

## Verositotoksin üreten *Escherichia coli* (VTEC) ve enterik adenovirüsün birlikte etken olduğu gastroenteritli bir pediyatrik olgu sunumu

### A pediatric case report of gastroenteritis caused by verocytotoxin producing *Escherichia coli* (VTEC) and enteric adenovirus

Recep KESLİ<sup>1</sup>, Hüseyin BİLGİN<sup>2</sup>, Melike EMİROĞLU<sup>3</sup>

#### ÖZET

Gastroenterit etkenlerinin saptanması hastalığın tedavisi ve prognozunun öngörülmesinde önemlidir. Verotoksin üreten *Escherichia coli* O157 H7 (VTEC) zoonotik patojen olup insanlarda hemorajik kolit, hemolitik üremik sendrom gibi bir çok hastalıkla ilişkilidir. Enterik adenovirüs, en sık 0-3 yaş grubu çocuklarda akut ve uzamış ishal nedeni olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilmektedir. Ancak, serotip 40,41 ve nadiren 31 gastroenterite neden olabilmektedir. Burada 3,5 yaşındaki kız hasta, iki gündür ishal ve kusma, bir gün önceden itibaren mevcut olan ateş yakınmasıyla başvurmuş ve gaita örneğinde VTEC ve adenovirüs tespit edilen bir hasta sunulmuştur. Bu olgu sunumunda adenovirüs ve ülkemizde nadir rastlanan VTEC klinik ve epidemiyolojik önemi yönünden tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Verotoksin üreten *Escherichia coli* O157 H7, adenovirüs, gastroenterit

#### ABSTRACT

It is important to determine the etiology of gastroenteritis in predicting the treatment and prognosis of the disease. Verotoxin producing *Escherichia coli* O157 (VTEC) is a zoonotic pathogen associated with a broad spectrum of human diseases, including haemorrhagic colitis and haemolytic-uraemic syndrome. Enteric adenovirus appears most often in children aged 0-3 years as a causative agent of acute and prolonged diarrhea and it can be found in stool after and during upper respiratory tract infection, while the serotypes 40, 41 and rarely 31 can cause gastroenteritis. Here, we present the case of a 3.5 years-old girl with diarrhea and vomiting for two days. On the day of arrival to the hospital she had fever, which started 24 hrs earlier. VTEC and adenovirus were detected in the stool of the patient. In this case report, adenovirus and VTEC, rarely detected in our country, were discussed in terms of their epidemiological and clinical significance.

**Key Words:** Verotoxin-producing *Escherichia coli* O157 H7, adenovirus, gastroenteritis

<sup>1</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KONYA

<sup>2</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, KONYA

<sup>3</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, KONYA

#### İletişim / Corresponding Author : Recep KESLİ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KONYA

Tel : +90 332 323 67 09 - 20 49

E-posta / E-mail : recepkesli@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 17.05.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 12.09.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.78941

Kesli R, Bilgin H, Emiroğlu M. Verositotoksin üreten *Escherichia coli* (VTEC) ve enterik adenovirüsün birlikte etken olduğu gastroenteritli bir pediyatrik olgu sunumu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 203-8.

## GİRİŞ

Çocukluk çağı ishallerinin büyük kısmından gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde virüsler, az gelişmiş ülkelerde ise bakteriler sorumludur. Gastroenterit etkenlerinin saptanması hastalığın tedavisi ve prognozunun öngörülmesinde önemlidir. Son yıllarda giderek artan oranda etken saptanabilmektedir. Akut gastroenteritler, çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. Dünya genelinde beş yaş altı çocukların yılda ortalama iki-üç defa ishal olduğu bildirilmiştir (1). *Escherichia coli*, Gram negatif, Enterobacteriaceae ailesi içerisinde *Escherichia* genusuna bağlı, fakültatif anaerob, çoğunlukla hareketli, sporsuz, çubuk şeklinde bir bakteridir. *E. coli* normal barsak florasında, zorunlu anaerob bakterilerden 100 kat daha az bulunmasına rağmen rutin dışkı kültürlerinde en sık izole edilen bakteri olup, bağırsak dışı vücut bölgelerinde önemli bir fırsatçı patojendir. 1960'lardan itibaren bazı *E. coli* kökenlerinin bağırsakta da patojen olduklarına ilişkin bilgiler artmaya başlamıştır (2). 50'den fazla serotipi bulunan Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)'in insanlarda hemorajik kolitis, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura oluşturabilen en yaygın örneği olan O157:H7, *Shigella dysenteriae* tip I tarafından üretilen toksine benzerliğinden dolayı Shiga benzeri toksin (Shiga like toxin-SLT) olarak da bilinen vero sitotoksin veya verotoksin üretimi ile dikkat çekmektedir (3). EHEC, abdominal kramplarla birlikte hafif sulu ishalden, ağır seyirli kanlı ishale kadar değişebilen çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Hemorajik kolitin en çarpıcı özelliği hemolitik üremik sendrom gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir komplikasyona yol açabilmesidir (2). EHEC, yaşlı bakım evlerinde ve çocuk yuvalarında sıklıkla salgınlara neden olur. EHEC serotip O157: H7 suşu ise Kuzey Amerika ve Avrupa'da sık görülmekte ve salgınlar yapmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm diyare olgularının %0,8-3'ünden, kanlı diyarelerin %15-36'sından sorumludur. Ülkemizde şu ana kadar

