

HİPERVİRÜLAN *ESCHERİCHIA COLI* ST131 KLONU ÜLKEMİZDE YENİ Mİ?

Elif Aktaş, Nezahat Gürler, Nafia Canan Gürsoy, Barış Otlı, Bahar Akgün Karapınar,
Zuhal Kalaycı Çekin, Gülsüm İnanç, Emin Bulut, Çiğdem Kayacan

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

- Çoğul ilaç dirençli (ÇİD) bakteriyel izolatlar;
 - tüm dünyada yayılım gösteren hipervirülan klonlara ait olabilir
 - *Escherichia coli* sequence type 131 (ST131) klonu
 - 2000'li yıllarda ortaya çıkmış ve
 - tüm dünyada yayılım gösteren,
 - toplum ve hastane kaynaklı ekstra-intestinal enfeksiyonlar yapan,
 - (özellikle İYE ve kan dolaşımı enf.ları)
 - pandemik klon
- (Mathers AJ et al., 2015)

E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

- *E. coli* ST131
 - İlk olarak 2008'de
 - GSBL (özellikle CTX-M-15) direncinin yayılımı ile ilişkili majör klon olarak tanımlandı
(Coque et al., 2008; Nicolas-Chanoine et al., 2008; Lau SH, et al., 2008)
 - Bu tarihten itibaren de florokinolon direnci ve
 - aminoglikozid ve TMP-SMX kodirenci ile ilişkilendirilmektedir
(Johnson JR et al., 2010; Rogers BA et al., 2011)
 - Bu klonun tedavi seçeneklerini daha da sınırlandıracak ürkütücü gelişme ise karbapenem direnci varlığının raporlanması olmuştur
(Peirano G et al., 2011; Morris D, et al)

