

Gastrointestinal Sistem İnfeksiyonlarında Sorunlar

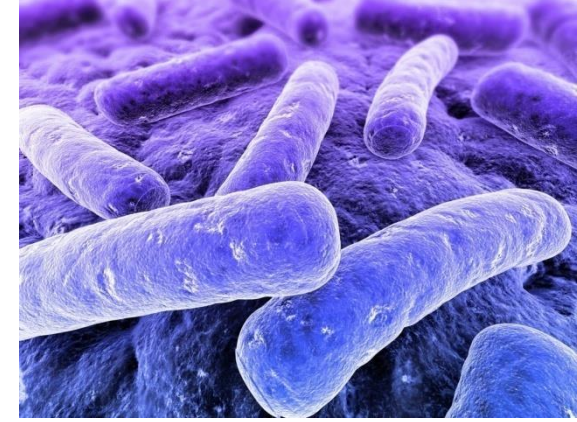
C. difficile ve EHEC'de Sorunlar Neler?

Yrd. Doç. Dr. Z. Çağla Karakoç
İstinye Üniversitesi- Liv Hospital-Ulus
24.05.2016

Sunum Planı

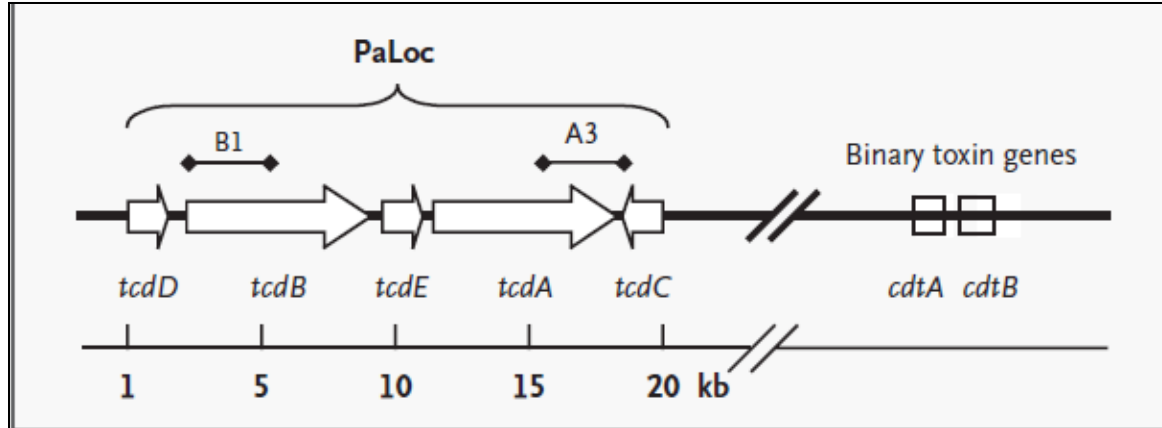
- *C. difficile* ve EHEC epidemiyolojik - mikrobiyolojik özellikler
 - Tanı ve tedavideki sorunlar

C. difficile



- Gram pozitif, spor oluşturan, anerobik bir basil
- 1935 yılında ilk olarak sağlıklı bebeklerin dışkı florasından izole edilmiş.
- 1978 yılında antibiyotikle tedavi edilen hastalarda gelişen psödomembranöz kolitin (PMK) primer nedeni olarak tanımlanmış.
- Antibiyotikle ilişkili diyarelerin **%15-20** etkeni
- Sağlıklı erişkinlerde **%3**, hastanede yatan hastalarda %20, yenidoğanlarda **%25-80** kolonize olabilir.
- Isı ve kuruluğa karşı dirençli spor yapar ve bu nedenle hastane ortamında uzun süre canlı kalabilir.
- 2000 yılların başında hastalığın insidans ve şiddeti de artmıştır (NAP tip 1/PCR ribotip 027; binary toksin).
- Hastane kaynaklı infeksiyonlar dışında toplum kaynaklı infeksiyonlar da tüm dünyada görülmeye başlanmıştır.

C. difficile- toksinler



❖ PaLoc bölgesi;

tcdA; toksin A- enterotoksin

tcdB; Toksin B- sitotoksin

tcdC; toksin AB üretiminde negatif regülatör

tcdD; toksin AB üretiminde pozitif regülatör

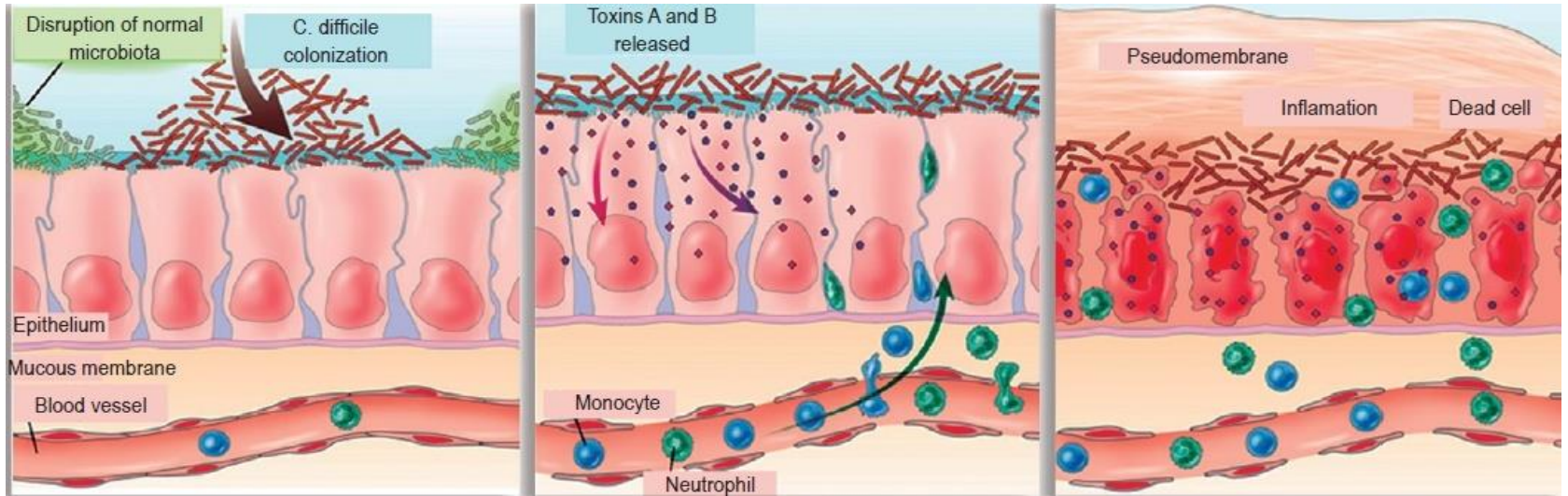
tcdE; toksin salınımında gerekli proteini kodluyor

❖ Binary toksin; *cdtA*, *cdtB*

C. difficile - PCR ribotip 027/NAP-1/B1

- Hipervirülan bir suş
- 2000 yılı sonrası Amerika, Kanada ve Avrupa'da salgınlar ile ilişkili
- Nozokomiyal yayılım
- Ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili (özellikle >65 yaş)
- Toksin AB üretimi artmış, ayrıca **binary toksin** üretiyor (binary toksinin AB ile birlikte hareket ederek ağır hastalık oluşturduğu düşünülmekte)
- Yeni kinolonlara dirençli(örn; mxf)
- Yeni suşlar; 078, 014

C. difficile infeksiyonu (CDİ)-patogenez



Patogenezde ilk şart kolon florasının baskılanması; sonra kolonizasyon, sonra toksin salınımı-inflamatuar kaskad-proinflamatuvar sitokinler- vasküler permeabilite artışı... sulu diyare, PMK, toksik megakolon

CDİ -risk faktörleri

```
graph TD; A[CDİ -risk faktörleri] --- B[Antibiyotik kullanımı]; A --- C[İleri yaş]; A --- D[Hastane yatış süresi]; A --- E["Kemoterapi, İmmünosupresyon, GİS cerrahisi, Proton pompa inhib."];
```

Antibiyotik
kullanımı

İleri yaş

Hastane
yatış
süresi

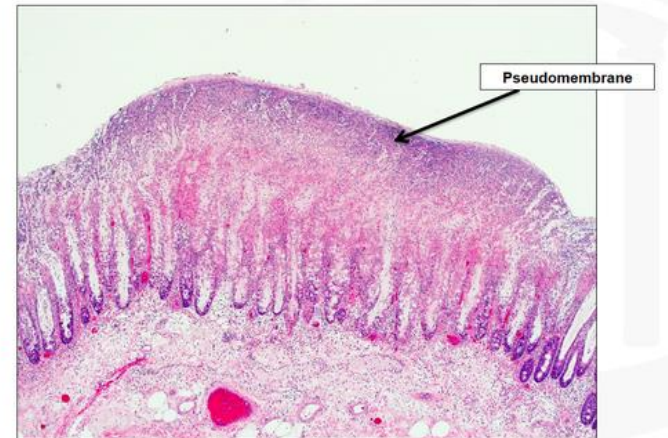
Kemoterapi,
İmmünosupresyon
GİS cerrahisi
Proton pompa inhib.

CDİ-pseudomembranöz kolit

- Pseudomembranöz kolitin hemen tamamının nedeni CDİ'dir.
- CDİ'nda %50 pseudomebranöz kolit görülür.
- Tanı; sigmoidoskopi veya kolonoskopide pseudomembranların gösterilmesi veya histopatoloji



Pseudomembranous Colitis



CDİ-ileri yaş

- Yaşlı hastalarda insidansı 5-10 kat artmıştır.
- CDİ bağlı mortalite %17, ancak yaşlı popülasyonda bu oran artmıştır.
(ölenlerin >%80'i 65 yaş üzeri hastalar)
- Rekürrens daha fazladır.
- İleri yaşta (>65) hastaların; çok sayıda ek hastalıkları, infeksiyon durumunda daha geniş spektrumda antibiyotik kullanımı ve daha uzun süreli yatışı var.



ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013

Estimated minimum number of illnesses and death due to *Clostridium difficile* (*C. difficile*), a unique bacterial infection that, although not significantly resistant to the drugs used to treat it, is directly related to antibiotic use and resistance:

At least  **250,000** illnesses,
 **14,000** deaths

HAZARD LEVEL **URGENT**



These are high-consequence antibiotic-resistant threats because of significant risks identified across several criteria. These threats may not be currently widespread but have the potential to become so and require urgent public health attention to identify infections and to limit transmission.

