15). Bakteriye adhezyonda kapsül antijenlerinin destek görevi gördükleri ve konakçının epitel hücreleri ile kontak halinde oldukları elektronmikroskopik olarak gösterilmiştir (1). İnce barsaklara kolonize olan ETEC'ler, barsak peristaltizminden, barsaklardaki sıvı hareketlerinden, fagositozdan ve diğer konakçı savunma sistemlerinden korunurlar. Kolonizasyonlarını tamamlayan ETEC'ler burada beslenme ve üremelerine devam ederler (Şekil-1) (5, 6, 7, 15, 21, 26).



Şekil-1 : İnce barsaklarda villus epitel hücrelerine tutunmuş bir enterotoksijenik E.coli'nin şematik görünümü.

### Enterotoksinlerin Sentezlenmeleri ve Etkileri

Çok sayıda ETEC, ince barsaklara kolonize olduğunda ortana salgıladıkları enterotoksinler barsaklardaki toksin reseptörlerine diffuze olurlar. Enterotoksinler enterositler üzerinde hormon benzeri etkileriyle internal mukozadan su ve iyonların barsak lumenine akışını sağlarlar (1, 7).

ETEC'lerde termolabil (LT) ve termostabil (ST) enterotoksinlerin sentezlendiği ve sentezlerinin de plazmidler tarafından kontrol edildiği bildirilmektedir (1, 7, 8, 25, 27). Enterotoksinlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, LT enterotoksinlerin siklik adenozin mono fosfat (cAMP<sub>1</sub>)'ı arttıran adenylate cyclase'ı aktive ettikleri, ST enterotoksinlerin ise, guanizin mono fosfat (cGMP<sub>1</sub>)'ı arttıran guanylate cyclase'ı aktive ettikleri bildirilmektedir (1, 8). Mekanizmanın izahında STa enterotoksini temel alındığında, guanylate cyclase enziminin atkivasyonu intrasellüler Ca<sup>++</sup> iyonlarının artışına ve hücre membranındaki kalsiyum kapılarının açılmasına sebep olduğu görülecektir (Şekil-2). Bu durum, kolinerjik-muskarinik reseptör sistemlerinin bir çoğunda görülen hücreler içine kalsiyuma bağlı olarak *phosphatidylnositol* hidrolizisini ve guanylate cyclase aktivasyonuna paralel olarak *phosphatidylnositol* hidrolizisinin ilişkisini gösterebilir. Sonuç olarak, protein kinaz (C kinaz)'ın aktive olması protein fosforilasyonunu uyaran *diacylglycerol arachidonic acide*'in salınmasını ve bunu takiben de, kalsiyum bağlayan *cadmodulin*'in aktive olmasını sağlar. Bunların tamamı veya bir kısmı hipersekresyonu uyarmaya yetebilir. Artmış cGMP'nin, aynı zamanda mukozal hücrelerin su ve klor (Cl<sup>-</sup>) iyonlarının absorpsiyonunu bloke ettiğine inanılmaktadır (1). Sonuçta, villuslardaki absorpsiyon bozukluğu ve epitel hücrelerdeki hipersekresyondan dolayı barsak lumenine sıvı çekilir. Bununda gaita ile dışarıya atılmasıyla *ishâl* şekillenir (1, 7).

### Enteropatojenik, Enteroinvaziv ve Villileri Yıkımlayan E.coli'lerin Genel Özellikleri

EPEC'lerin ince barsak epitellerine adhezyondan ziyade adsorbe oldukları sanılmaktadır. Her EPEC suşunun toksin salgılamadığı, sentezlenen toksinin Shiga toksini'ne benzediği bildirilmiştir (8).

Enteroinvaziv E.coli'ler insanlarda Shigella benzeri, hayvanlarda ise septisemik karakterde enfeksiyonlara sebep olurlar (8). Çeşitli mukozal yüzeylerden kan dolaşımına geçebilme, serum rezistan, hemolizin, kolisin ve sitoletal toksin gibi virülens özelliklerine sahip olabilecekleri bildirilmektedir (8, 24).

AEEC'lerin enterotoksin sentezlemedikleri, buna karşın ince barsak epitellerine yapışma, villusları yok etme ve parçalama özellikleriyle ishaller ve hemorajilere neden oldukları bildirilmektedir (8).