E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

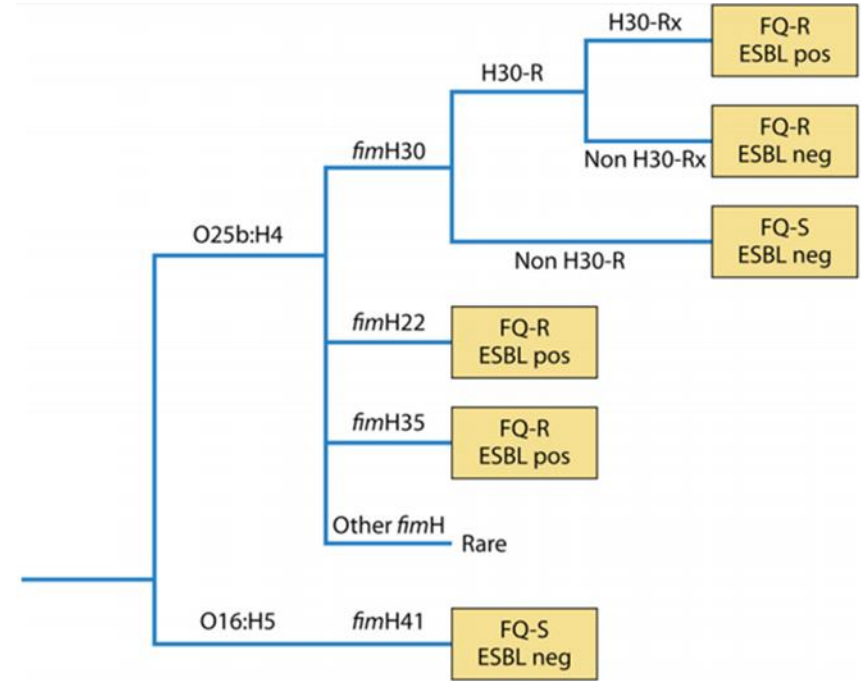
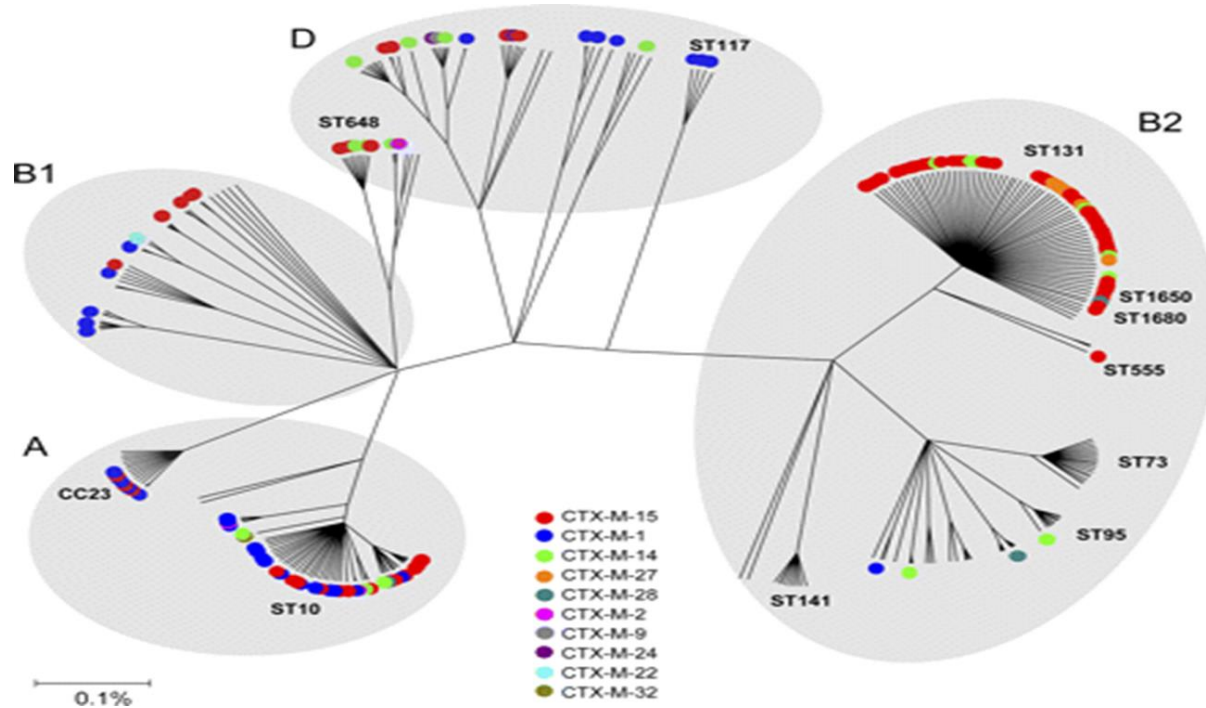


FIG 1 Population structure of the *Escherichia coli* ST131 *fimH30* lineage, H30 sublineages, and other ST131-associated lineages. FQ-R, fluoroquinolone resistant; FQ-S, fluoroquinolone sensitive.