Clostridium difficile (*C. difficile*) Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* (cephalosporin resistance)

Rehberler

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY MAY 2010, VOL. 31, NO. 5

SHEA-IDSAC

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD

APIC Implementation Guide

Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections

ORIGINAL PAPER

10.1111/1469-0691.12418

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection

S. B. Debast¹, M. P. Bauer², E. J. Kuijper³ and the Committee*

1) Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Departments of 2) Infectious Diseases and 3) Medical Microbiology, Centre for Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, the Netherlands

CLINICAL GUIDELINES

Australasian Society for Infectious Diseases: diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection

Allen C Cheng, John K Ferguson, Michael J Richards, Jennifer A Alcock, Alistair McGregor, Sally Roberts, Tony M Korman and Thorsten Seemann

Public Health England

Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection

478 PRACTICE GUIDELINES

nature publishing group

CME

Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections

Christina M. Surawicz, MD¹, Lawrence J. Brandt, MD², David G. Binion, MD³, Ashwin N. Ananthakrishnan, MD, MPH⁴, Scott R. Curry, MD⁵, Peter H. Gilligan, PhD⁶, Lynne V. McFarland, PhD^{7,8}, Mark Mellow, MD⁹ and Brian S. Zuckerbraun, MD¹⁰

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of all Children

POLICY STATEMENT

Clostridium difficile Infection in Infants and Children

Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery (2015) 10:38
DOI 10.1186/s13017-015-0033-6



WORLD JOURNAL OF
EMERGENCY SURGERY

REVIEW

Open Access

WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients



CDİ-tanım

- CDİ klinik bulguları diyare (24 saatte veya ardaşık saatlerde ≥ 3 ishal), ileus, toksik megakolon

Klinik bulgular; ateş, karın ağrısı, lökositöz %50 daha az hastada bulunur. Hastanede yatan ve açıklanamayan lökositozu olan hastada akla gelmeli. Öyküde sıklıkla (%96) son 14 gün içinde (maks. 3 ay) antibiyotik kullanımı var.

ve

- mikrobiyolojik olarak dışkıda toksin oluşturan *C. difficile*'nin gösterilmesi

veya

- kolonoskopik veya histopatolojik bulguların pseudomembranöz enterokoliti göstermesi

CDİ-tanımlar

- **Rekürrens;** önceki ataktan sonraki sekiz hafta süresince- reinfeksiyon?
- **Tedavi cevabı;** dışkılama sıklığının azalması veya dışkı kıvamının düzelmesi ve hastalık belirti ve bulgularının (klinik, radyolojik, biyokimyasal) düzelmesidir. *Günlük olarak izlenmeli ve 3. günde tedavi ile kötüleşme olmamalıdır.*

Severe CDI

Any of the following features are suggestive of severe CDI.

Clinical

- Fever ($> 38.5^{\circ}\text{C}$), rigors
- Haemodynamic instability
- Peritonitis or evidence of bowel perforation
- Ileus or toxic megacolon

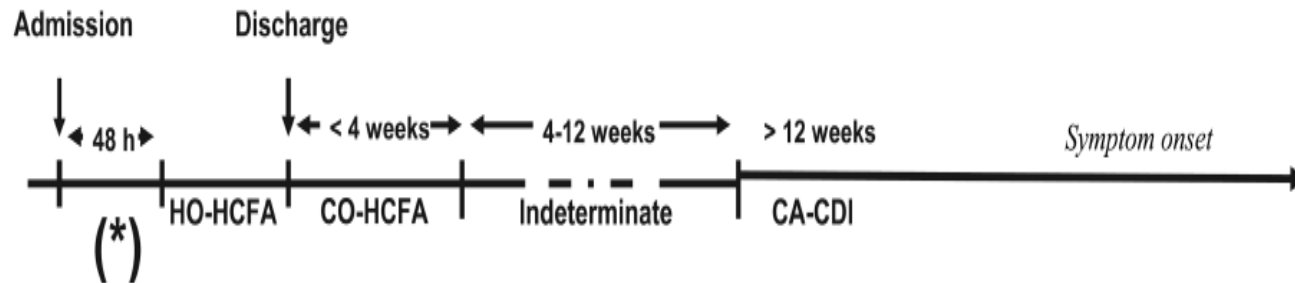
Laboratory

- White blood cell count $>15 \times 10^9/\text{L}$ and $< 20\%$ neutrophils
- Elevated lactate level
- Rise in creatinine level ($> 50\%$ above baseline)
- Albumin level $< 25 \text{ mg/L}$

Other investigations

- Large intestine distension, colonic wall thickening, fat stranding, unexplained ascites (imaging)
- Pseudomembranous colitis (colonoscopy)

CDI- s rveyans tanımlaması



CDİ-tanı testleri

C. difficile ürünlerinin tetkiki; hücre kültürü toksin nötralizasyon testi (CCNA), glutamat dehidrogenaz (GDH), Toksin A/B

C. difficile toksijenik kültürü

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

CDİ-tanı testleri

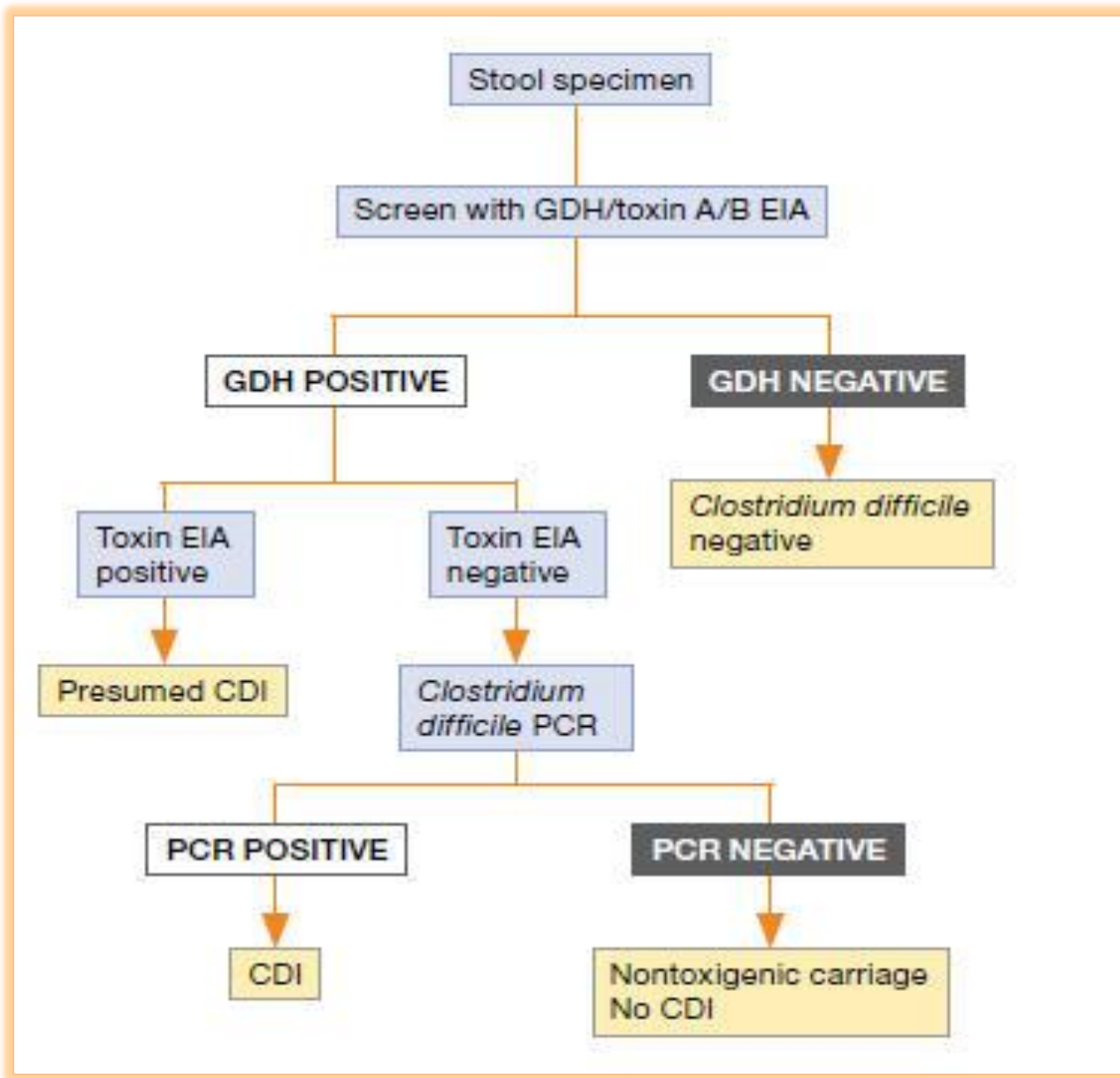
- **Sadece diyare durumunda test yapılmalı** (güçlü öneri, güçlü kanıt).
- **NAAT**; Toksin AB EİA göre daha tanı koymada **daha üstündür** (güçlü öneri, orta kanıt).
- **GDH tarama testleri** iki veya üç basamaklı tarama algoritmaları içinde kullanılmalıdır, NAAT testlerine göre sensitiviteleri düşüktür (güçlü öneri, orta kanıt).
- **Kür amacı ile test yapılmamalıdır** (güçlü öneri, orta kanıt).

Table 2. Diagnostic testing for *C. difficile*

Test	Sensitivity	Specificity	Availability	Expensea	Utilization
<i>C. difficile</i> culture	Low	Moderate	Limited	\$5–10	No diagnostic use; only toxigenic organisms cause disease
Toxigenic culture	High	High	Limited	\$10–30	Reference method Epidemiologic tool Limited diagnostic use
CCNA	High	High	Limited	\$15–25	Reference method Limited diagnostic use
GDH	High	Low	Widely	\$5–15	Diagnostically as a screening test; must be confirmed
Toxin EIA tests	Low	High	Widely	\$5–15	Must detect toxins A + B; inferior sensitivity
NAATs	High	High	Widely	\$20–50	Use only in acute disease; false positives of concern

CCNA, *C. difficile* cytotoxin neutralization assay; GDH, glutamate dehydrogenase; EIA, enzyme immunoassay; NAAT, nucleic acid amplification tests.

^aCost of goods; does not reflect laboratory charges.