yapılan çalışmalar verotoksin üreten *E. coli* O157: H7 (Verotoxin producing *E. coli*) suşunun çok sık rastlanılan bir etken olmadığını düşündürmektedir (4).

Enterik adenovirüs ise, en sık 0-3 yaş grubu çocuklarda akut ve uzamış ishal nedeni olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Adenovirüsler çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir. Adenovirüs, 51 farklı serotip içerir. Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilmektedir. Ancak, serotip 40,41 ve nadiren 31 gastroenterite neden olabilmektedir (5). 8-10 günlük inkübasyon sonrasında ateş, ishal ve kusma ile başlar. Ortalama ishal süresi 10-14 gündür. Yılın tüm aylarında ortaya çıksa da, yaz aylarında daha sıkça görülebilmektedir (6).

Bu olgu sunumunda ishal ve kusma şikayeti ile gelen ve gaita numunesinde VTEC ve adenovirüsün birlikte saptandığı bir hasta sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

3,5 yaşındaki kız hasta, iki gündür ishal ve kusma, bir gün önceden beri mevcut olan ateş yakınmalarıyla Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne getirildi. Hastanın son 24 saat içinde toplam 5-6 kez kan ya da mukus içermeyen sulu ishal ve 4-5 kez kusmasının olduğu, oral alımının iyi olmadığı öğrenildi. Hastanın 30 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak, miadında sezaryen seksiyoyla 2.850 gr doğduğu, herhangi bir ilaç kullanmadığı, bilinen bir hastalığı olmadığı, anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu, yedi yaşında bir erkek kardeşinin olduğu ve ailede herhangi bir sağlık sorunu olmadığı öğrenildi. Hastanın çiğ veya pişmemiş gıda, et ve et ürünleri veya hamburger yeme öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın son zamanlarda geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Başvuru sırasında hastanın ağırlığı: 14 kg (25-50 p), boyu: 96 cm (25-50 p), baş çevresi: 48 cm,

vücut sıcaklığı; 38 OC (koltuk altı), nabız; 120/dakika, solunum sayısı; 30/dakika, kan basıncı: 90/55 mm Hg idi. Fizik muayenede, huzursuz ve dokunmaya ağlayarak tepki verdiği görüldü. Dehidratasyon bulguları olan hastamızda; kapiller dolma zamanında uzama, ağız kuruluğu, idrar miktarında azalma, deri elastikiyetinde azalma, göz çöküklüğü bulunmamaktaydı ancak bağırsak sesleri artmıştı. Diğer muayene bulguları normaldi. Tam kan sayımında; hemoglobin: 11,2 g/dl, beyaz küre: 9.200/ml ve trombositler 539.000/ml idi. Kan biyokimyasında Na: 140 mEq/L, K: 3,9 mEq/L, üre: 32 mg/dL, kreatinin: 0,38 mg/dL, Ca: 8,9 mg/dL ve P: 5,8 mg/dL idi. Dışkı sulu, mukuslu ve sarı renkliydi ancak lökosit veya eritrosit tespit edilmedi. İshalli gaita örneğinden gastroenterit etkeni çeşitli bakteri ve virüslerin varlığı, multipleks PCR ve mikrokapiller jel elektroforez tabanlı moleküler tanı yöntemi ile araştırıldı. Bir test ile (Seeplex® Diarrhea-B1 ACE Detection Kit, Seegene Inc., Seoul, Korea) şu etkenlerin tamamının varlığı incelendi: Astrovirus, Group A rotavirus, enterik adenovirus, norovirus-G1, norovirus-G1, *Vibrio spp*, *Clostridium difficile toxin B*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* O157, *E. coli* H7, VTEC, *Aeromonas spp*. Test sonucunda adenovirus ve VTEC'in ikisi biden pozitif ancak test edilen diğer etkenlerin tamamı negatif olarak belirlendi.