- B2 filogenetik subgrup I
- Çoğunlukla CTX-M-15 dirençli

- çoğu O25b:H4 serotipi

E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

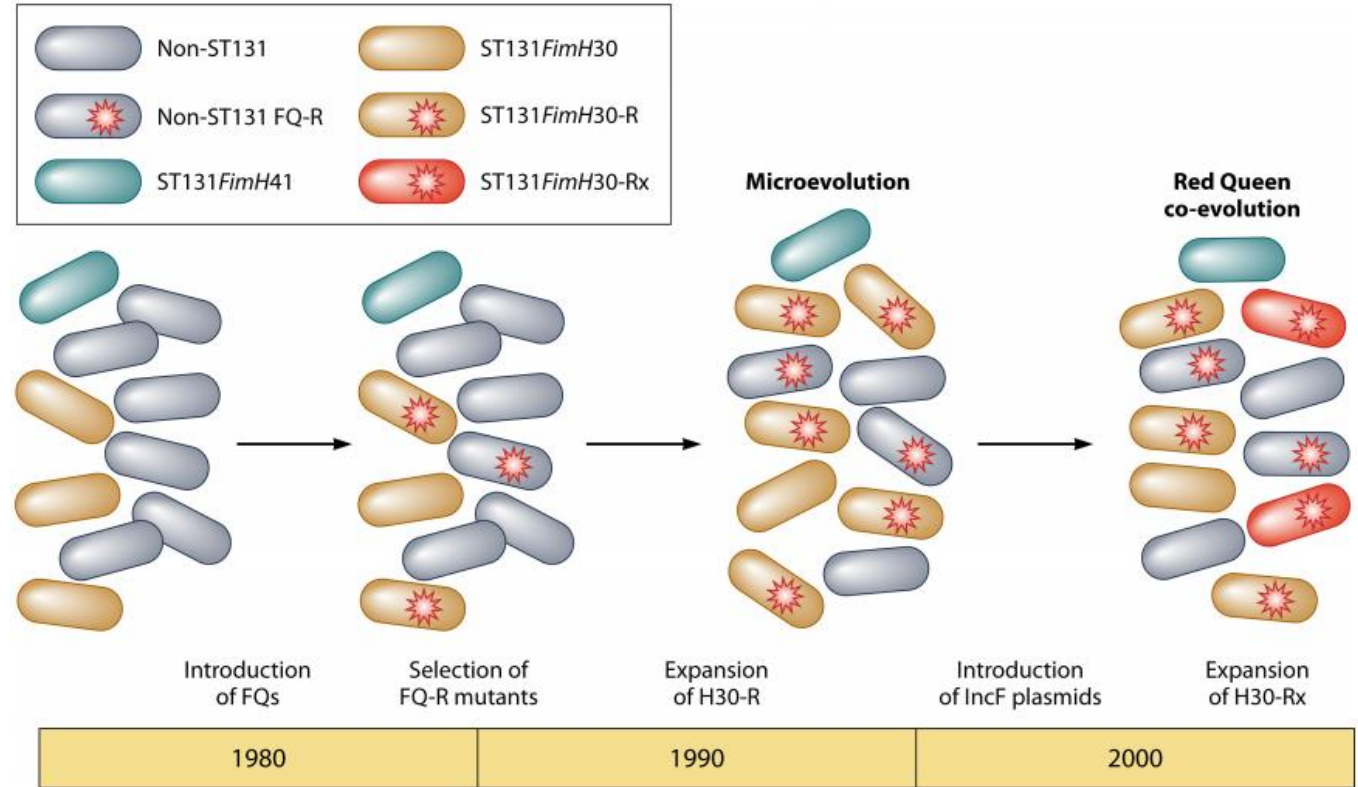
- Retrospektif moleküler epidemiyolojik çalışmalara göre;
 - *E. coli*'ler arasında ST131 klonu
 - 1990 ve 2000 yılının başlarında **nadiren** bulunmaktayken,
 - Virülans ve adezyon ilişkili mutasyonlar
 - 2000 ortalarından itibaren **florokinolon dirençli** ST131 sayısında önemli bir artış görülmüş ve
 - SNP
 - 2000 sonlarına doğru ise **CTX-M-15 dirençli** izolat sayısında patlama tarzı artış gözlenmiştir.

E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

- Bu ani artışın ve başarılı yayılımının nedenleri net değil ya da tam anlaşılmamış
- Bazı faktörlerle ilişkilendirilmiş
 - Florokinolon direnci
 - Yüksek virulans gen içeriği
 - type 1 fimbria FimH30 alelini taşıması
 - GSBL (CTX-M-15) üretimi

(Petty NK et al., 2014; Mathers AJ et al., 2015)



E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

- *E. coli*'ler içerisinde ST131 prevalansı ???
 - zaman, bölge, direnç paterni, çalışılan populasyon gibi muhtemel değişkenlere (hasta yaşı, cinsiyeti) bağlı değiştiğinden anlamlı bir oran verilememiş
(Dautzenberg MJ, et al., 2016)
- 12-27%
(Lafolie et al., 2014; Nicolas-Chanoine et al., 2014)
- Türkiye'de
 - *E. coli* izolatlarında GSBL üretimi ve siprofloksasin direnci oldukça yüksek
 - İstanbul'da yapılan bir çalışmada; *E. coli* izolatlarının %80.4 Cipro direnci ve %86,8 CTX-M-15 pozitifliği gözlenmiş (Gönüllü N ve ark, 2008)
 - ST131 klonunun ülkemizdeki durumu bilinmemekte
 - Ülkemizden ilk bildirim 2008'de
(Yumuk Z ve ark., 2008)