CDİ-ağır hastalık gelişebileceğini belirleyen prognostik faktörler

- Yaş (≥ 65) (A-II)
- WBC $\geq 15000 \text{ mm}^3$ (A-II)
- Albumin $\leq 3 \text{ gr/L}$ (AII)
- Serum kreatinin ≥ 1.5 kat artması (A-II)
- Komorbite varlığı (B-II)

CDİ-rekürrensi belirleyen prognostik faktörler

- Yaş ≥ 65 (A-II)
- CDİ tanısı ve/veya tedavisi sonrası antibiyotik tedavisinin devam etmesi (A-II)
- Komorbidite ve/veya böbrek yetersizliği (A-II)
- Tekrarlayan CDİ öyküsü (A-II)
- Proton pompa inhibitörlerinin birlikte kullanımı (B-II)
- Hastalık başlangıcının ağır olması (B-II)

CDİ tedavide öneriler-hafif,orta ve ağır

- Empirik tedavi (kuvvetle düşünölen hastalarda test sonucu negatif gelse bile) (güçlü öneri, orta kanıt)
- Antibiyotiklerin mümkünse kesilmesi (güçlü öneri, güçlü kanıt)
- Metronidazol tedavisine 5-7 gün içinde yanıt alınamayanlarda vankomisin tedavisine değışim (güçlü öneri, orta kanıt)
- Oral antibiyotiklerin kolona ulaşamadığı durumlarda (Hartman poşu, ileostomi, kolon diversiyonu) rektal vankomisin tedaviye eklenmeli (zayıf öneri, zayıf kanıt)
- Antiperistaltiklerin kullanımından kaçınılmalı (güçlü öneri, zayıf kanıt)

CDİ tedavide öneriler-ağır ve komplike

- Destek tedavi (iv sıvı, elektrolit replasmanı, venöz tromboemboli profilaksisi) sağlanmalı. İleus veya belirgin abdominal distansiyon yoksa oral veya enteral beslenme sürdürölmeli (zayıf öneri, zayıf kanıt)
- Abdomen ve pelvis BT - komplike CDİ önerilir (düşük öneri, zayıf kanıt)
- Tüm komplike olgularda cerrahi konsültasyon yapılmalı, cerrahi tedavi ise; vazopresöre rağmen hipotansiyon, sepsis ve organ disfonksiyonu bulguları, mental durum değışikliği, lökosit $\geq 50.000 \text{ mm}^3$, laktat $\geq 5 \text{ mmol/L}$ veya 5 günlük medikal tedaviye rağmen kötüleşme (güçlü öneri, orta kanıt)

Klinik seyir	ESCMID	AJG	IDSA
Hafif-orta	Metronidazol 3x500 po 10 gün (A-I) Vankomisin, Fidaksomisin (B-I) Oral alamıyorsa Metronidazol İV (A-II) Probiotik D-I	Metronidazol 3x500 po 10 gün (güçlü öneri-güçlü kanıt)	Metronidazol 3x500 po 10 - 14 gün (A-I)
Ağır	Oral alabiliyor ise Vankomisin 4x125 mg 10 gün (A-I), Fidaksomisin 2x200 mg po 10 gün (B-I) Metronidazol 3x500 mg 10 gün po-(D-I)	Vankomisin 4x125 mg po 10 gün (zayıf öneri-orta dereceli kanıt)	Vankomisin 4x125 mg 10-14 gün (B-I)
Ağır-komplike	Oral alamıyorsa: Metronidazol 3x500 mg İV(A-II)+ Vankomisin 4x 500 mg enteral 10 gün (B-III) Tigesiklin 2x50 mg iv 14 gün (C-III)	Metronidazol 3x500 mg İV+ Vankomisin 4x 125 mg po 10 gün (güçlü öneri- zayıf kanıt) Metronidazol3x500 İVi+vankomisin3x500 po+rektal)	Metronidazol 3x500 mg İV+ Vankomisin 4x 500 mg enteral 10 gün (C-III)
İlk rekürrens	Vankomisin 4x125 mg po 10 gün (B-I) Fidaksomisin 2x200 mg po 10 gün (B-I) Metronidazol 3x500 mg po 10 gün (C-I)	Metronidazol 3x500 po 10 gün veya ağır ise Vankomisin 4x125 mg po (zayıf öneri-zayıf kanıt)	Metronidazol 3x500 po 10 - 14 gün (A-II)
2. rekürrens	Oral antibiyotik tedavisi: Vankomisin pulse/taper (B-II) Fidaksomisin 2x200 mg po 10 gün (B-I) Metronidazol 4x500 mg po-D-I	Vankomisin pulse/taper (zayıf öneri-zayıf kanıt)	Vankomisin pulse/taper (B-III)
3. rekürrens	Antibiyotik dışı rejim: Fekal transplant+oral antb. Rejimi (A-I) Probiotik D-I	Fekal transplant (zayıf öneri-orta dereceli kanıt)	

CDİ-oral alım olmadığı durumlarda tedavi

- Metronidazol tek paranteral antibiyotik, ileus veya belirgin abdominal distansiyon var ise tedaviye eklenmeli. Ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma yok
- İleus gelişen hastalarda en iyi tedavi rejimi hala bilinmiyor. İntrakolonik vankomisin optimal dozu ve tedavi süresi, etkinliği ??? Tigesiklin gibi antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili prospektif klinik çalışmalar yetersiz
- Metronidazol 3x500 mg İV(A-II)+ Vankomisin 4x500 mg intrakolonik veya NGS ile 10 gün (B-III)
- Tigesiklin 2x50 mg iv 14 gün (C-III)

Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage

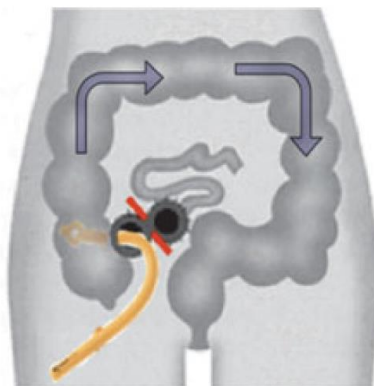
An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated Clostridium difficile Associated Disease

Matthew D. Neal, MD, John C. Alverdy, MD,† Daniel E. Hall, MD,*‡
Richard L. Simmons, MD,* and Brian S. Zuckerbraun, MD*‡*

Results: Forty-two patients were treated during this time period. There was no significant difference in age, sex, pharmacologic immunosuppression, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II scores between our current cohort and historical controls. The operation was accomplished laparoscopically in 35 patients (83%). This treatment strategy resulted in reduced mortality compared to our historical population (19% vs 50%; odds ratio, 0.24; $P = 0.006$). Preservation of the colon was achieved in 39 of 42 patients (93%).

Conclusions: Loop ileostomy and colonic lavage are an alternative to colectomy in the treatment of severe, complicated CDAD resulting in reduced morbidity and preservation of the colon.

(Fig. 1). In addition, patients were continued on intravenous (IV) metronidazole (500 mg q8 hours) for 10 days. Clinical status was



1. Creation of diverting loop ileostomy.
2. Intraoperative antegrade colonic lavage with 8 liters of warmed PEG3350/electrolyte solution via ileostomy.
3. Postoperative antegrade colonic enemas with vancomycin (500 mg in 500 mL X 10 days) via ileostomy.

PEG3350; Polietilen glikol

CDI-tedavi maliyeti



Table 4. Cost of antibiotic therapy for *C. difficile* infection

	Cost per dose	Regimen	Cost per 10-day regimen
Metronidazole 500 mg	\$0.73	500 mg three times a day	\$22.00
Vancomycin 125 mg pills	\$17.00	125 mg four times a day	\$680.00
Vancomycin 125 mg IV compounded for oral	\$2.50–\$10.00	125 mg four times a day	\$100.00–\$400.00
Fidaxomicin 200 mg	\$140.00	200 mg twice a day	\$2,800.00

IV, intravenous.

Vancomycin IV form can be compounded for oral use as well as used for enema therapy.

CDİ-probiyotikler

J Clin Gastroenterol • Volume 49, Supp. 1, November/December 2015

Probiotic Recommendations—2015 Update

TABLE 1. Recommendations for Probiotic Use: Update 2015

Clinical Condition	Effectiveness	Specific Strain of Organism and Strain References	References
Diarrhea			
Infectious childhood— treatment	A	LGG, <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> SD2112	27–30
Prevention of infection	B	<i>S. boulardii</i> , LGG	27,28,30
Prevention of AAD	A	<i>S. boulardii</i> , LGG, combination of <i>L. casei</i> DN114 G01, <i>L. bulgaricus</i> , snf <i>Streptococcus thermophilus</i>	31–33
Prevention of recurrent CDAD	B/C	<i>S. boulardii</i> , LGG, FMT	34–37
Prevention of CDAD	B/C	LGG, <i>S. boulardii</i>	34,37

IDSA (2010); CDİ önlemek amacı ile önermiyor, kan dolaşımı infeksiyonu riski- C-III

ESCMID (2014); yeterli kanıt yok (C-I)

AJG (2013); rekürren CDİ önlediğine dair sınırlı sayıda kanıt, önlediğine dair kanıt yok

CDİ-fekal transplantasyon(FKT)



- Son iki dekatta, artan sayıda yayın ve çalışma
- **Van Nood et al., 2013 NEJM**- randomize kontrollü çalışma-en az bir atak- 3 grup var;
 1. grupta; 4 gün vankomisin 4x500 mg sonrası barsak lavajı ve FKT(duodenal infüzyon),
 2. grup; vankomisin 4x500 mg po 14 gün,
 3. grup; standart vankomisin rejimi ve barsak lavajı(4. veya 5 günde) ;sonuç; 1. gruptaki 16 hastanın 13 ünde ilk FKT infüzyonunda klinik yanıt alınmış, kalan 3 kişinin 2'sinde de 2. infüzyon sonrası düzelme (**%95 kür** sağlanmış)
- **Oreinstein et al., 2016 CID**- prospektif çok merkezli çalışma-RBX2660 (Microbiota Suspension), via enema- 40 hasta, 6 aylık izlem - **kür %87** (16 hasta 1. FKT, 11 hastada 2. FKT)
- **Optimal protokol belli değil** (donor seçimi, tedavi süresi, tedavi şekli, hangi bakteriler..)
- **OpenBiome dışkı bankası**; 2012 açıldı-FDA onaylı- kullanıma hazır kapsüller 2014

CDİ tedavi-komorbid durumlar

- İnflamatuvar barsak hastalığının (İBH) alevlenmesi nedeni ile hastaneye yatırılan hastalara **CDİ için test yapılmalı** (güçlü öneri, güçlü kanıt).
- **Ayaktan takipli İBH hastalarında diyare** gelişirse veya yakın zamanda hastane yatışı, antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri durumunda **CDİ için test yapılmalı** (güçlü öneri, orta kanıt).
- **Ağır koliti olan İBH** hastalarında test sonuçları beklenirken, **empirik tedavi** hemen başlanmalı (zayıf öneri, orta kanıt).
- CDİ gelişen İBH hastalarında immunsupresif tedavi devam edebilir. Tedavi edilmeyen CDİ immunsupresif tedavi artırımından kaçınılmalı (zayıf öneri, zayıf kanıt).
- **İmmunsupresyon durumu** (malignite, kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, organ transplantasyonu ve siroz) **CDİ riskini artırmakta** bu nedenle diyare şikayeti durumunda test yapılmalı (güçlü öneri, orta kanıt).
- **Gebe** veya doğuma yakın hastalarda acil olarak test yapılmalı ve *C. difficile* bakılmalı (zayıf öneri, zayıf kanıt).