### **E.coli Enfeksiyonlarında Bağışıklık**

Enterik kolibasillosis enfeksiyonlarına karşı bağışıklıkta konakçının, mide-barsak sisteminde ve kolostrumda bulunan spesifik ve non-spesifik karakterlerdeki birçok faktörün rolü vardır.

Mide-barsak sistemindeki spesifik mekanizmalar humoral ve hücresele bağışıklıktır. Spesifik olmayan mekanizmalar ise, mukoz tabaka, gastrik asidite, lizozim enzimi, safra tuzları, barsakların peristaltik hareketleri, doğal barsak florası, hepatik engel gibi etkenlerdir (7, 11).

Meme sekresyonlarında spesifik olmayan mekanizmaların, transferrin, laktoferrin, lakto peroksidaz-tiyosiyanat-hidrojen peroksid (LTH) sistem, polimorf nükleer lökositler (PNL), makrofajlar, fimbrial veya enterotoksinlerin ince barsak epitellerine adhere olma bölgelerindeki analoglarının oldukları saptanmıştır (1, 6). Transferrin ve laktoferrin bakteriyel üreme için gerekli olan demirin tutulmasını sağlar. Demirin transferrin ve laktoferrine bağlanması, bikarbonatla artırılırken, E.coli'ler tarafından sentezlenen aerobactin ve sitrat ile önlenir. Kolostrum, laktoferrine sahip olmasının yanı sıra, laktoferrinin etkisini azaltan sitrata da sahiptir. Kolostrumdaki sitrat alındığında veya kolostruma bikarbonat katıldığında ETEC'lerin in vitro üremesini önleyecek düzeyde (1-4 mg/ml kolostral sıvı) LAKTOFERRİN kapsar. Kolostrumdaki sitrat ince barsaklarda absorbe edilir. Yeterli miktarda bikarbonat, tükürük veya mide abomazum sekresyonlarından sağlandığında in vivo olarak laktoferrine bağlı bakterioistazis gösterilmiştir (1).

Laktoperoksidaz ve tiyosiyanat kolostrum ve süt alan neonatal organizmayı E.coli enfeksiyonlarına karşı korur. Hidrojen perok-

sidaz ise Lactobacillus'lar tarafından sentezlenir. Bu nedenle bu zağılarda hidrojen peroksidaz ancak 1. günün sonunda bulunur. Bu sistem doğumdan hemen sonra aktif değildir. LTH sistem abomazumda ve ince barsaklarda bakteriyel inaktivasyonda ve adhezyonun inhibisyonunda etkilidir (1).

ETEC enfeksiyonlarını etkin bir şekilde engelleyen meme sekresyonlarından olan fimbrial veya enterotoksin reseptörleri analogları, bakterilerin epitel hücrelerine tutunmalarını engellerler (Şekil 3-E-F). Örneğin domuz sütündeki yağ globüllerinin membranları, domuz yavrularının barsak epitellerinde bulunan K88 reseptörlerini andıran mukoprotein reseptörlere sahiptirler. Domuzla ilgili bu mukoprotein domuz enterositlerine K88 ETEC'lerin tutunmasını önlediği in vitro gösterilmiştir. İn vivo olarak ta benzer görev göreceği sanılmaktadır (1). Sığır sütü yağ globüllerinin de sığırla ilgili mukoprotein ihtiva ettiği ve benzer şekilde aktivite gösterdiği sanılmakla beraber bu konu henüz araştırılmamıştır. İnsan sütünde enterotoksin analoglarının bulunduğu bildirilmektedir (1).