E. coli ST131

(ÇİD, Yüksek riskli-hipervirülan klon)

- Ankara izolatlarını içeren bir çalışmada; siprofloksasin ile İYE tedavi başarısızlığı ST131 klonu ile ilişkili bulunmuş (Can F, 2015)
- Şişli Etfal EAH'de
- 2015 yılı GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının
- %40'ının ST131 klonuna ait olduğu rapor edilmiştir
(Aktaş ve ark)

AMAÇ

- Bu çalışmanın amacı;
 - İstanbul ilinde 2000 yılından sonra izole edilen GSBL pozitif *E. coli* izolatları arasında
 - ST131 klonunun varlığını ve oranını tespit etmek,
 - ST131 klonuna ait olan ve olmayan izolatların CTX-M üretimini ve kümelenme oranlarını karşılaştırmaktır.
- Ayrıca,
 - MALDI-TOF kütle spektrometresinin, bu klonun tespitinde kullanımı değerlendirilmiştir

YÖNTEM

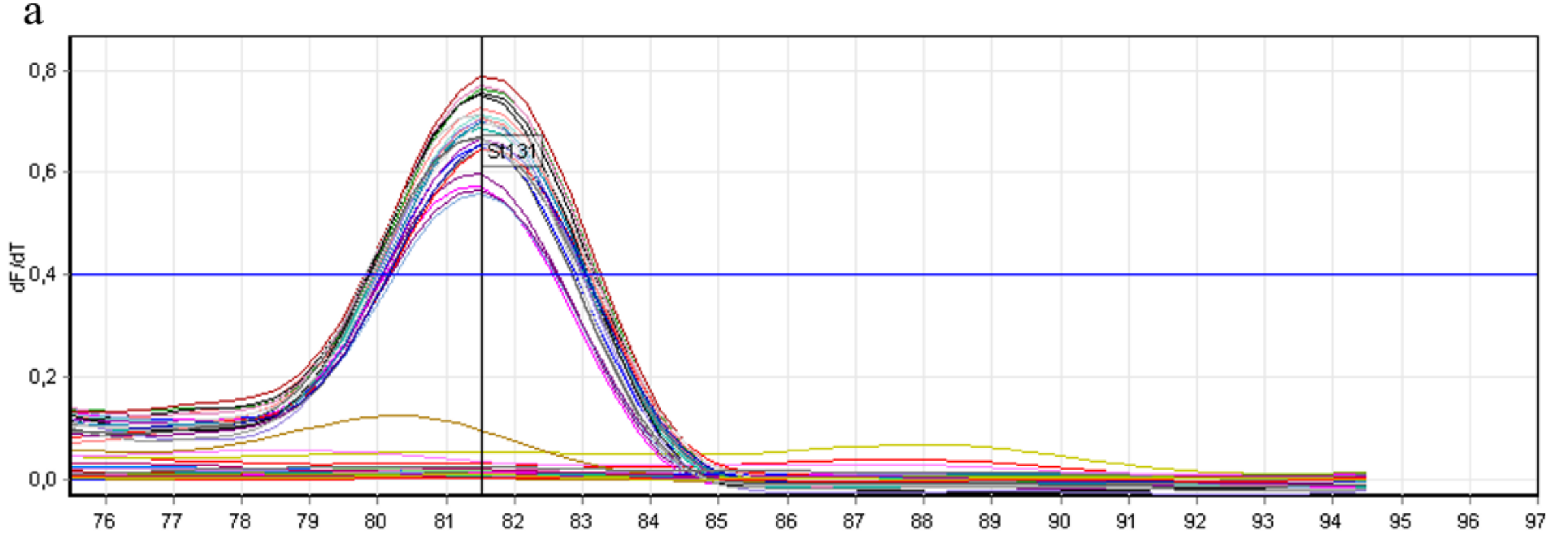
- 2002-2010 yılları arasında
- İstanbul Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen
 - 103 GSBL pozitif *E. coli* izolatu değerlendirilmiştir

YÖNTEM

- *E. coli* ST131 tespiti için
 - "real-time" PZR
- ST131 klonunun araştırılması
- MALDI-TOF MS ile Microflex LT (Bruker Daltonics, Almanya) platform
- Pozitif ve negatif kontrol olarak
 - MLST tipi belirlenmiş izolatlar
- CTX-M enzimi üretimi
 - PZR
- İzolatlar arasındaki klonal ilişki
 - 'arbitrarily primed' PZR (AP-PZR)

Kontrol suşları için Doç.Dr.Füsün CAN'a teşekkür ederiz.