CDİ-infeksiyon kontrolü ve korunma



- Hastanede yatan hastalarda diyare olmaması durumunda rutin tarama önerilmemekte ve asemptomatik taşıyıcılar tedavi edilmemelidir (güçlü öneri, zayıf kanıt).
- Akılcı antibiyotik kullanımı CDİ riskini azaltmak amacı ile önerilir (güçlü öneri, güçlü kanıt).
- Temas izolasyonu en azından diyare düzelinceye kadar sağlanmalıdır (güçlü öneri, güçlü kanıt).
- CDİ olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalar tek kişilik veya CDİ olduğu bilinen bir başka hasta ile aynı odaya alınmalıdır (güçlü öneri, güçlü kanıt).
- CDİ olduğu bilinen veya şüphe edilen hastalarda el hijyeni, temas izolasyonu yöntemleri sağlık çalışanları ve ziyaretçiler tarafından uygulanmalıdır (güçlü öneri, orta kanıt).
- Çevre yüzeylerin dezenfeksiyonu için sporisidal etkili veya 5000 p.p.m. klor içeren ajanlar önerilir (güçlü öneri, güçlü kanıt).

CDİ-infeksiyon kontrolü ve korunma

- Alkol bazlı el dezenfektanları sporlar üzerine etkisiz- ancak hiçbir çalışmada bunların kullanımının CDİ artışına veya su ve sabunla yıkamanın CDİ düşürdüğü gösterilmemiş.
- Asemptomatik kolonize hastalarda temas izolasyonu uygulanması gerektiği ile ilgili yeterli kanıt yok (spor sayısı az..)
- Yüksek negatif prediktif değeri nedeni ile NAAT negatif ise diyare nedeni ile izolasyona alınan hastada izolasyon kaldırılabilir.
- Temizlik; tüm odalar, CDİ hasta odası, hasta odası dışı, günlük temizlik, terminal temizlik, ??(sıklıkla temas edilen yüzeylerin günlük temizliğinin CDİ azalttığı gösterilmiş)
- Temassız dezenfeksiyon teknolojileri; UV veya hidrojen peroksit buharı kullanıyor-çok sayıda çalışmada etkin bulunmuşlar- manuel temizlikte de mükemmel yanıt alındığı unutulmamalı

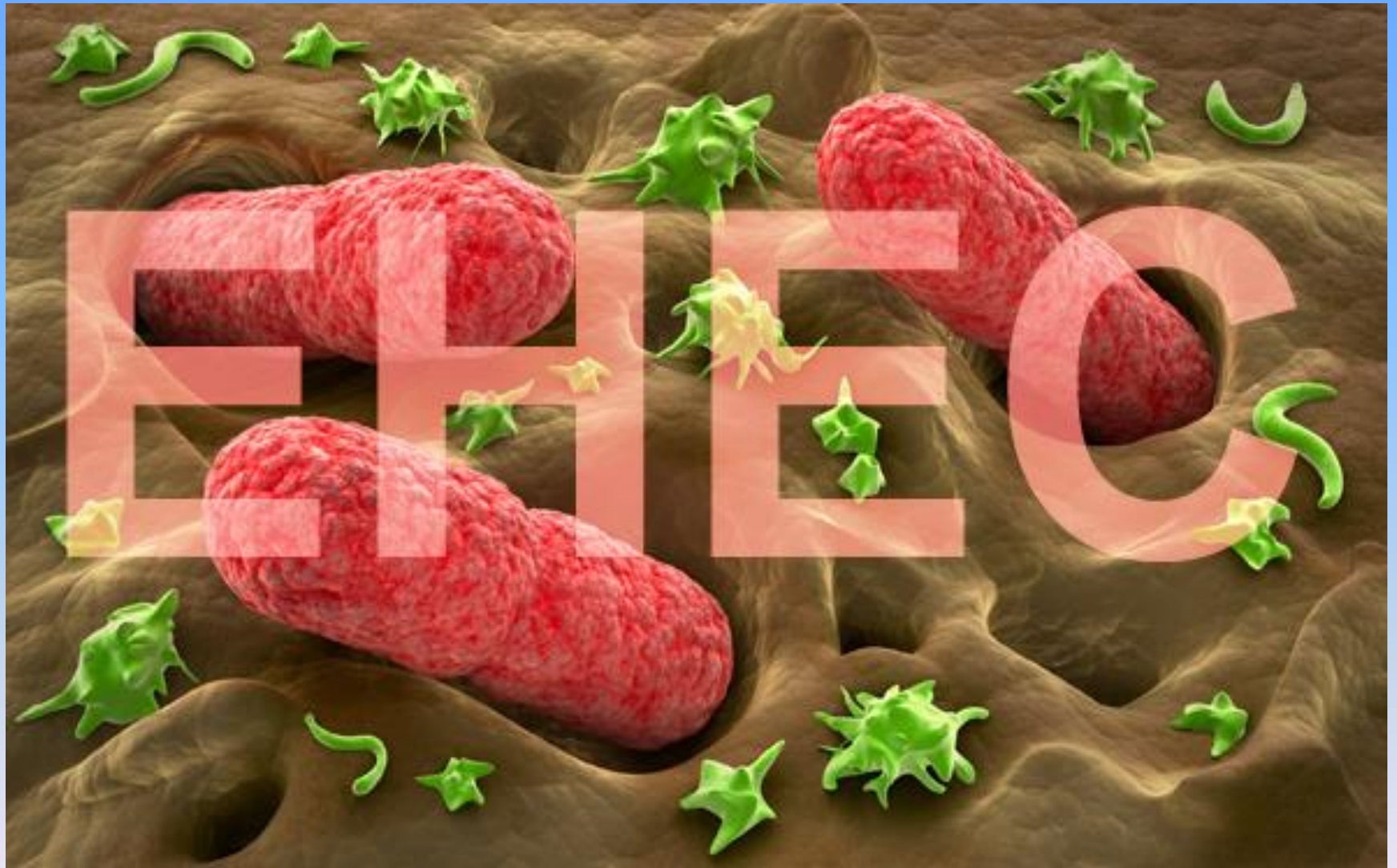
CDİ-pediatric hastalar



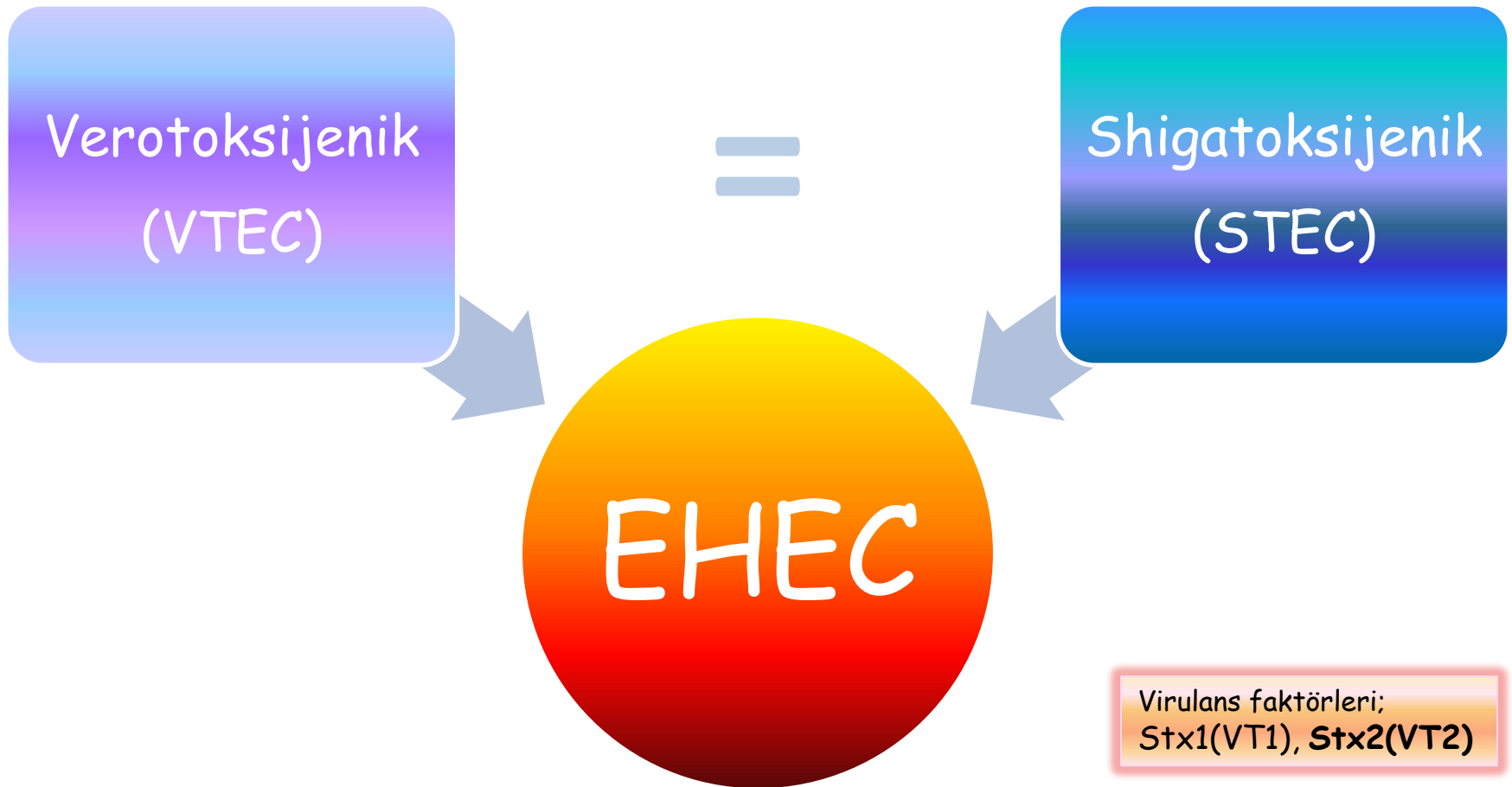
- **1 yaş altına** tanı testi kullanımı önerisi yok (Kolonizasyon oranı; 0-1 ay-----%37, 1-6 ay-----%30, 6-12 ay---%14)
- **1-3 yaşta ise** ; viral etkenler ön planda olarak dikkatle değerlendirme önerisi var.
- **>3 yaş** % 0-3 oranında ---erişkine benziyor
- Formül mama ile beslenen bebeklerde yaklaşık iki kat daha fazla kolonize (%30/ %14)
- Endoskopik ve histolojik sonuç **PMK** ile uyumlu ise CDİ tanısı konur.

CDİ-pediatrik hastalar

- **Tedavide** ; ilk basamak antibiyotiklerin kesilmesi, hafif ve orta derecede; metronidazol , ağır hastalıkta oral vankomisin veya vankomisin enema ve/veya iv metronidazol ile
- **Fidaksomisin**, rifaksamim, nitazoksanid ise optimal kullanım verileri bilinmiyor
- **Probiyotiklerle** ilgili yeterli sayıda kontrollü çalışma olmadığından önlem veya tedavide önerilmiyor
- **Fekal transplantasyonda** ise vaka bildirimleri var.