Moleküler testin gerçekleştirilmesi için beş farklı aşama uygulandı: 1. Örneğin hazırlanması; 2. Viral DNA/RNA ekstraksiyonu (Gene All Ribospin VRD-Viral RNA/DNA Extraction Kit-Gene All Biotechnology Co. Ltd. Seoul, Korea); 3. First-strand cDNA elde edilmesi (Revert™ Aid First strand cDNA Synthesis Kit-Fermentas Life Sciences-Fermentas Inc. Maryland, USA); 4. Multipleks PCR işlemi (Palm-Cycler-Genetix Biotech Asia-Pvt. Ltd. New Delhi, India ve Seeplex® Diarrhea-B1 ACE Detection Kit-Seegene Inc., Seoul, Korea); 5. Agaroz jel elektroforez işlemi. Bu işlem için hazır mikrokapiller jeller (Labgo Screen Tape)

ve elektroforez işleminin gerçekleştirildiği cihaz (Labgo Tape Station) (Lab901 Limited, Loanched, UK) kullanıldı.

Aynı örnekten yapılan kültür ile de *E. coli* O157 H7 izole edilerek tanımlandı ve kültürde üretilen koloniler *E. coli* O 157 (Difco *E. coli* O157 Antiserum, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) ve *E. coli* H7 (Difco *E. coli* H7 Antiserum, Becton Dickinson and Co., Sparks, MD, USA) anti serumları ile yapılan agglutinasyon testlerinin her ikisi de pozitif olarak bulundu. Kültür için %5 koyun kanlı agar, EMB agar (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany), sorbitollü MacConkey agar (MacConkey II Agar with Sorbitol BD, Sparks, MD, USA), Selenit-F buyyonu (BBL Selenit-F Broth, BD, Sparks, MD, USA), Sefixim Tellurite Mixture (bio-Merieux, France) ve ilave edilmiş olan kromojen besiyerleri (Chrom Agar ID -bio-Merieux, France) kullanıldı. İdentifikasyon için Phoenix 100 (BD, Sparks, MD, USA) kullanıldı. Ayrıca gaita örneği *E. coli* O157 H7 antijen testi ile de (*E. coli* O157: H7 Test CerTest Biotec, Zaragoza, Spain) test edilerek VTEC pozitif olduğu belirlendi. Hastaya ait ishali gaita örneğinden immunokromatografik test (Laboquick Adenovirus Ag, Rotavirus Ag, Köroğlu Tıbbi Malz. Kozmetik San.Tic.Ltd.Şti.İzmir,Türkiye) yöntemi ile adenovirus ve rotavirus antijenlerinin varlığı araştırıldı ve her ikisi de negatif olarak bulundu. Bu sonuçlar üzerine hastaya 2.000 ml/m<sup>2</sup> olacak biçimde, 1/3 serum fizyolojik mayı verilmeye başlandı. Hasta, ishali tamamen durduktan ve genel durumu düzeldikten sonra acil serviste yatışının 12. saatinde ayaktan probiyotik ve oral rehidratasyon sıvısı tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın taburculuk sonrası kontrollerinde hemolitik üremik sendrom gelişmedi.

## TARTIŞMA

*E. coli* hayvanların ve insanların bağırsaklarının normal florasında bulunan bir bakteridir. Ancak insanlarda hastalıklara neden olan patojen türleri de