**Tablo-1 Kolostrumdaki spesifik ve non-spesifik immün mekanizmalar.**

**A — Non-spesifik mekanizmalar**

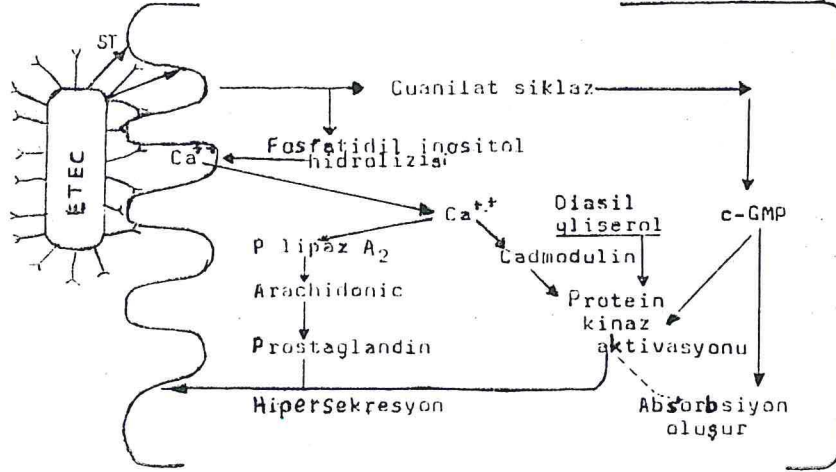
- Laktoferrin ve transferrin -PNL ve makrofajlar
- Lactoperoksidaz-tiyosiyanat-hidrojen peroksit sistem
- Fimbrial veya enterotoksin reseptör analogları

**B — Spesifik mekanizmalar**

- Antiadheziv antikorlar
- Antitoksik antikorlar
- Bakteriostatik veya bakterisidal antikorlar
  - a — antikor + komplement
  - b — antikor + laktoferrin
- Enterotoksin, kolonizasyon faktörleri vb. gibi virülens determinantlarının eliminasyonu (plazmid kaybı şeklinde).

Ancak birçok nedenlerden dolayı neonatal organizmaların bazıları yeterli miktarlarda kolostrumu alamazlar. Bazı durumlarda

da spesifik olmayan immun mekanizma tam olarak aktivite gösteremez. Bu nedenlerle, neonatal organizmanın ETEC'lerden korunmasında spesifik immunitenin önemi büyüktür.



Şekil-2 Termostabil (ST) enterotoksinlerin etki mekanizması.

**Spesifik Bağışıklık :** Neonatal canlıların kolostrumla aldıkları antikorların kan dolaşımına geçebilmesi için doğumdan itibaren ilk 24 saat içinde yeterli miktarda kolostrum almaları gerekmektedir (1, 3, 4, 11). Geç alınan kolostral antikorlar ince barsak epitelleri yüzeyinde kalarak veya adsorbe olarak konakçıyı ETEC enfeksiyonlarından korumaya çalışırlar. Ancak bu antikorlar EIEC'lerin kan dolaşımına yayılmalarını önleyemezler. Bu yüzden koliseptisemilere karşı yenidoğanları korumada anadan alınan kolostral antikorların koruyucu mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1). ETEC enfeksiyonlarına karşı meme sekresyonlarında bulunan immun mekanizmaların etki şekilleri Şekil 3-B, C, D'de detaylı açıklanmıştır.

Antifimbrial antikorların, ETEC'lerin ince barsak mukozasına tutunmasını önlediği sanılmaktadır (Şekil-3E). Bununla birlikte barsak lumenindeki antikorların bakteriyostatik veya bakteriyolitik

etkilerinin durumu açıklık kazanmamıştır. Ancak, antikorların fagositozu arttırdığı ileri sürülmektedir. ETEC enfeksiyonlarında peyer plaklarından fazla miktarda nötrofilin barsak lumenine göç ettiği bildirilmektedir. Komplementin barsaklardaki rolü, diğer sistemlerdeki kadar açık değildir. Zira kapsüllü E.coli suşlarındaki kapsülün, komplementin bakteri hücrelerine fiksasyonunu inhibe ettiği, kapsülün bu antifagositik etkisinin kapsüller veya bazı durumlarda da somatik antijenlere karşı gelişen antikorlarla önlendiği bildirilmektedir (1).

Kolostrumda, ETEC'lerdeki bazı virulens determinantları (plazmid)nin irreverzibl olarak yokeden non-spesifik antikorların (Şekil 3-G) varlığı bildirilmiştir (1). Bu spesifik olmayan antikorların, E.coli'lerin fimbrial ve kapsüler yapılarının dışında başka yüzey yapılarına karşı gelişmiş olabileceği sanılmaktadır.