EHEC- terminoloji



Patojenik *E. coli*

EHEC/STEC/VTEC

EPEC

EAEC

EIEC

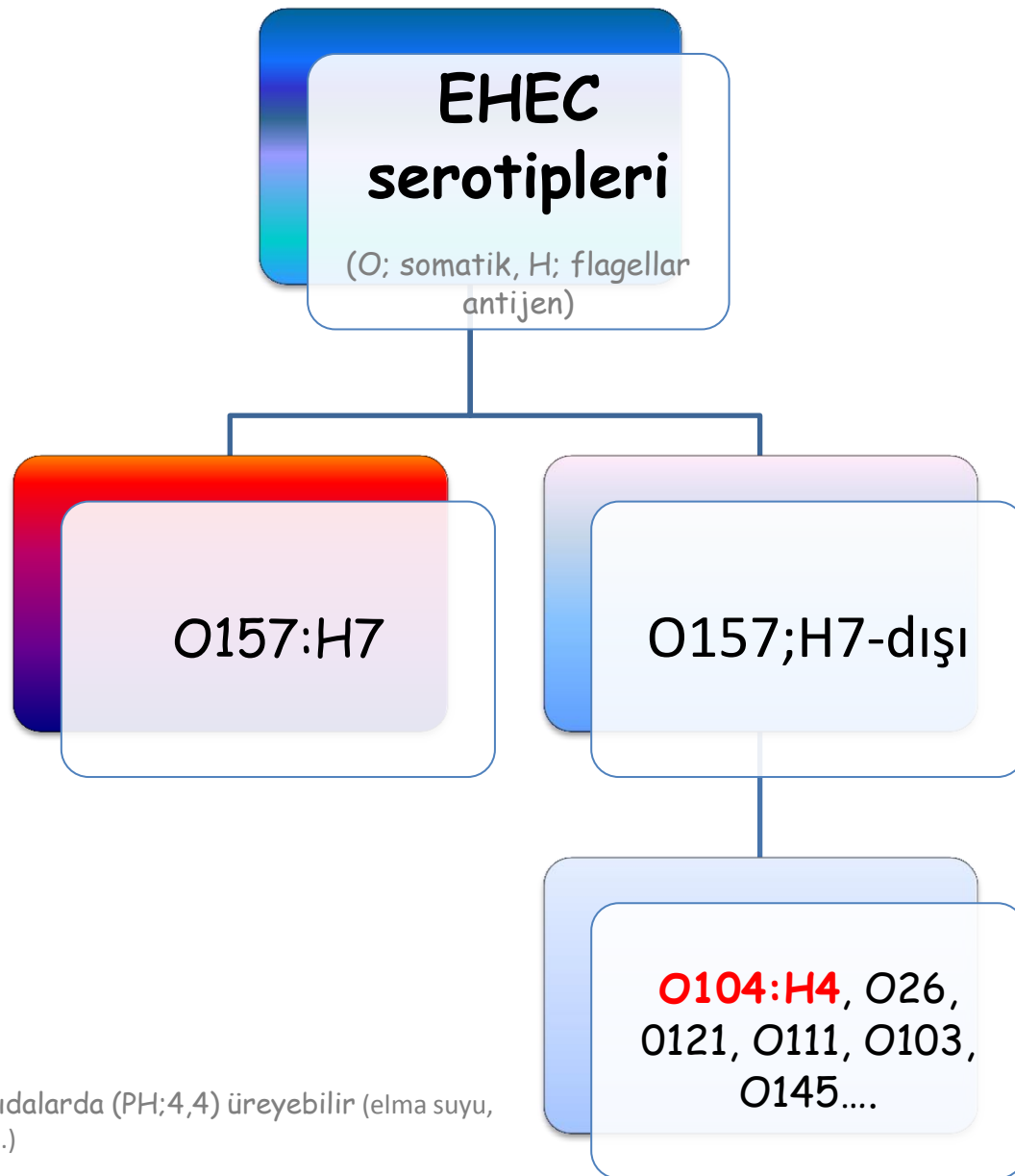
ETEC

DAEC

O157:H7

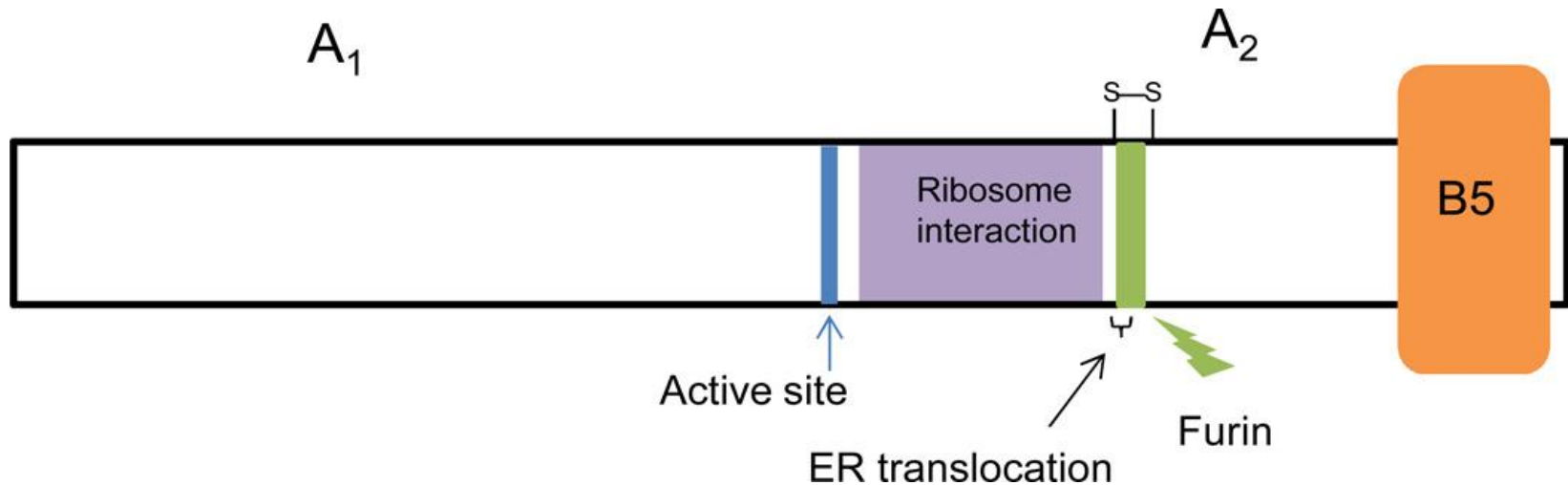
O104:H4

DAEC	Diffuse adherence to epithelial cells	Watery diarrhea, but pathogenicity not conclusively demonstrated
------	---------------------------------------	--



7-50°C, asit gıdalarda (PH;4,4) üreyebilir (elma suyu, sosis, mayonez...)

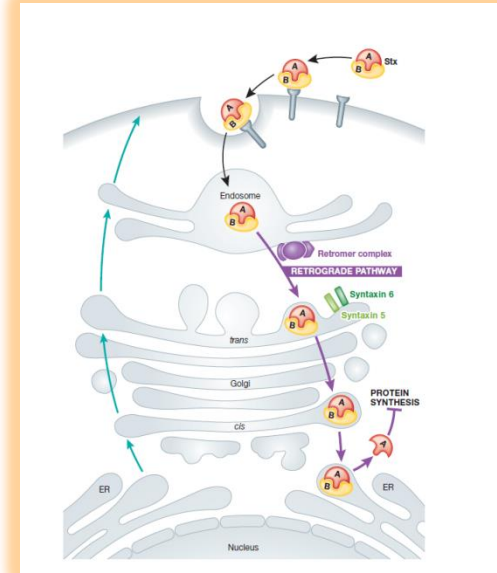
EHEC-shigatoksin(Stx) yapısı



The active site glutamic acid is indicated as a vertical blue line, the ribosome interaction region is shown in purple, the protease (furin) sensitive site is depicted in green, and the B pentamer as an orange block. The disulfide bridge that connects the A₁ subunit and the A₂ peptide is shown above the protease sensitive site. A region important for translocation from the ER to the cytosol is indicated by a bracket.

EHEC-Stx etki mekanizması

- Stx hücre içine endositozla girer, ER gider ve burada A subunitesi sitoplasmaya geçerek ribozomda protein sentezini durdurur- hücre ölümü
- Stx; iki subunitesi var; A (ribozomal RNA sentezini bozarak apopitozu indükler) ve B (hücre membranına tutunan-Gb3)



Türk Pediatri Ars 2015; 50: 73-82

Canpolat N. Hemolytic Uremic Syndrome

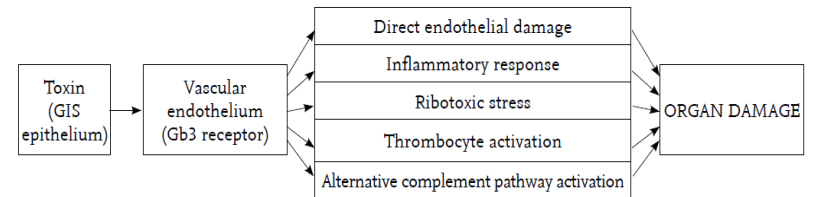


Figure 1. The effects of Stx in STEC-HUS caused by enterohemorrhagic *E. coli* (20)

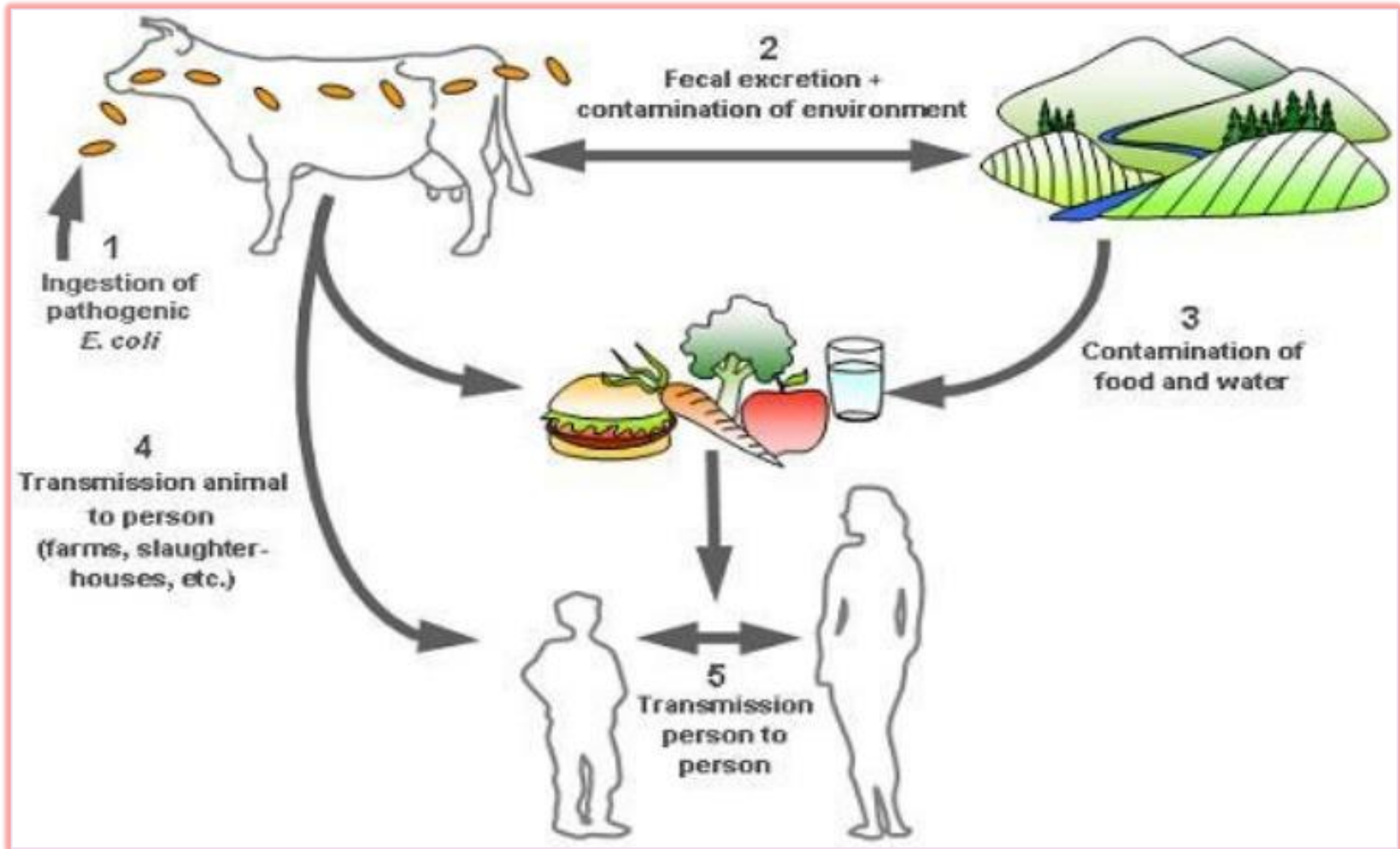
GIS: gastrointestinal system; Gb3: globotriaosylceramide; Stx: shiga-toxin

EHEC

- Bulaşma kaynakları; pişmemiş veya az pişmiş et(sığır) ve et ürünleri, sebzelerin fekal kontaminasyonu
- EHEC O157; hızlı yayılım-infeksiyöz dozu düşük < 200 cfu
- EHEC; ısıya duyarlı, tamamen pişirme uygulanmalı
- Bir halk sağlığı sorunu olarak fark edilmesi 1982 (ABD O157:H7 salgını)



EHEC döngüsü-bulaşma yolları



Escherichia coli O157 Outbreaks in the United States, 2003–2012

Katherine E. Heiman, Rajal K. Mody, Shacara D. Johnson, Patricia M. Griffin, L. Hannah Gould

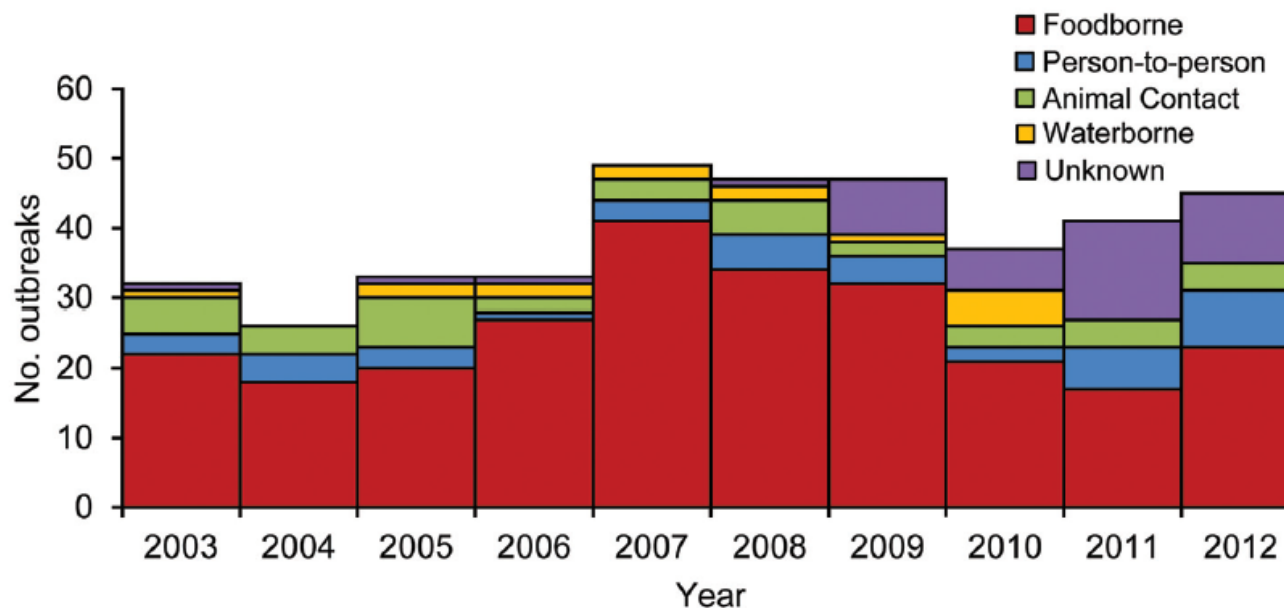


Figure 1. Number of *Escherichia coli* O157 outbreaks by transmission mode and year (n = 390), United States, 2003–2012.

E. coli 0157:H7 alımı

3-4 gün

Diyare, karın ağrısı

%80

1-2 gün

Kanlı diyare

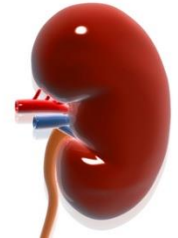
İyileşme
(%92)

5-6 gün

HÜS
(%8)

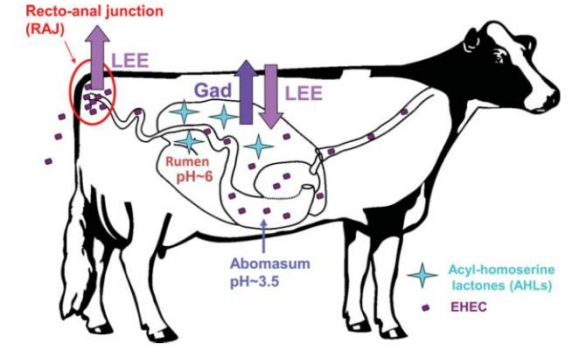
Genellikle ateş yok,
5-10 günde kendiliğinden düzelir,
Çocuk ve yaşlılarda ağır seyir
HÜS; hemolitik anemi,
trombositopeni, ABY

%25 hastada nörolojik sekeler,
yaşayan hastaların %50 sinde KBY



EHEC O157:H7

- İlk salgın 1982 ABD; hamburger
- Daha ağır seyirli; HÜS-çocuklarda
- Siğirilar rezervuar (Siğirilar da Stx bağlanması için gerekli vasküler reseptör Gb3 yok)
- O157 çoğunlukla Stx2 üretir (Virulans faktörleri; Stx, hemolizin kodlayan virülans plasmidi, LEE)
- Laktozu fermente eder ama sorbitolü fermente etmez
- 1993 CDC; tüm kanlı dışkı ve HÜS vakalarında SMAC by kullanarak O157 kültürü uygulamasını önerdi. 2009 yılından beri ise tüm dışkı örnekleri için öneriliyor.



Almanya; EHEC O104:H4 salgını

- Mayıs 2011- hızlı ve büyük bir yayılım
- 3 ayda ; 3816 vaka; 845 HÜS, 54 exitus
- Kaynak; filizler??
- HÜS oranı yüksek(>%20) ve oluşan HÜS %90 erişkinde
- Genom sekans analizi;EAEC benzer(intestinal epitele tutunma artması; Stx2 absorpsiyonunda artma HÜS oranı yükseliğini açıklar) Virulans mekanizması 2 farklı *E. coli* nedeni ile
- ESBL pozitif
- Klinik olarak; diyare başlaması ve HÜS gelişimi 5 gün- daha kısa----- ağır nörolojik belirtiler(epilepsi, delirium..) daha fazla
- Bilinen hayvan rezervuarı yok

Outbreak cases	N	Age (median)	% Female	Deaths
EHEC	2.987	46 years	58%	18 (0,6%)
HUS	855	42 years	68%	35 (4,1%)
	>20%	90% adults!	> 9	
Total	3.842			53

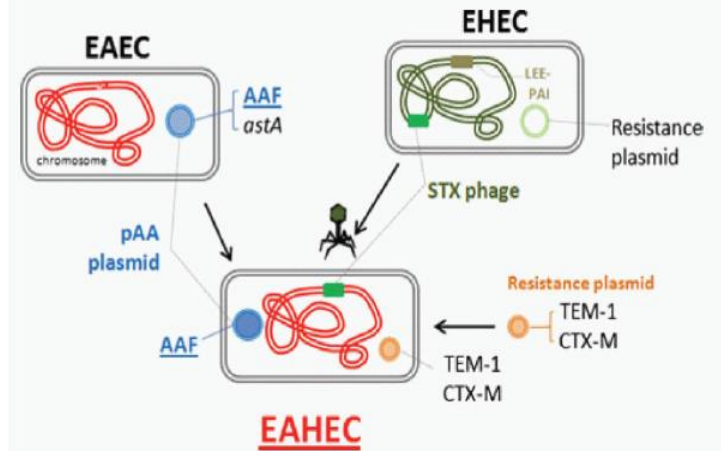
Comparison with previous years

EHEC: ~1,000 illnesses/ year	median age: 5 years
HUS: 65 illnesses/ year	median age: 2 years

ROBERT KOCH INSTITUT

FIGURE A1-1 Total number of EHEC and HUS cases and associated deaths during the outbreak of EHEC O104:H4 in summer 2011 in Germany and comparison to an average year.