bulunmaktadır. Bu patojen türler virülans özellikleri, patojenite mekanizmaları, klinik sendromlar ve O: H serotiplerine göre sınıflandırıldığında başlıca; enteropatogenik (EPEC), enterotoksijenik (ETEC), enteroinvasiv (EIEC), enterohemorajik (EHEC), difuz-adhering (DAEC) ve entero- agregativ (EaggEC) olmak üzere altı grupta toplanmaktadır (7). *E. coli* O157: H7 EHEC grubu içinde bulunan bir serotip olup 1982 yılında gıda kaynaklı bir patojen olduğu tanımlanmıştır (8). *E. coli* O157: H7 Shigella dysenteriae tip 1'in ürettiği "shiga toksin" ile homolog yapıda "shiga benzeri toksin 1 (stx 1)" ve "shiga benzeri toksin 2 (stx 2)" olarak adlandırılan iki ayrı toksin üretir. Bu toksinler HeLa ve Vero doku kültürü hücrelerine toksik etki yaparlar. Bundan dolayı verotoksin 1 ve 2 (VT- 1 ve VT- 2 ) olarak da adlandırılırlar. Günümüzde verotoksin üreten 100'den fazla *E. coli* serotipinin olduğu bilinmektedir. Ancak *E. coli* O157: H7 (VTEC) verotoksin üreten en önemli suş olup, bilinen en tehlikeli gıda kaynaklı patojen bakteriler arasında değerlendirilmektedir. H7 dışındaki diğer H tipleride tanımlanmıştır. Ancak bunlar verotoksijenik değildir (9). Bizim olgumuzda gayta örneğinde VTEC ve adenovirüs tespit edilmiştir.

*E. coli* O157: H7 oldukça geniş klinik tablolarla seyredebilir; bunlar arasında kanlı veya kansız diyare, asemptomatik enfeksiyonlar, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, üç haftadan fazla sürebilen taşıyıcılık, ekstraintestinal lokalizasyonlar, akut karın tablosu ve ölüm sayılabilir (10). Hemorajik kolit, kramplı karın ağrıları ile başlar, 24- 48 saat içinde sulu diyare ile devam eder, diyare sırasında görülen kan artar ve dışkı tümüyle kan olur. Hastaların yarısında kusma görülürken ateş pek görülmez. Hastalık 3- 9 gün sürer. Hemolitik üremik sendrom *E. coli* O157: H7'nin neden olduğu enfeksiyonların içinde en tehlikeli olanıdır. Semptomatik hastalığın en yüksek sıklıkla çocuklarda ve yaşlılarda görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle kreş ve yuvalardaki salgınlarda küçük çocuklar, bakımevlerindeki salgınlarda ise yaşlı insanlar risk

grubunu oluştururlar. Bunların dışında gastrektomi uygulanmış kişiler ve salgın öncesi antibiyotik kullanılmış olması gibi risk faktörleri bulunabilir (10). Bizim olgumuzda kansız diyare mevcuttu ancak diğer klinik tablolar görülmedi. Hastamız kreşe gitmiyordu ve antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Geçmiş yıllarda meydana gelen *E. coli* O157: H7'nin neden olduğu hastalıklarda, yetersiz ısı işlem görmüş et ürünleri, çiğ süt, taze sıkılmış meyve suları, yoğurt, peynir, sosis, mayonez ve beyaz turp filizi gibi gıdaların rol oynadığı belirlenmiştir (11). Bizim olgumuzda şüpheli gıda yeme öyküsü bulunmamaktadır.

McDonald ve ark. (12), 6.845 hastaya ait örneklerin incelendiği bir çalışmada %0,4 oranında *E. coli* O157: H7 pozitifliği bildirmişlerdir. Ekşi ve ark.(13), 2007 yılında yaptıkları araştırmada *E. coli* O157: H7 suşuna rastlamamışlardır. Arslantürk ve ark. (10), 0-15 yaş grubundaki çocukluklarda yaptıkları araştırmalarında 566 diyareli hastadan sadece birinde *E.coli* O157: H7 izole etmişlerdir. Ülkemizde bu etkene yönelik yapılan diğer çalışmalar, *E. coli* O157: H7'nin sık rastlanılan bir etken olmadığını düşündürmektedir.

Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalar sonucunda enterik adenovirüslerin çocukluk çağı gastroenteritlerinin %3,1 ile %13,5'inde etken olduğu gösterilmiştir (14). Adenovirüsler çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir. İmmunolojik olarak farklı 51 serotipi ve 6 alt grubu (A-F) insanda hastalık yapabilir. Adenovirüsler üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilirler ancak sadece serotip 40 ve 41, daha nadir olarak da serotip 31, gastroenterite neden olur (6). Enterik adenovirüs tiplerinden tip 40 ve 41 çok yaygın olup endemik ishale, hastaneler, yetimhaneler ve çocuk bakım merkezlerinde ishal salgınlarına yol açar. Bulaşma fekal-oral yolla olup inkübasyon süresi 3-10 gündür. Asemptomatik enfeksiyon siktir ve hastalığın ardından asemptomatik virüs atılımı haftalarca sürebilir. Adenovirüs her yaş grubunda hastalık etkeni olarak görülmekle beraber en sık iki yaş altı