### **ETEC Antijenlerinin Bağışıklık Verme Özellikleri**

E.coli antijenlerinin koruyucu etkileri üzerinde yapılan aşı çalışmaları, gebeliğin son dönemindeki hayvanları, bakterinin somatik, kapsüler ve fimbrial antijenleri ile enterotoksinlerinden hazırlanan aşılarla subkutan veya intramuskuler yollarla aşılarken yapılmıştır. Doğumu takiben alınan kolostrumun organizmayı koruma gücü enterotoksijenik karakterde E.coli suşlarının ishâl oluşturma ve öldürmesiyle incelenmiştir (2, 16, 17, 18, 19).

Yapılan araştırmalarla (2, 18) E.coli'lerin somatik antijenlerine ve flagella antijenlerine karşı oluşan antikorların, bağışıklıkla ilgili olmadığı saptanmıştır. E.coli bakterinleri ile yapılan aşı çalışmalarında başarılı sonuçlar alındığı, ancak bu tip aşılarla koruma, aşının hazırlandığı serotipteki/serotiplerdeki E.coli'lere karşı geliştiği bildirilmektedir (2, 17, 18). Bakterin aşılarında bağışıklığı uyaran antijenik determinantın kapsül antijeni olduğu ileri sürülmektedir (1, 2).

E.coli enfeksiyonlarından korunmada en başarılı sonuçlar fimbrial antijenlerden hazırlanan aşılarla alınmıştır. K88, K99 ve 987p fimbrialarından hazırlanan mono veya polivalan aşılar domuzlarda (19), K99 antijenlerinden hazırlanan aşılar buzağılarda (1, 2, 17) ve tip-1 fimbrialarından hazırlanan aşılar tavuklarda (10) başarılı bulunmuştur. Fimbrial antijenlerin somatik ve kapsül anti-



jenlerinden daha üstün immunojenik determinant olduğu, monoklonal antikolarla da gösterilmiştir (22, 26).

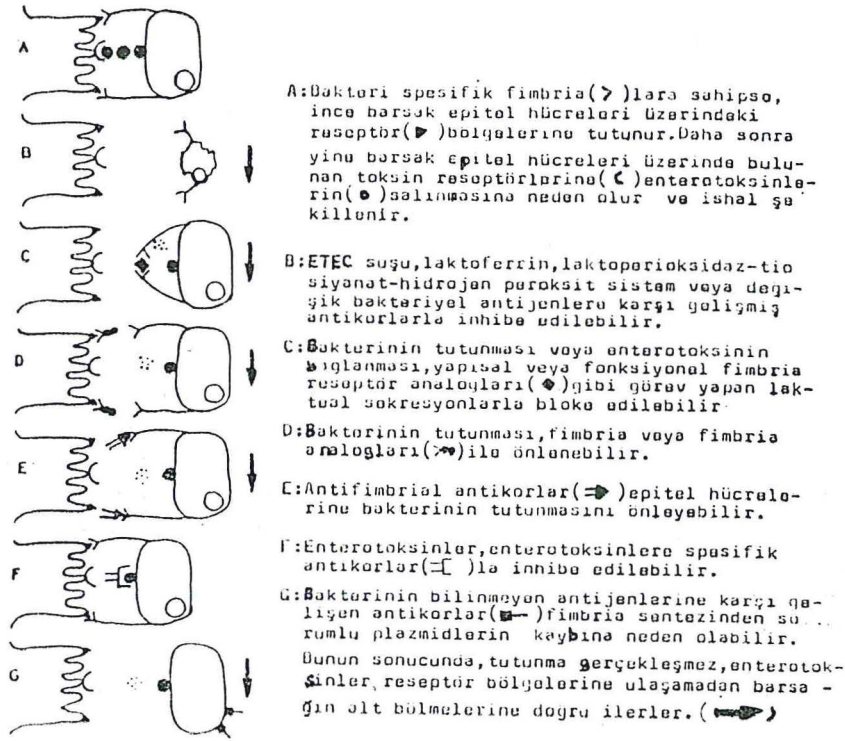
ST enterotoksinlerine karşı elde edilen antikoların, konakçının barsak epitellerinde bulunan toksin reseptörlerine E.coli enterotoksinlerinin ulaşmasını önleyebileceği ileri sürülmektedir (1).

İnsanların enterotoksijenik ve üropatojenik E.coli suşlarında yaygın olarak bulunan CFA, P ve tip-1 fimbria antijenlerinden hazırlanan aşılar, deneme hayvanlarında (maymun) güvenilir bulunmuştur (15).

Fimbrial aşuların düzenli uygulama bulduğu bölgelerdeki ETEC suşlarının yeni tip fimbrialar sentezleyerek popülasyonlarını muhafazaya çalıştıkları ileri sürülmektedir. Yaklaşık 4 yıl boyunca K88 aşuları uygulanan domuz sürülerinin bulunduğu bölgelerde normalde % 90 oranında rastlanılan K88<sup>+</sup> ETEC'lerin % 50'ye kadar düştüğü, yerlerine K99, 987p ve bilinmeyen fimbrial antijenlere sahip E.coli suşlarının çoğaldığı tesbit edilmiştir. Aynı durumun buzağılarda K99<sup>+</sup> ETEC'lerin azalması, ve yerine Att25, F(Y) ve henüz bilinmeyen fimbrialı ETEC'lerin artması şeklinde olabileceği ileri sürülmektedir (1).

Bazı araştırmacılar (21, 23) rotavirus enfeksiyonlarında ETEC'lerin daha etkin olduğunu, viruslar tarafından tahrip edilen barsak epitel hücrelerinin E.coli'ler tarafından daha kolay kolonize edildiklerini tesbit etmişlerdir. Bu gibi enfeksiyonlarda virus aşularıyla fimbrial aşuların kombine kullanılması önerilmektedir (23).

Sonuç olarak, E.coli'lerin patojenitesinde ve immunojenitesinde fimbrial antijenlerin önemi büyüktür. Kolibasillozis enfeksiyonlarından izole edilen E.coli'lerde patojenite ve enteropatojenite testlerinin yanısıra fimbrial antijenlerin de bilinmesi teşhis açısından önemlidir. Kolibasillozisten ekonomik kaybı fazla olan ülkemizde, sığır, koyun ve kanatlı popülasyonlarında etkin olan E.coli serotiplerinin yanısıra, fimbria tiplerinin de ortaya konması ve fimbrial aşuların hazırlanması yararlı görülmektedir.



Şekil-3 Enterotoksijenik E.coli enfeksiyonlarına karşı koruyucu olan, spesifik ve spesifik olmayan bazı mekanizmalar.

### KAYNAKLAR

- 1 — ACRES, S.D. (1985) : Enterotoxigenic Escherichia coli Infections in New-born Calves: A Review. J. Dairy Sci., 68: 229-256.
- 2 — ACRES, S.D., ISAACSON, R.E., BABIUK, L.A. and KAPITANY, R.A. (1979) : Immunization of Calves Against Enterotoxigenic Colibacillosis by Vaccination Dams with Purified K99 Antigen and Whole Cell Bacterins Infect. Immun., 25: 121-126.
- 3 — ARDA, M. (1985) : İmmunoloji (Bağışıklık Bilimi) Cilt-1, A.Ü. Vet. Fak. Yay. No: 404, A.Ü. Basımevi, Ankara.
- 4 — ARDA, M., MİMBAY, A. ve AYDIN, N. (1982) : Özel Mikrobiyoloji. A.Ü. Vet. Fak. Yay. No: 386, AÜ. Basımevi, Ankara.