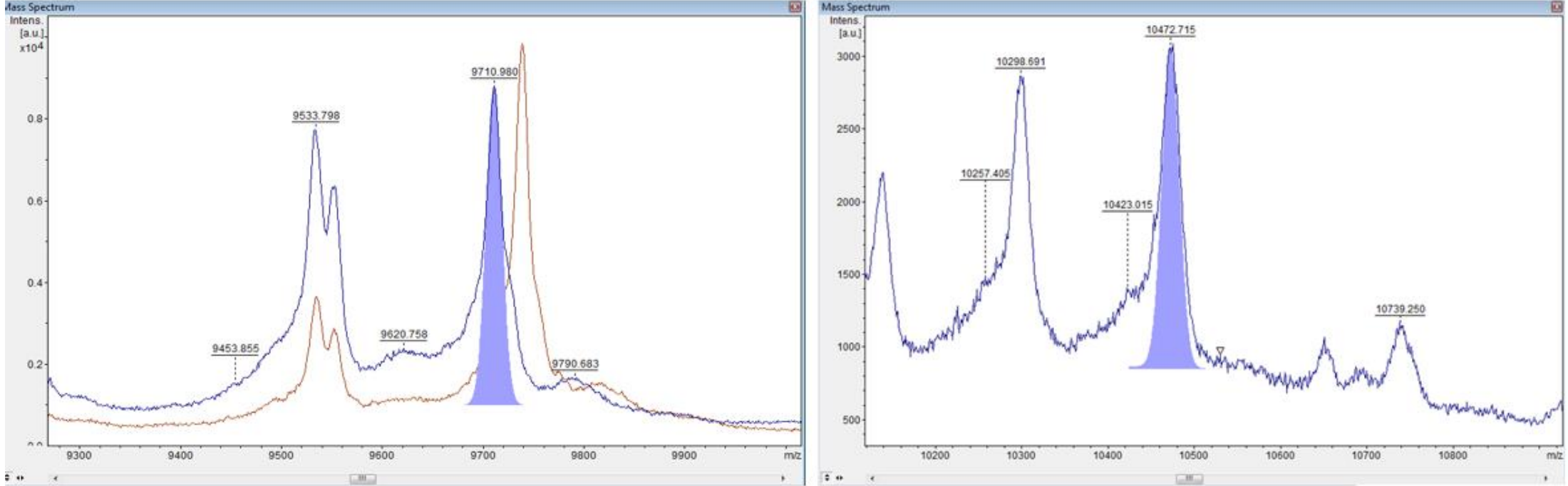
BULGULAR



Şekil a) Gerçek-zamanlı PZR ile ST131 pozitif izolatların ($81,5^{\circ}\text{C}$) erime eğrisi analizi

BULGULAR

b



Şekil b) MALDI-TOF MS ile ST131 (Mavi) ve non-ST131 (Kırmızı) izolatlarına ait özgül farklı pikler. ST131 ayırteci pikleri yaklaşık 9713 ve 10474 m / z

BULGULAR

- Çalışılan 103 izolattan;PZR ile
 - toplam 35 izolatta (%33.9) ST131
 - MALDI-TOF MS ile bu 35 izolatın 31'i ST131
- MALDI-TOF'un PZR'ye göre duyarlılığı %88.6, özgüllüğü %100
- GSBL izolatlar arasında ST131 klonu oranı
 - 2005 yılına kadar elde edilen izolatlarda %33.3,
 - 2005 sonrası elde edilen izolatlarda %34.2