çocuklarda saptanmıştır (15). Adenovirüs enteriti sıklıkla 10-14 gün gibi uzun süren ishale neden olur. İshal kan veya lökosit içermeyen sulu bir ishaldir. Gastroenteritlerde birkaç etken bir arada bulunabilir. Virüslerle bakteriler beraber olabilirse de daha çok görülen virüs-virüs birlikteliğidir (6). Bizim olgumuzda bakteri-virüs birlikteliği tespit edilmiştir. Enfekte kişilerin vücut sıvılarında adenovirüs antijenleri immunoassay, immunokromatografi teknikleriyle gösterilebilir. Enzim immunoassay ile dışkı örneğinde enterik adenovirüs %90 duyarlılık ve özgüllükle saptanabilir (16). Enterik adenovirüsler ayrıca dışkı örneklerinin elektron mikroskopunda incelenmesiyle

de belirlenebilir. Ayrıca viral DNA genetik proplar, sentetik oligonükleotid propları ya da polimeraz zincir reaksiyonu ile gen amplifikasyonu da belirlenebilir. Bizim olgumuzda enzim immunoassay ile adenovirüs tespit edilememiş ancak polimeraz zincir reaksiyonu ile gen amplifikasyonu sonucunda gaita örneğinde adenovirüs görülmüştür.

Ülkemizde VTEC nadir olarak görülmekle birlikte ciddi klinik tablolara yol açabileceğinden çocuk acil polikliniğine özellikle kanlı ishal şikayeti ile başvuran hastalarda verotoksin üreten *E. coli* yi her zaman göz önünde bulundurmak mutlaka faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ, 2003; 81: 197-204.
2. Söyletir G, Topçu AW. Akut Bakteriyel İshaller, In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları, 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 605-18.
3. Silveira NFA, Silva N, Contreras C, Miyagusku L, Baccin MLF, Koono E, et al. Occurrence of *E. coli* O157: H7 in hamburgers produced in Brazil. J Food Prot, 1999; 62(11): 1333-5.
4. Kaleli İ, Şengül M, Özen N, Akşit F. Gastroenteritli olgularda *Escherichia coli* O157'nin araştırılması. İnfeksiyon Derg, 1999; 13(2): 235-8.
5. Palanduz A. Gastrointestinal enfeksiyon etkenleri ve neden oldukları klinik tablolar. Çocuk Enf Derg, 2009; 3(Özel Sayı 1): 116-8.
6. Bass DM. Rotavirus and other Agents of Viral Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1081-3.
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Taven Publishers, 1997: 171-252.
8. Padhye NV, Doyle MP. *Escherichia coli* O157: H7: Epidemiology, pathogenesis and methods for detection in food. J Food Prot, 1992; 55: 555-65.
9. Coia JE. Clinical, microbiological and epidemiological aspects of *Escherichia coli* O157: H7 infections. FEMS Immunol Med Microbiol, 1998; 20(1): 1-9.
10. Arslantürk A, Zarakolu P, Güvener E. Çocuk yaş grubu akut enterokolit olgularında etken olarak *Escherichia coli* O157: H7 serotipinin araştırılması. KLİMİK Derg, 1997; 10(3): 122-4.
11. Bell, C. Approach to the control of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). Int J Food Microbiol, 2002; 78(3): 197-216.
12. McDonald KL, O'Leary MJ, Cohen ML, Norris P, Wells JG, Noll E, et al. *Escherichia coli* O157, an emerging gastrointestinal pathogen. JAMA, 1998; 259(24): 3567-70.

13. Ekşi F, Karslıgil T, Bayram A. Çocukluk yaş grubu ishallerinde *Escherichia coli* O157: H7'nin araştırılması. Van Tıp Derg, 2007;14(1): 15-8.
14. Brown M. Laboratory identification of adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. J Clin Microbiol, 1990; 28 (7): 1525-9.
15. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Sevege B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs. Çocuk Enf Derg, 2007;1: 98-101.
16. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: Epidemiology, prevention, and treatment. Infect Dis Clin North Am, 2005; 19(3): 585-602.