- 5 — ARP, L.H. (1984) : Responce of Turkeys to Escherichia coli. Rev. Inf. Dis. April, 142-143.
- 6 — BEACHEY, E.H. (1981) : Bacterial Adherence: Adhesin Receptor Interaction Mediatink the Attachment of Bacteria to Mucosal Surfaces. J. Inf. Dis., 143: 325-345.
- 7 — CANTHEY, J.R. (1985) : Infectious Diarrhea: Pathogenesis and Risk Factors. Am. J. Med., 28: 65-75.
- 8 — FARIS, A. (1985) : Adhesives and Hydrophobic Adsorbitive Properties of Enterotoxigenic and Bovine Mastitis Escherichia coli: Identification of Fibronectin Binding Fimbria. Doctorate Thesis. Swidish Uni. Agr Sci. Upsala.
- 9 — GUINEE P.A.M., JENSEN, W.H. and AGTEBERG, C.M. (1976) : Detection of the K99 Antigen by means of Agglutination and Immunoelectrophoresis in Escherichia coli Isolates from Calves and Its Correlation with Enterotoxigenicity, Infect. Immun., 13: 1369-1377.
- 10 — GYIMAH, J.E., PANIGRAHY, B. and WILLIAMS, J.D. (1986) Immunogenicity of Escherichia coli multivalent Vaccine in Chickens. Avian Dis. 30. 687-689
- 11 — İSTANBULLUOĞLU, E. (1980) : Enterik Enfeksiyonlarda Yerel Bağışıklığın Rolü. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 24: 24-30.
- 12 — JONES, G.W. and RUTTER, J.M. (1972) : Role of the K88 Antigen in the Pathogenesis of Neonatal Diarrhea Caused by Escherichia coli in Piglets. 6: 918-927.
- 13 — KASCKENBEEK, A., JOSSE, M. and SCHOENAERS, F. (1977) : Relations chez les Escherichia coli d'origine entrele Pouvoir Enteropathogene, l'antigene et l'hemagglutination, Ann. Med. Vet., 121: 239-248.
- 14— KESKİNTEPE, H. (1976) : İnsan ve Hayvanlarda Enteropatojenik Escherichia coli Enfeksiyonları, İ.Ü. Vet. Fak. Derg., 2: 30-46.
- 15 — KLEMN, P. (1985) : Fimbrial Adhesins of Escherichia coli., Rev. Inf. Dis., 7: 321-340.
- 16 — MOON, H.W. and McDONALD, J.S. (1983) : Antibody Responce of Cows to Escherichia coliPilus Antigen K99 after oral Vaccination with live or dead bacterins. Am. J. Vet. Res., 44: 493-496.
- 17 — MYERS, L.L. (1978) : Enteric Colibacillosis In Calves: Immunogenicity and Antigenicity of Escherichia coli Antigens. Am. J. Vet. Res., 39: 761-765.
- 18 — NAGY, B. (1980) : Vaccination of Cows with a K99 Extract to Protect New-born Calves Against Experimental Enterotoxigenic Colibacillosis. Infect. Immun., 27: 21-24.
- 19 — NAGY, L.K., MACKENZIE, T. and PAINTER, K.R. (1983) : Protection of the Nursing Pig Against Experimentally Induced Enteric Colibacillosis by Vac-

- nation of Dam with Fimbrial Antigen of *Escherichia coli* (K88, K99, 987p). *Vet. Rec.* 117: 408-413.
- 20 — ORSKOV, F. (1978) : Virulence Factors of the Bacterial Cell Surfaces. *J. Inf. Dis.*, 137: 630-633.
- 21 — PEARSON, G.R. and LOGAN, E.F. (1983) : The Pathology of Neonatal Enteritis in Calves with Observation on *Escherichia coli* Rotavirus and *Cryptosporidium*. *Ann. Rech. Vet.*, 14: 422-426.
- 22 — SHERMAN, D.M., ACRES, S.D., SADOVSKI, P.L., SPRINGER, J.A., BRAY, B., RAYBOULD, T.J.G. and MUSCOPLAT, C.C. (1983) : Protection of Calves Against Fatal Enteric Colibacillosis by Orally Administered *Escherichia coli* K99-Specific Monoclonal Antibody. *Infect. Immun.*, 42: 653-658.
- 23 — SIHVONEN, L. and MIATTINEN, P. (1985) : Rotavirus and Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infections of Calves on a closed Finnish Dairy Farm., *Acta. Vet. Scand.* 26: 205-207.
- 24 — SMITH, H.W. (1978) : Transmissible Pathogenic Characteristics of Invasive Strains of *Escherichia coli*., *J.A.V.M.A.*, 173: 601-607.
- 25 — SMITH, H.W. and HALL, S. (1968) : The Transmissible Nature of the Genetic Factor in *Escherichia coli* that Controls Enterotoxin Production. *J. Gen. Microbiol.* 52: 319-334.
- 26 — WARD, A.C.S., SRIRANGANATHAN, N., EVERMANN, J.F. and TRAUB-DARGATZ, J.L. (1986) : Isolation of Piliated *Escherichia coli* from Diarrheic Foals. *Vet. Microbiol.*, 12: 221-228.
- 27 — TRUSZCZYNSKI, M. (1984) : *Escherichia coli*-Infectionen beim Schaf., *Mh. Vet. Med.*, 39: 813-816.