Proposed scheme of the origin of the new *E. coli* pathotype



(Brzuszkiewicz, E et al, Arch. Microbiol., Doi 10.1007, June 2011)

ROBERT KOCH INSTITUT

ULUSAL MİKROBİYOLOJİ STANDARTLARI (UMS)



Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC) Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı

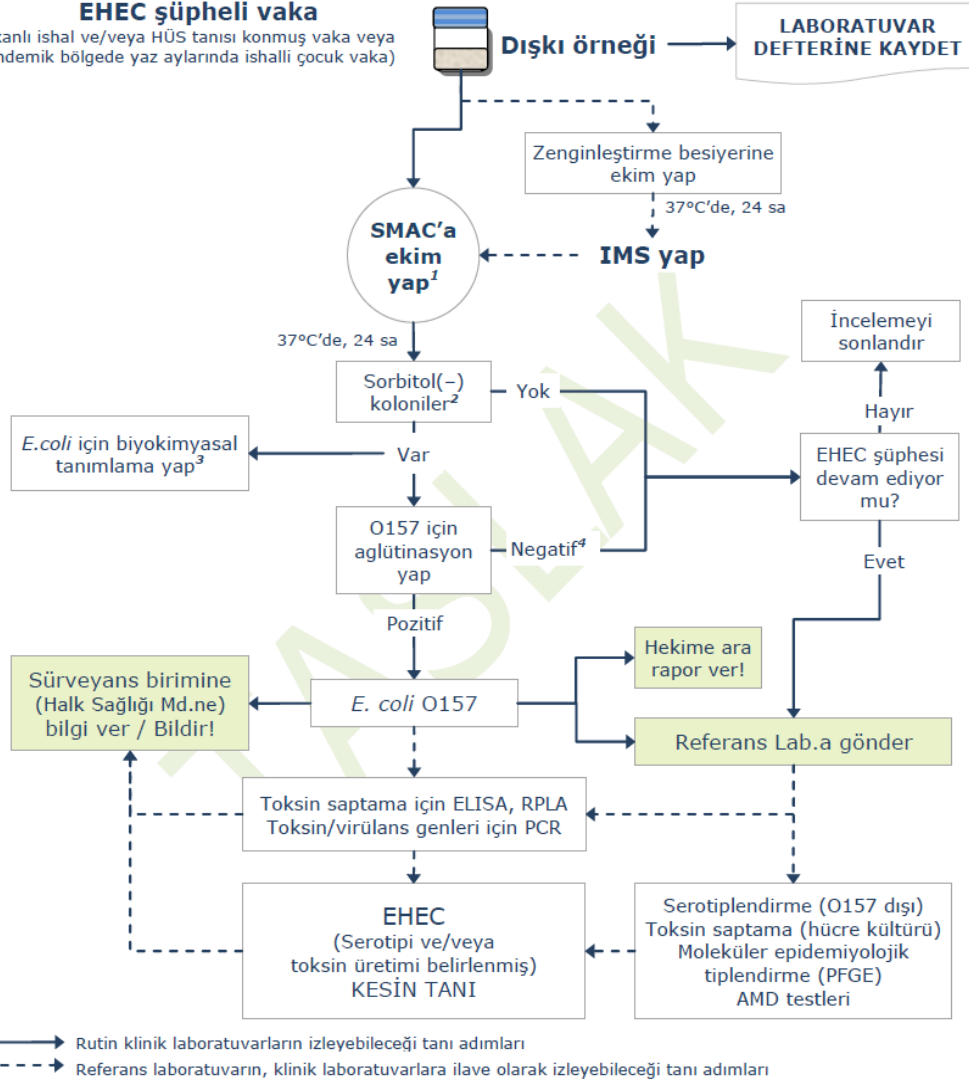
Hazırlayan Birim	Klinik Bakteriyoloji Tanı Standartları Çalışma Grubu
Onaylayan Birim	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Kategori	Bakteriyoloji
Bölüm	Mikrobiyolojik Tanımlama
Standart No	B-MT-11
Sürüm No	1.1
Onay tarihi	01.01.2015
Geçerlilik tarihi	01.01.2018

EHEC-Laboratuvar tanısı

- Ülkemizde; kanlı ishal ve HÜS vakalarında;O157 incelemesi
- Tanı;sorumlu genotipin dışkıdan üretilmesi ve toksin üretimimi veya toksin genlerinin ve/veya dışkıda toksin varlığı veya genlerinin gösterilmesi ile
- Tüm *E. coli*'ler gibi EHEC de laktozu fermente eder bu nedenle diğer laktoz pozitiflerden ayırt edilemez.
- Pratikte; EHEC O157 "**sorbitol negatif**" olma özelliği kullanılır
- Bu özellikten yararlanarak MAC by, %1 laktoz yerine %1 sorbitol ilavesi ile **SMAC** by geliştirilmiştir (SMAC by sorbitolü fermente etmemiş (renksiz) koloniler).
- Sefiksim ve tellürit içeren **CT-SMAC** by O157 için seçici by
- Laboratuvar kaynaklı EHEC; BGD2 düzey
- Biyokimyasal tanımlama; sorbitol negatif kolonileri *E.coli* olarak tanımla

EHEC şüpheli vaka

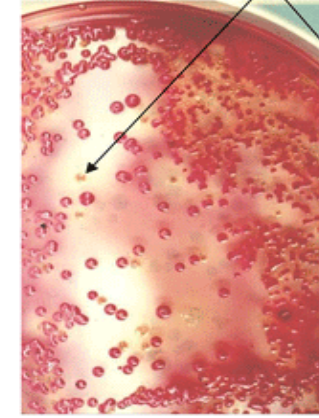
(kanlı ishal ve/veya HÜS tanısı konmuş vaka veya endemik bölgede yaz aylarında ishalleri çocuk vaka)



Şekil 1. EHEC'in dışkıdan izolasyonu, tanımlanması, raporlanması ve bildirimi için akış şeması.

- ¹ Mümkünse, aynı zamanda CT-SMAC'a da ekilmeli.
- ² Bazı O157 kökenleri sorbitol (+) olabilir! Bu olasılık nedeniyle, SMAC'ta sorbitol (-) koloni görülmediğinde örnek referans laboratuvara gönderilmelidir.
- ³ TSI/KIA'da asit/asit reaksiyon (dip sarı, yatık sarı); gaz (+); diğer biyokimyasal testler (IMViC veya bir ticari tanımlama kiti) ile tamamla
- ⁴ O157 aglütinasyonunun negatif olduğu durumda laboratuvarın eğer elinde mevcut ise O157 dışı serotipler için polivalan antiserum ile de test yapması önerilir.

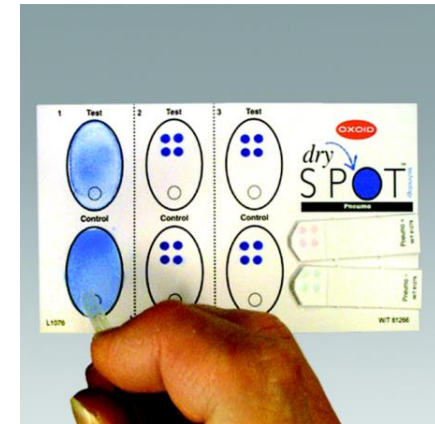
Typical *E. coli* O157:H7



TC-SMAC

Tablo 2. *Escherichia coli*'nin biyokimyasal özellikleri

Biyokimyasal testler	Reaksiyon
KIA	Dip sarı, yüzey sarı (Asit/Asit); glukozdan gaz oluşturur
H ₂ S	Negatif
Hareket	Pozitif (hareketsiz kökenlerin de olabileceği hatırlanmalı)
Üreaz aktivitesi	Negatif
İndol	Pozitif
Lizin dekarboksilasyonu	Pozitif



ENTEROHEMORAJİK *ESCHERICHIA COLI**

EHEC; Hemolitik Üremik Sendrom-ilişkili *E.coli*

Verotoksin üreten *E.coli* [VTEC];

Shiga-toksin üreten *E.coli* [STEC]; *E.coli* O157:H7

ICD-10 A04.3

* Enterohemorajik *E.coli* ölkemizde rutin olarak izlenen, laboratuvardan bildirimi zorunlu bir etkindir. Vakaların kayıt ve bildirimi için, Sağlık Bakanlığının yayınlamış olduğu “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirimi Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”nde gösterilen yol izlenmelidir.

EHEC- vaka tanımı

Klinik tanımlama:

İlimli ve kansız, sulu dışkılama **veya** bol kanlı ancak fekal lökosit içermeyen dışkılama ile karakterli ishal tablosu. [NOT: Enfeksiyon asemptomatik seyirli olabileceği gibi, bazı bireylerde hastalığı takiben HUS **veya** daha nadiren TTP gibi komplikasyonlar gelişebilir.]

Tanı için geçerli laboratuvar teknikleri:

Destekleyici: Dışkı örneğinin spesifik kültürlerinden; *E.coli* O157:H7 **veya** *E.coli* O157:NM kökenlerinin **veya** diğer EHEC serotiplerinden birinin izolasyonu

Doğrulayıcı: İzole edilmiş EHEC serotiplerinin ELISA, hücre kültürü, RPLA veya PCR yöntemlerinden biri ile Shiga-toksin ürettiğinin gösterilmesi.

[**NOT:** EHEC'ten kuşkuylanıldığı ancak toksin araştırılmadığı ya da O157:H7 haricindekiler için serotipleme yapılamadığı durumlarda ve moleküler epidemiyolojik analizler için klinik örnekler **veya** isolatlar Referans Laboratuvarına sevk edilmelidir.]

Vaka sınıflaması:

Olası vaka: Destekleyici laboratuvar teknikleri ile elde edilen *pozitif* sonuç (Shiga-toksin üretimi gösterilememiş)

Kesin vaka: Doğrulayıcı laboratuvar teknikleri ile elde edilen *pozitif* sonuç (Shiga-toksin üretimi pozitif)

ENTEROHEMORAJİK *E.COLI* TANISI İÇİN LABORATUVAR İNCELEMESİ

Laboratuvara ne tür klinik örnekler gönderebilirim?	<i>Dışkı</i> – öncelikle tercih edilir. <i>Rektal sürüntü</i> – işbirliği sağlanamayan, dışkı veremeyen hastalarda ve bebeklerde tercih edilebilir. Etiyolojide paraziter etken olabileceği de düşünülüyorsa uygun değildir. <i>Gıda örnekleri</i> – vaka ve salgın araştırması amacıyla kuşkulu gıda örnekleri İl Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından alınır ve gönderilir. Gıda örneklerinin alınması ve gönderilmesi ile ilgili bilgi için bkz. Ek-3.		
Örnek almak için en uygun zaman nedir?	Dışkı örneği, <i>mümkünse</i> antibiyotik başlamadan önce alınmalıdır.		
Örnekle birlikte göndermem gereken özel bir form var mı?	Ek-4 'de verilen veya benzeri bir "Laboratuvar Bilgi Formu" <i>mutlaka</i> ve <i>eksiksiz</i> olarak doldurulmalı ve örneklerle birlikte laboratuvara gönderilmelidir. Formda ön tanı mutlaka yazılmalı; ayrıca <i>varsa</i> şüpheli gıda tüketimi, seyahat öyküsü, benzer başka vaka olup olmadığı bilgileri mutlaka not edilmelidir.		
Örnek almak için gerekli malzemeler nelerdir? Nasıl temin edebilirim?*	Klinik örnekleri hastadan nasıl almalıyım? Gerekliyse, hangi işlemleri uygulamalıyım?	Şehir içi (kısa mesafe) taşıma süre-sıcaklık	Şehirlerarası (uzun mesafe) taşıma süre-sıcaklık
Temiz, geniş ağızlı, vida kapaklı, plastik kap Modifiye Cary-Blair besiyeri (%0.16 agar) - vida kapaklı tüpte	Dışkı: Hastaya tarif edilerek örnek vermesi sağlanır. Dışkı idrar ile kontamine edilmemelidir. Hasta bu hususta uyarılır. Yatalak hastalarda steril sürgü kullanılır. En az 4-5 gr veya sulu ise 4-5ml dışkı örneği alınmalıdır. Dışkı örneği geniş ağızlı, vida kapaklı bir kaba konur. 1 saat içinde laboratuvara ulaşamayacaksa dışkının birkaç yerine daldırılarak bir silgiç yardımıyla bir miktar dışkı örneği alınıp Cary-Blair tüpüne konur. Silgicin sapı tüpün ağzından taşıyor ise kırılarak kısaltılır; tüpün ağzı sıkıca kapatılır ve laboratuvara gönderilir.	<1 s; OS	<48 s; +4°C >48 s; kuru-buzda (-70°C)
Pamuk uçlu silgiç, Modifiye Cary-Blair besiyeri (%0.16 agar) - vida kapaklı tüpte	Rektal sürüntü: Silgiç anal sfinkterden 1-2 cm ilerletilir. Anal kriptlerden örnek alınacak şekilde rotasyon yaptırıldıktan sonra geri çekilir. Silgiç Cary-Blair tüpüne daldırılır. Silgicin sapı tüpün ağzından taşıyor ise kırılarak kısaltılır; tüpün ağzı sıkıca kapatılır ve laboratuvara gönderilir.	<1 s; OS	<48 s; +4°C >48 s; kuru-buzda (-70°C)

Hangi laboratuvar incelemelerini isteyebilirim?	Sonuçları ne kadar zamanda alabilirim?	Sonuçları nasıl yorumlamalıyım?
Kültür	3-4 gün*	Kültür sonucunda laboratuvardan gelen sonuç raporunda; 1. “EHEC” ürettiği yazıyorsa, fakat hiçbir antijenik tip belirtilmiyorsa sonuç dikkate alınmaz. 2. “EHEC” ürettiği yazıyorsa, ve antijenik tipi O157:H7 veya O157:NM olarak, ya da başka bir O ve H antijenik tip olarak belirtiliyorsa: vaka “<u>olası EHEC enfeksiyonu</u>” olarak kabul edilir. Toksin üretiminin gösterilmesi için test yapılmalıdır. İzolatlar toksin testi yapılmak üzere Ulusal Referans Laboratuvara gönderilir. 3. “EHEC” ürettiği yazıyorsa, ve antijenik tipi (O157:H7; O157:NM veya diğer bir antijenik tip) belirtiliyorsa ve toksin ürettiği (toksinojen) gösterilmiş ise: vaka “<u>kesin EHEC enfeksiyonu</u>” olarak kabul edilir.
Dışkıda antijen arama (EIA, RPLA)	½ gün	Pozitif bulgu “ <u>kesin vaka</u> ” olarak yorumlanır.
Dışkıda PCR ile toksin genlerinin gösterilmesi	½ gün	Pozitif bulgu “ <u>kesin vaka</u> ” olarak yorumlanır.

HALK SAĞLIĞI UZMANLARI DERNEĞİ TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI RAPORU

78

HASUDER Türkiye Sağlık Raporu - 2012

Tablo 1. Yıllara göre EHEC olgu sayıları⁶

	Yıllar									
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Olgu sayısı					21	46		434	393	183

Salgınlara yol açması, hemorajik kolit ve HÜS gibi ölümcül sorunlara yol açabilmesi nedeniyle EHEC (VTEC, STEC) önemli bir enfeksiyon etkenidir. Ülkemizde 2005 yılında sürveyans sistemine dahil edilerek, D Grubu bildirimi zorunlu hastalık listesinde yer almaktadır, ülke genelinde 22 laboratuardan [Adana (1), Ankara (4), Edirne (1), Eskişehir (1), Gaziantep (1), İstanbul ((5), İzmir (2), Kayseri (1), Malatya (1), Manisa (1), Sivas (1), Tokat (1), Van (1) ve Zonguldak (1)] tespit edilmesi durumunda bildirim yapılmaktadır.⁴

Olgu sayıları 2008-2010 yılları arasında incelendiğinde yılda yaklaşık 250-300 konfirme olgu bildirilmektedir, rutin ishalleri tüm olgularda EHEC taramanın maliyet etkili olmadığı özellikle kanlı ishalde taramanın daha uygun olduğu bildirilmektedir.⁹ Sağlık Bakanlığı'nın Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi'nde de kanlı ishal olgularından E.Coli O157:H7 açısından incelenmesi önerilmektedir. Ancak iki yüzün üzerinde EHEC suşu olduğu bilinmektedir ve 2011 yılında Almanya ve Avrupa'da salgına neden olan EHEC suşunu O104 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle mevcut bildirim sisteminin EHEC olgularını yakalamada sınırlı olduğu görülmektedir. Ancak her bir suş için ayrı bir antiserum kullanılacağı, moleküler identifikasyonun pahalı olması nedeniyle, epidemiyolojik açısından HÜS gelişiminde en sık görülen suşa yönelik bir bildirim sisteminin kurulması anlaşılabilir bir durum olarak değerlendirilmiştir. Enfeksiyonun kontrolünde; gıda güvenliği önemlidir. Özellikle bulaşta riskli olan su ve gıdaların (sığır eti, süt ve ürünleri, çiğ sebze ve meyveleri) hasta insan veya enfekte hayvan dokusuyla temasının ortadan kaldırılması önem

Gastroenteritli Olgularda Verotoksijenik *Escherichia coli* O157:H7 İnsidansının Araştırılması*

Investigation of Verotoxigenic *Escherichia coli* O157:H7 Incidence in Gastroenteritis Patients

Haluk ERDOĞAN¹, Belkıs LEVENT², Aşkın ERDOĞAN³, Revasiye GÜLEŞEN², Hande ARSLAN¹

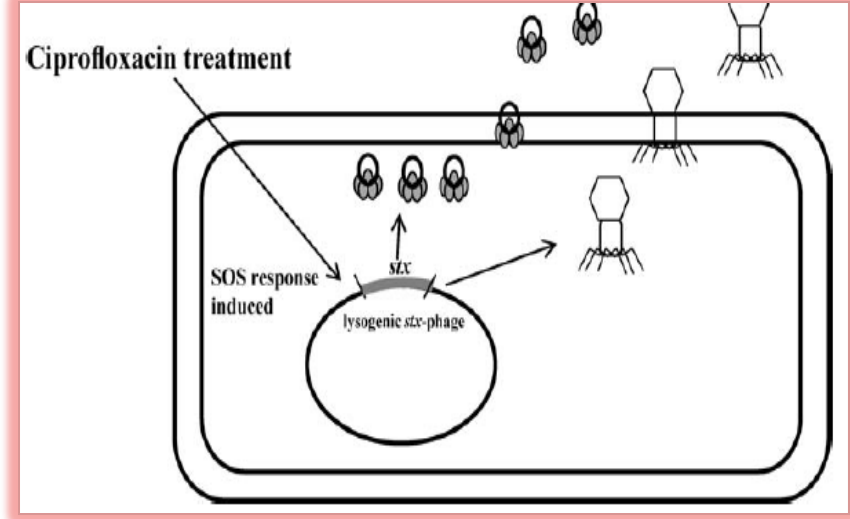
ÖZET

Hemolitik üremik sendroma neden olabilen verotoksijenik *Escherichia coli* (VTEC) suşları arasında en sık sorumlu tutulan serotip, *E.coli* O157:H7'dir. Yurt dışında Türkiye kaynaklı VTEC'lerin neden olduğu sporadik olgular ve küçük salgınlar bildirilmekle birlikte, ülkemizdeki laboratuvarların çoğunda VTEC rutin olarak araştırılmamaktadır ve bu konu ile ilgili çalışmalar da sınırlıdır. Bu çalışmada, Eylül 2005- Eylül 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezine akut gastroenterit şikayetleriyle başvuran olgularda VTEC O157:H7 insidansının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınan 1815 olguya (%50.5'i erkek; %49.3'ü ≤ 5 yaş; %10.2'si turist) ait dışkı örnekleri direkt mikroskopik olarak incelenmiş ve kültür için hektoen enterik agar, EMB agar, Skirrow agar ve sefiksim telüritli sorbitol MacConkey agar (CT-SMC) besiyerlerine ekilmiştir. CT-SMC agardaki sorbitolü kullanmayan kolonilerden konvansiyonel yöntemlerle *E.coli* ile uyumlu bulunanlar, *E.coli* polivalan ve O157 ve H7

olarak saptanmıştır. Verotoksin tipinin değerlendirilmesi sonunda da, bir suşun verotoksin 2, diğerinin ise hem verotoksin 1 hem de verotoksin 2 ürettiği belirlenmiştir. VTEC O157:H7 saptanan iki olgunun da turist olduğu (biri 7 diğeri 35 yaşında) ve kanlı dışkılama şikayeti ile acil servise başvurdıkları belirlenmiştir. Bu olguların kaldığı otellerde kaynak araştırmasına yönelik inceleme yapılamamıştır. Sonuç olarak, merkezimizde üç yıllık bir dönemde ishali olgularda saptanan VTEC O157:H7 insidansının düşük olduğu (2/1815; %0.1) ve bu nedenle dışkı kültürlerinde rutin olarak araştırılmasının maliyet-etkin olmayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmesi, hemolitik üremik sendrom ve hemorajik kolit gibi komplikasyonlara yol açması ve epidemiyolojik önemi nedeniyle, en azından kanlı dışkılama şikayeti ile başvuran hastalarda *E.coli* O157:H7'nin araştırılmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

EHEC-tedavi

- Sıvı eletrolit dengesini sağlama
- Antibiyotikler; bakteri ölümü-Stx salınımı- hücre lizisi nedeni ile önerilmez !!
- Reseptör (Gb3) sentezi inhibitörleri
- Antitoksin antikorları (Stx1, Stx2 nötralizasyonu)
- Toksin transport blokerleri
- Kompleman inhibitörleri C 5 (ecuzulimab)
- Plasmaferez



EHEC- korunma

- El hijyeni
- Eti tam pişirme
- Çiğ sığır sütü, pastörize edilmemiş hayvansal ürünler ve pastörize edilmemiş meyve suları tüketilmemeli
- Göl, havuz...
- Mutfakta çapraz kontaminasyon- et kesim tahtası, bıçak
- Sığırların aşılması
- Et ürünleri ve hayvan derilerine litik faj içeren ürünlerin püskürtülmesi

EHEC-Özet

- Bir halk sağlığı sorunu olan EHEC'in Türkiye'deki gerçek insidansı ??
Günlük pratikte ülkemizde çoğu laboratuvar O157:H7 kültürü ?
- O157:H7 dışı serotipler için de geliştirilmiş tanı yöntemlerine ihtiyaç var.
- Korunmada besin zincirinin tüm basamaklarında alınması gereken önlemler var.

CDİ-Özet

- Bugün için tanıda iki veya üç basamaklı algoritmalar öneriliyor.
- İleri yaşta insidans, mortalite ve rekürrens artmıştır.
- Multipl rekürren olgularda FKT güçlü öneri
- Probiyotiklerin profilaksi ve tedavide kullanımı ile ilgili veriler yetersiz.
- Gelecekte kolektomiye alternatif; loop ileostomi+kolonik lavaj
- Türkiye'de CDİ yapılan çalışma sayısı az



Tesekkür ederim