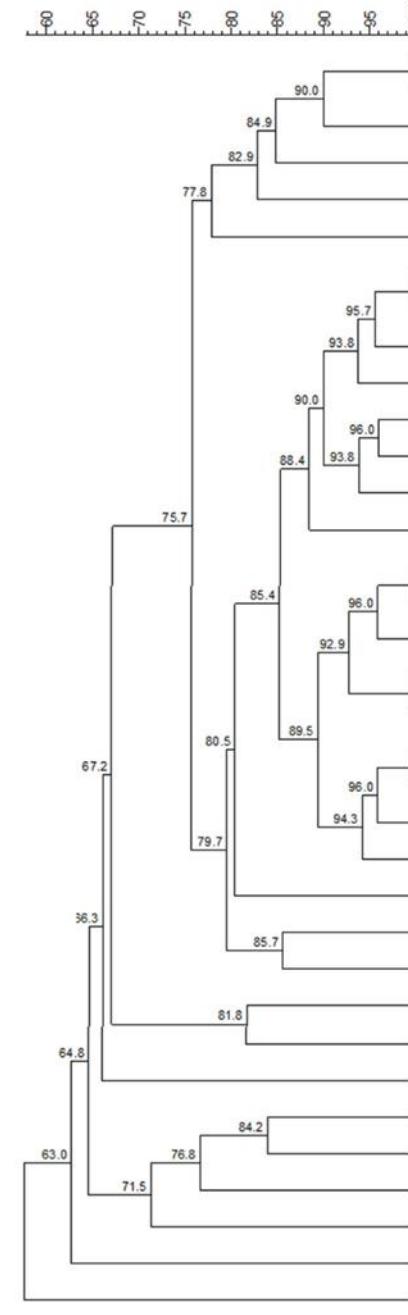
BULGULAR

- 35 ST131 izolatın CTX-M üretimi
 - 33'ünde (%94.3) ve
- 68 ST131 dışı izolatın CTX-M üretimi
 - 48'inde (%70.6)
- CTX-M üretimi, ST131 klonuna ait izolatlarda daha yüksek ($p=0.0054$).

BULGULAR

- Kümeleşme oranı
 - Tüm izolatlar değerlendirildiğinde %38
 - ST131 dışı izolatlarda %32 ve
 - ST131 klonuna ait izolatlarda %43

AP-PCR M13 St131 *E. coli*



Sus No	Yıl	CTX-M
127	2010	+
128	2010	+
126	2010	-
48	2007	+
31	2003	+
125	2010	+
10	2002-2003	+
32	2003	+
59	2007	+
61	2007	+
49	2007	+
55	2007	+
66	2007	+
105	2008	+
50	2007	+
53	2007	+
33	2003	+
8	2002-2003	-
13	2002-2003	+
38	2006	+
40	2007	+
46	2007	+
92	2008	+
36	2006	+
115	2009	+
118	2009	+
25	2003	+
96	2008	+
2	2002-2003	+
24	2002-2003	+
42	2007	+
51	2007	+
30	2003	+
88	2008	+
94	2008	+

SONUÇLAR

- Bu çalışma ile;
 - günümüzde tüm dünyada epidemiyolojik izlemin en önemli hedeflerinden biri olan
 - hipervirülan ST131 klonunun,
- ülkemizde de
 - 2000'li yılların başlarından itibaren
 - GSBL izolatlarının yaklaşık üçte birinde mevcut olduğu gösterilmiştir.
- CTX-M betalaktamaz üretimi ile ilişkili bu klonun
 - ülkemize girişi ve yayılımının,
 - bu enzimin ülkemizdeki yaygınlığına önemli katkı sağladığı düşünülmüştür.

SONUÇLAR

- MALDI-TOF MS ile
 - bu klonun tespiti
 - bakterinin tür düzeyinde tanımlanması esnasında
 - büyük oranda mümkün olmaktadır.
- ST131 klonunun
 - GSBL yayılımı,
 - karbapenemaz kazanımındaki artış riski ve
 - potansiyel hastane enfeksiyonları ile ilişkisi göz önüne alındığında;
- Bu klonun yakından izlenmesi; enfeksiyon ve antimikrobiyal direncin kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır.