

Gülhane Mikrobiyoloji Günleri

20 - 22 Nisan 2010

Antimikrobik Kemoterapi
Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler



Enterobacteriaceae üyelerinde Direnç Epidemiyolojisi



Dr. Zeynep Gülay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İzmir

Enterobacteriaceae

- Gastroenteritler
- Barsak dışı enfeksiyonlar
 - Hastane kökenli (İYE, Bakteriyemi, intraabdominal inf, VAP)
 - Toplum kökenli (İYE, İYE ile ilişkili bakteriyemi)
 - En sık *Escherichia coli*

İçerik

- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlara (GSBL)bağlı betalaktam direnci
- Plazmid kökenli kinolon direnci
- Aminoglikozid direnci
- HİTİT-1 ve HİTİT-2 çalışma sonuçları

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

- Penisilinler, 1-4. Kuşak sefalosporinler, monobaktamları hidrolize eden enzimlerdir (sefamisinler ve karbapenemler (SHV-38 hariç) etkilenmez)
- Sınıf A (Ambler); veya Grup 2be (Bush-Jacoby-Mederios) içinde yer alır
- Beta-laktamaz inhibitörleri ile inaktive olurlar
- En sık *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de fakat diğer enterobakteri türlerinde de görülür,

GSBLler

- > 300 (www.lahey.org/Studies)
- Temel gruplar:
 - I. TEM-türevi GSBLler
 - II. SHV-türevi GSBLler
 - III. TEM ve SHV dışı GSBLler
 - I. CTX-M - **YENİ GSBL: 91 tipi var**
 - II. GES (IBC)
 - III. VEB
 - IV. PER
 - V. Diğer: BEL-1, BES-1, TLA1/2, SFO-1
 - VI. OXA GSBL (grup 2d, sınıf D): OXA-10 ve 2 türevleri

Grup
2be;
sınıf A

Dünyada (ve ülkemizde) GSBL epidemiyolojisi

■ 20 yy'da GSBLler

- *K.pneumoniae*
- SHV ve TEM türevleri
- Hastane ortamında
- Çoklu dirençli ama f.kinolon direnci düşük

■ 21. Yy'da GSBL'ler

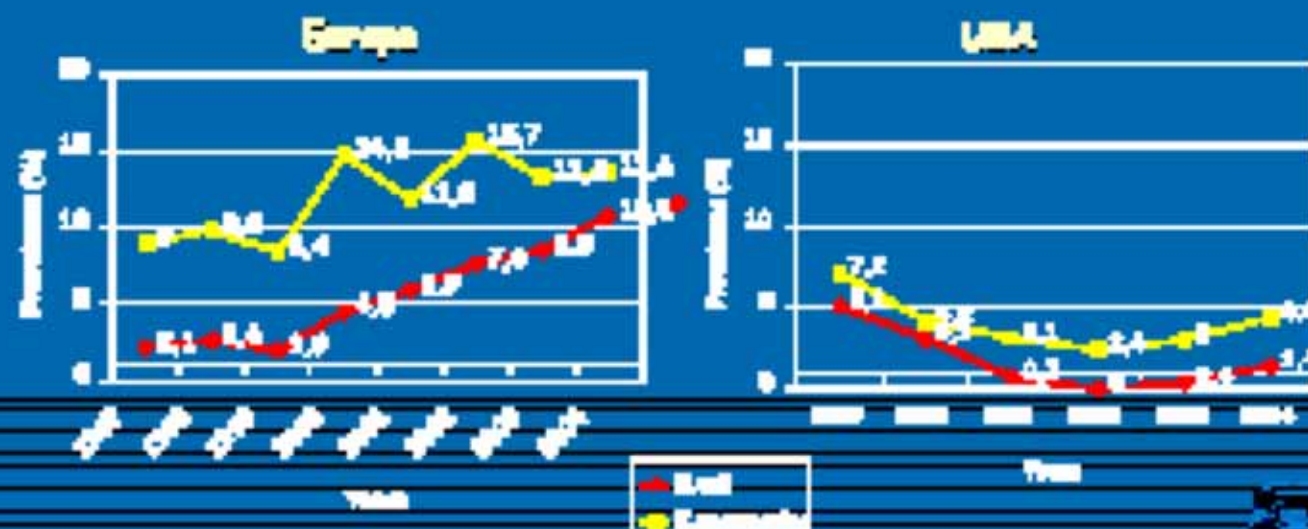
- *E.coli*
- CTX-M
- Toplum kökenli enfeksiyonlar + hastane
- Çoklu dirençli, kinolon direnci yüksek

Dünyada (ve ülkemizde) GSBL epidemiyolojisi (2)

- İnfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen GSBL üreten bakterilere bağlı enfeksiyonlar artıyor
- Artış özellikle *E.coli* izolatlarında:
 - CTX-M enzimlerinin başarılı klonlar ve başarılı virulans plazmidleri ile yayılımına bağlı



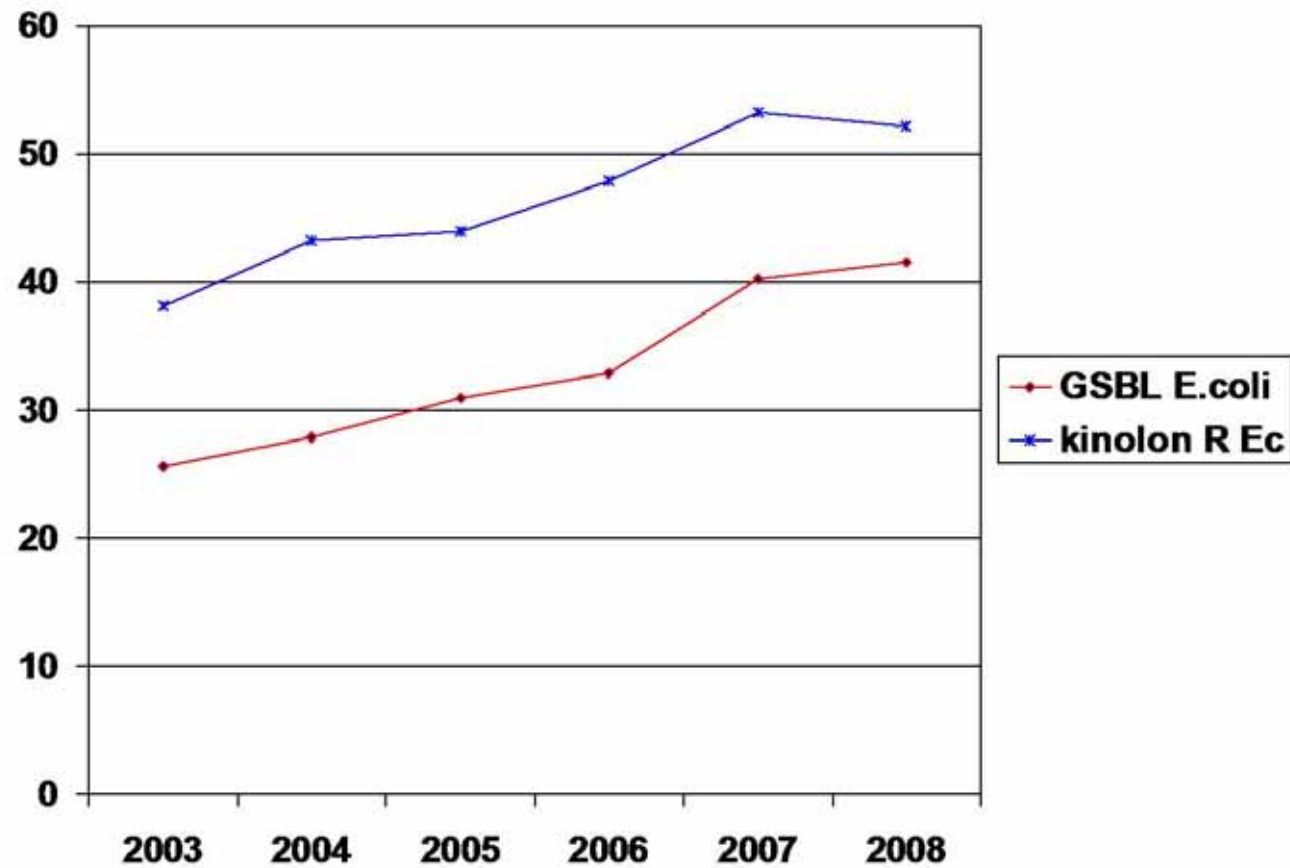
MYSTIC Europe and USA 1997/1999-2004 ESBL prevalence trends



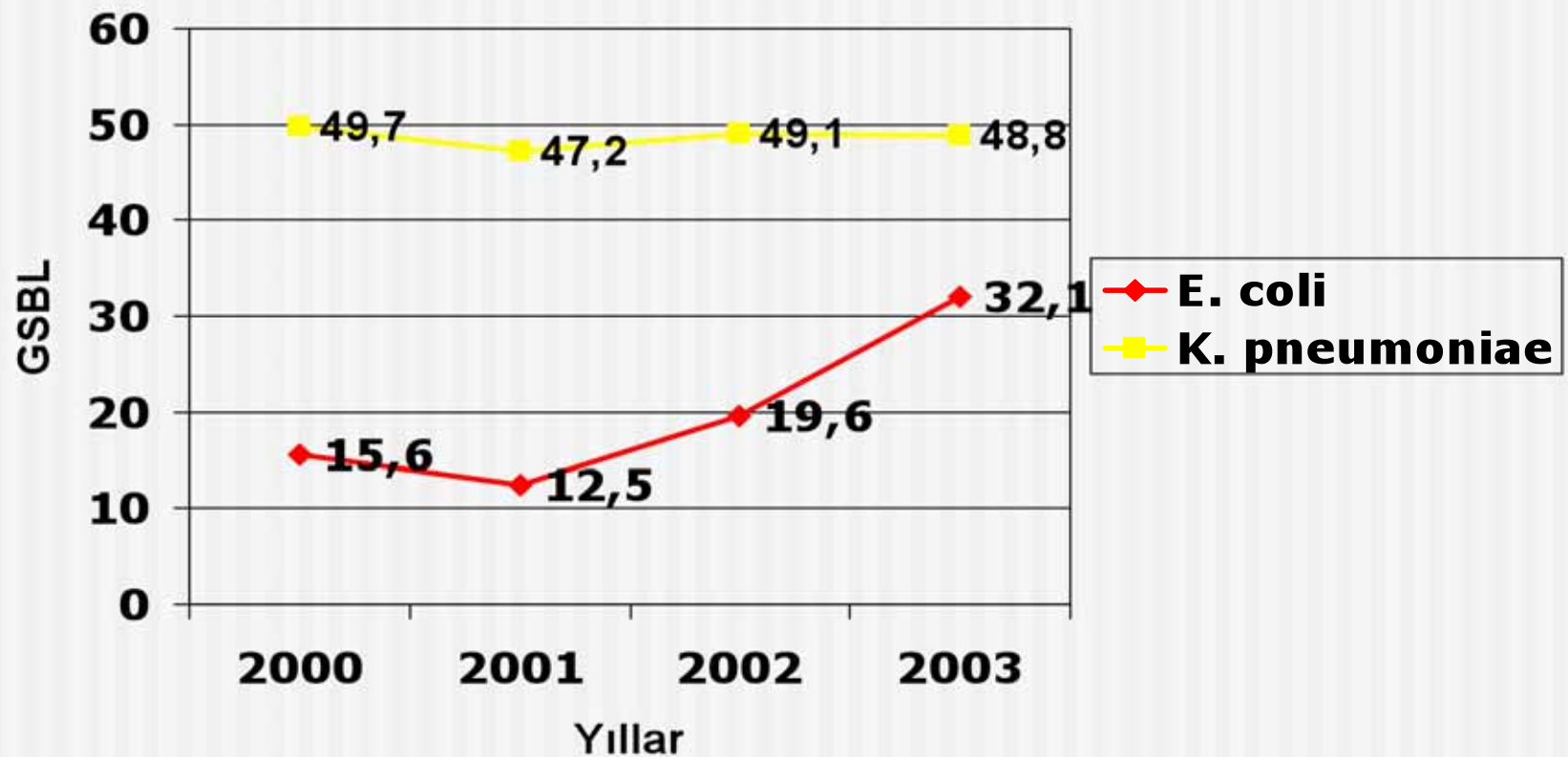
Rate of ESBL-producing *E. coli* significantly increased in Europe during the study period

Source: ESCMID Study Group, 2005. www.escmid.org

EARSS/ARMED (2003-2008)



K.pneumoniae ve *E.coli*'de GSBL üretim oranları (2000 2003-MYSTIC/TÜRKİYE)



CTX-M tipi GSBL

- *Kluyvera* türlerinden köken almışlardır
- Yayılımda IS elemanları (ISEcp1, ISCR1, IS26) rol oynamaktadır.
- Özellikle sefotaksim ve seftriaksonu hidrolize eden beta-laktamazlardır.
 - Ancak mutasyonlarla (Asp240-Gly) seftazidime karşı da etki görülmektedir (ör. CTX-M-15)

CTX-M pandemisi

Aynı anda
birçok ülkede
ortaya çıktı!

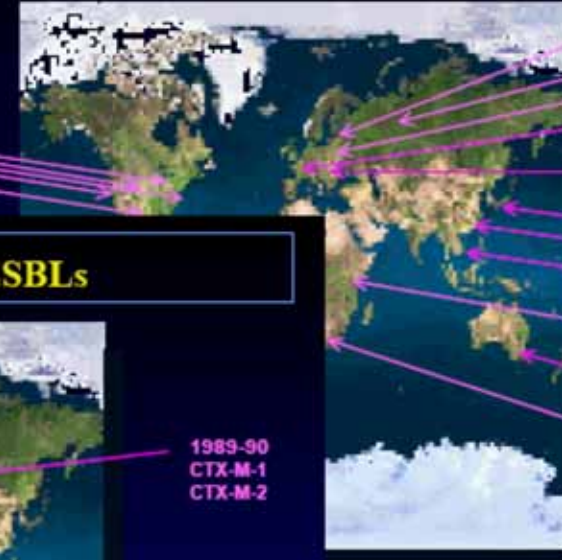
The CTX-M Family of ESBLs



1989-90
CTX-M-1
CTX-M-2

2002

The CTX-M Family of ESBLs



1998

1998

1996

1996

1989-90

CTX-M-1

2000

2002

2002

2000

2002

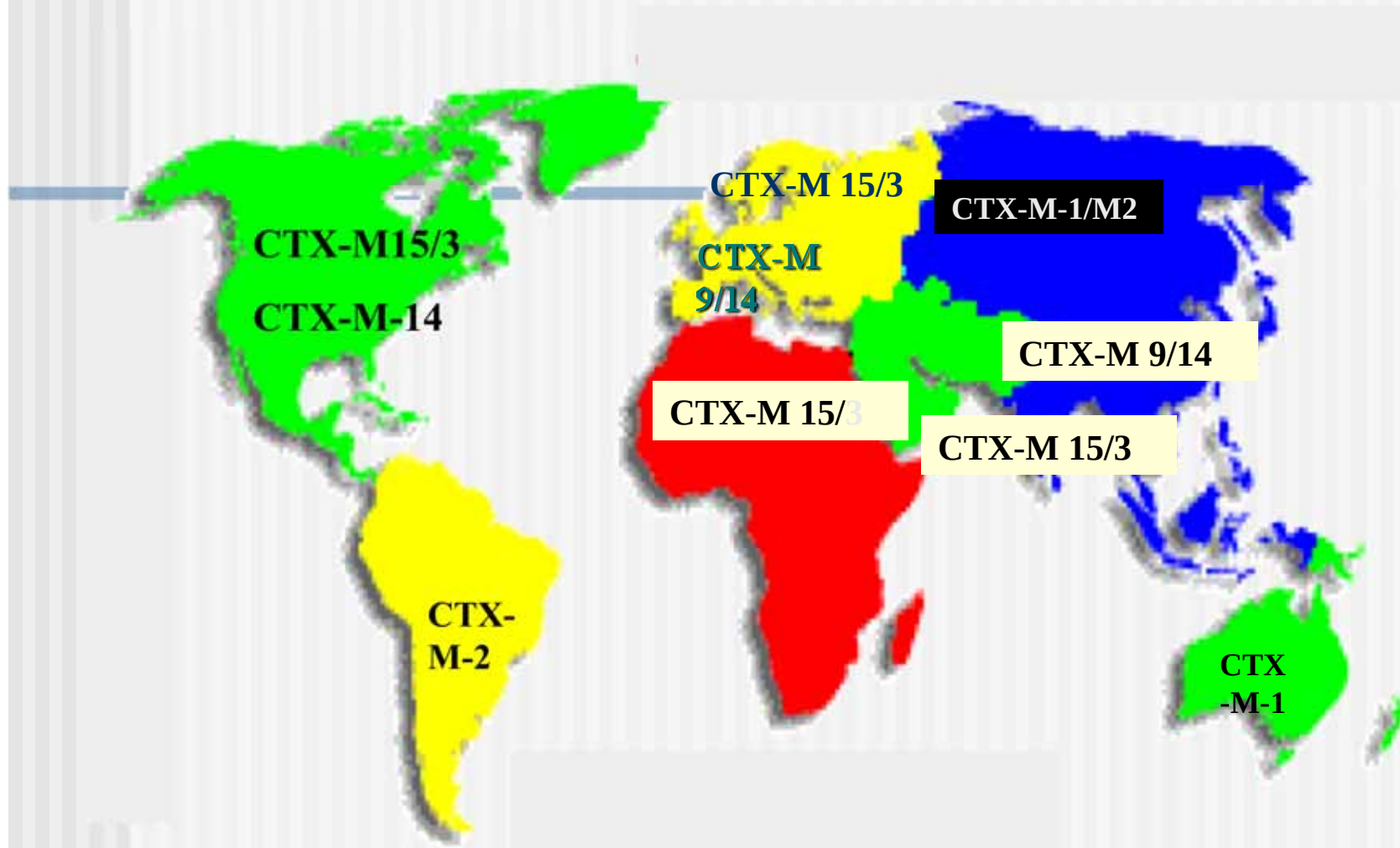
2002

The CTX-M Family of ESBLs



1989-90
CTX-M-1
CTX-M-2

1990



Enterobacteriaceae üyelerinde prevalans 38.8->90%

Bu patlamanın nedeni nedir?

- Başarılı klonların (ör:E.coli ST131 O25H4)

VE

- (beraberinde)Başarılı virulans plazmidlerinin (IncFII/FI-CTX-M-15; Inc L/M-CTX-M-3) hızla yayılması
- Hem hastanede hem de TOPLUMDA yayılma (2. Epidemiyolojik değişim)

E.coli O25:H4 ST131

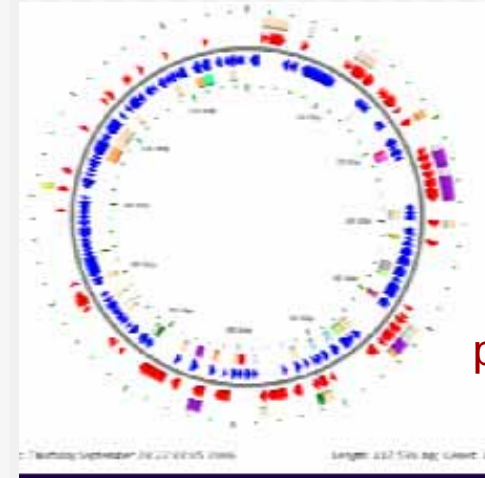
- CTX-M-15 pandemisi ile ilişkilidir
- Avrupa ülkeleri ve Kanada'da:
 - Fransa, Yunanistan , Italya, Norveç, Türkiye,İspanya, Portekiz, İsviçre, İngiltere
 - (YumukZ JAC 2008;64:284)
- Birçok direnç özelliği taşımaktadır
- Persistans (>7ay-1 yıl)ve kolonizasyonda başarılı
- Son iki özellik plazmidlerine bağlıdır.

E.coli ST131 başarılı bir plazmid taşımaktadır: Inc FII

- İngiltere A (en yaygın), B, C, D klonları

Gen	Direnç
<i>aac(6')Ib-cr</i> <i>aadA5</i>	AG direnci (Genta hariç) Streptomisin direnci
<i>blaCTX-M15</i> <i>blaTEM-1</i> , <i>bla OXA-1</i>	Beta-laktam direnci
<i>catB4</i> <i>mphA</i> , <i>macAB</i>	Kloramfenikol direnci Makrolid efflüks
<i>aac(6') Ib-cr</i>	Florokinolon direnci (sipro, nor):PMQR
<i>dhfr17</i> , <i>sulI</i>	Trimetoprim-sulfonamid bypass
<i>tet(A)</i>	Tetrasiklin efflüks

ISEcp1 blaCTX



pEK499

Ayrıca adezyon
ile ilgili genler
taşıır!

Toplumdaki rezervuarlar

■ Kolonizasyon:

- Genel popülasyonda (%0.3- 10.7)

- Bakım evlerindeki kişilerde (%1.3-0%17)

- Hastanelerdeki kişilerde (%1.3-0%17),
çiftliklerdeki kişilerde (%1.3-0%17),
örneğin...

TOPLUM ----→ HASTANE !

- Besin zinciri (HACCP) fakat pişirilmeden yenenlerde de saptanmış (Vincent EID 2010).

Domuz eti ve tavuk tüketenlerde İYE riski yüksek bulunmuş (Manges 2007)(Rodriguez Bano JAC 2008)



1

- 2005
- 6 Merkez
- 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler
- β -laktamaz inhibitör kombinasyonları



2

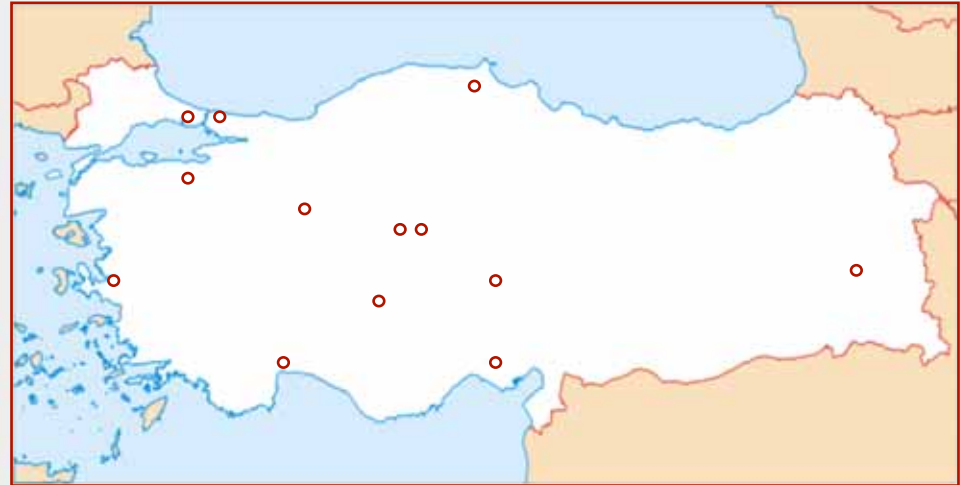
- 2007
- 13 Merkez
- *E.coli*, *K.pneumoniae*,
P.aeruginosa, *A.baumannii*
- 3. ve 4 kuşak sefalosporinler,
Karbapenemler, β -laktamaz inhibitör
kombinasyonları¹,
- amikasin
- siprofloksasin

Gür D et al J Chemother 2009;21:



HİTİT-2 'ye katılan merkezler

- Hacettepe Üniversitesi- D.Gür, G.Hasçelik
- Adnan Menderes Üniversitesi- N.Aydın, M.Telli
- Akdeniz Üniversitesi-Meral Gültekin-Dilara Ögünç
- Ankara Üniversitesi- Özay Arıkan Akan, Sevil Uysal
- Çukurova Üniversitesi- Akgün Yaman- Filiz Kibar
- Dokuz Eylül Üniversitesi- Zeynep Gülay
- Erciyes Üniversitesi- Bülent Sümerkan-Duygu Eşel
- İstanbul Üniversitesi- Çiğdem Kayacan -Zerrin Aktas
- Marmara Üniversitesi- Güner Söyletir -Gülşen Altınkanat
- **Ondokuz Mayıs Üniversitesi**- Belma Durupınar-Özge Darka
- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi- Yurdanur Akgün-Buket Yayla
- Uludağ Üniversitesi- Suna Gedikoğlu -Melda Sınırtaş
- Yüzüncü Yıl Üniversitesi- Mustafa Berktaş- Görkem Yaman

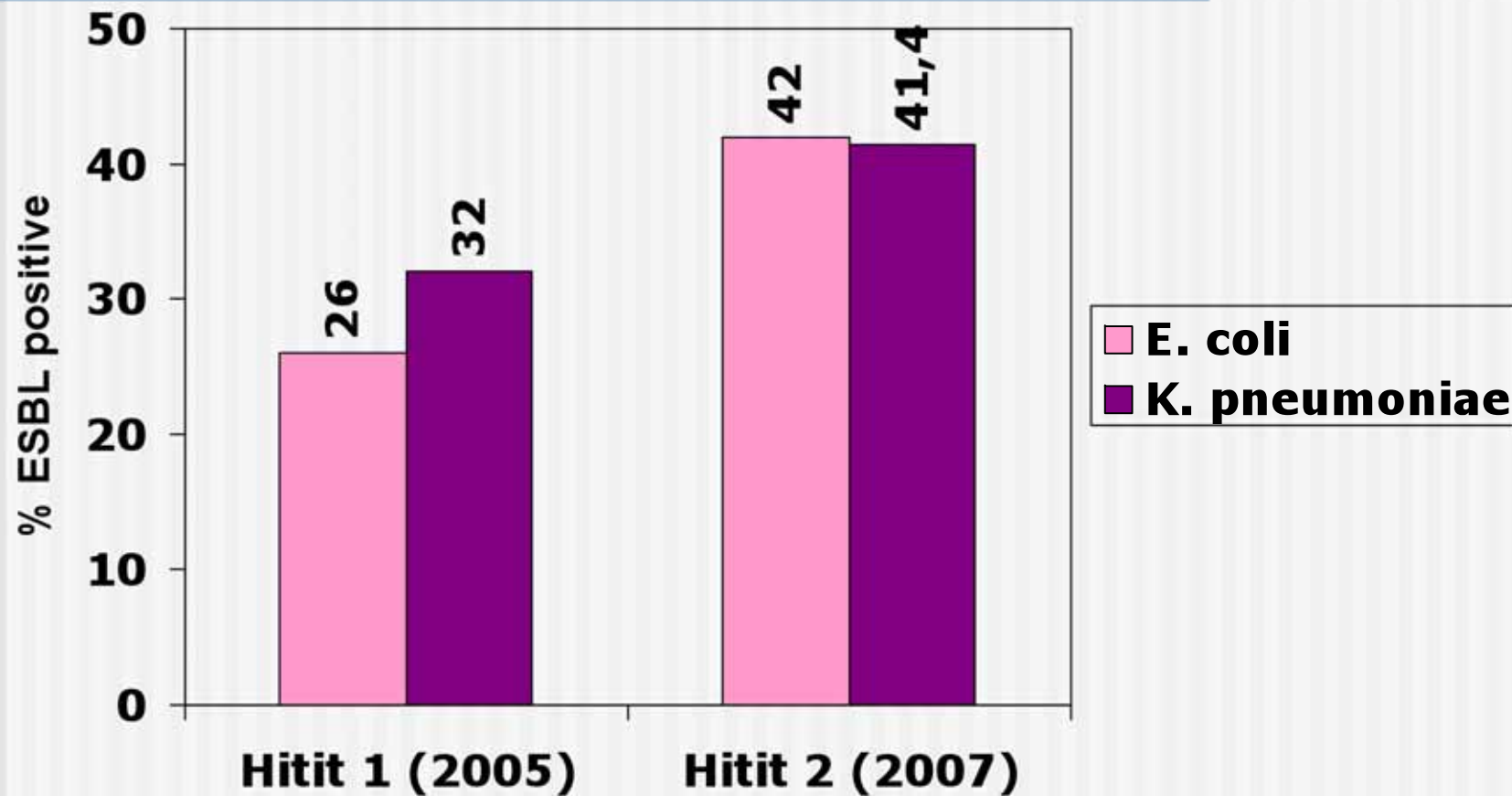




Ülkemizdeki GSBL tipleri ve epidemiyolojisinin belirlenmesi

- Merkezlerde GSBL pozitif bulunan Ec ve Kp isolatları toplandı
 - Hitit 1 sadece invazif isolatlar (n=74)
 - Hitit 2 n=319
 - GSBL için PZR, Klonlama, dizi analizi
 - Karbapenem dirençlilerde (IMP, VIM, OXA-48, 58)
 - Plazmid analizi (+ direnç genleri)
 - ST131 klonunun araştırılması
 - ERIC-PZR ve /veya PFGE

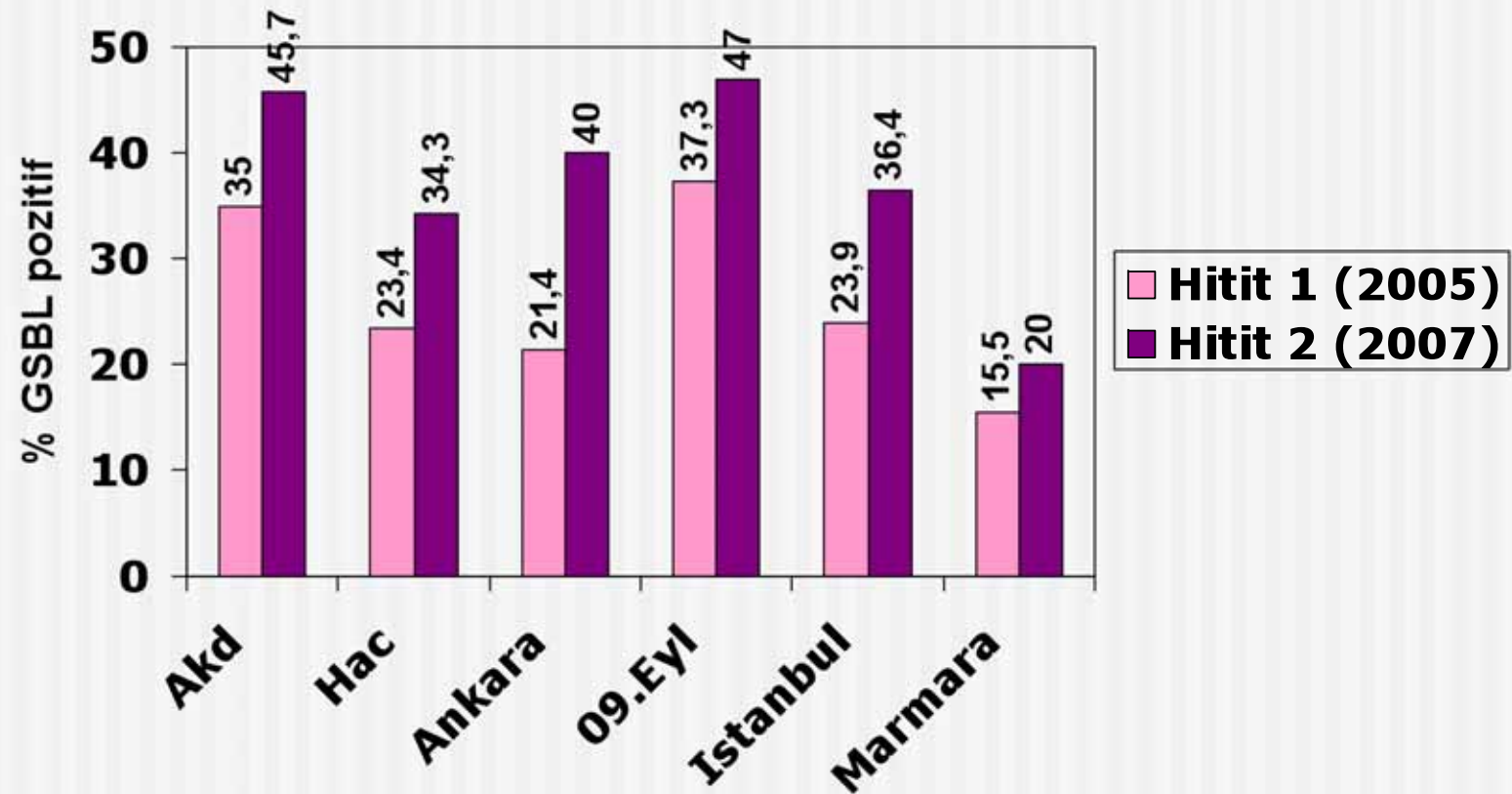
GSBL oluşturan *E.coli* ve *K.pneumoniae* prevalansı



Gur D, Hitit 2 study group J Chemother 2009;
Gur D; Hitit 1 study group Mikrobiyol Bul 2008;

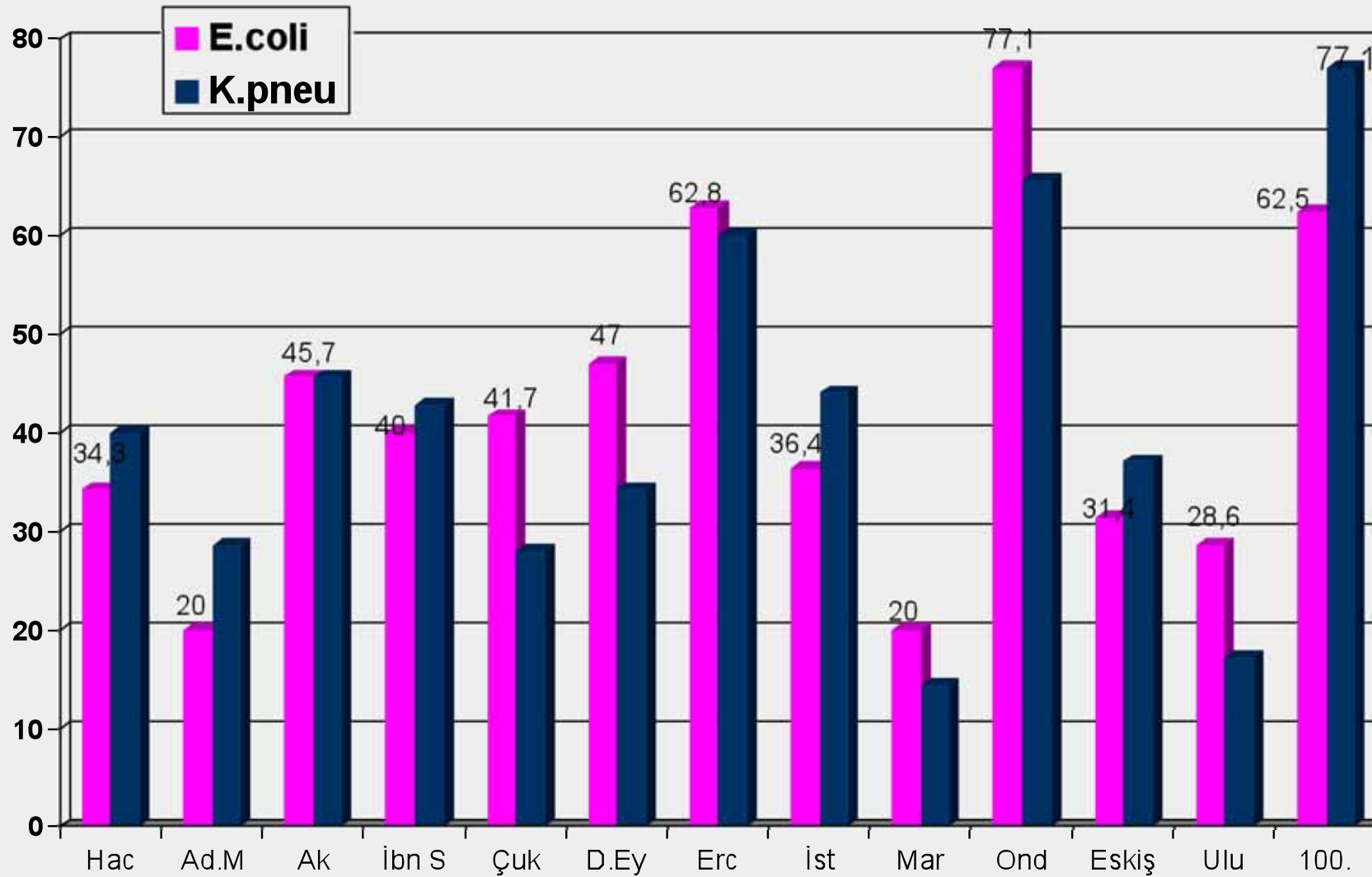


Hitit 1 ve 2'ye katılan hastanelerde *E.coli* GSBL oranları





Merkezlerde GSBL Pozitif Bakteri Oranları (Hitit-2)

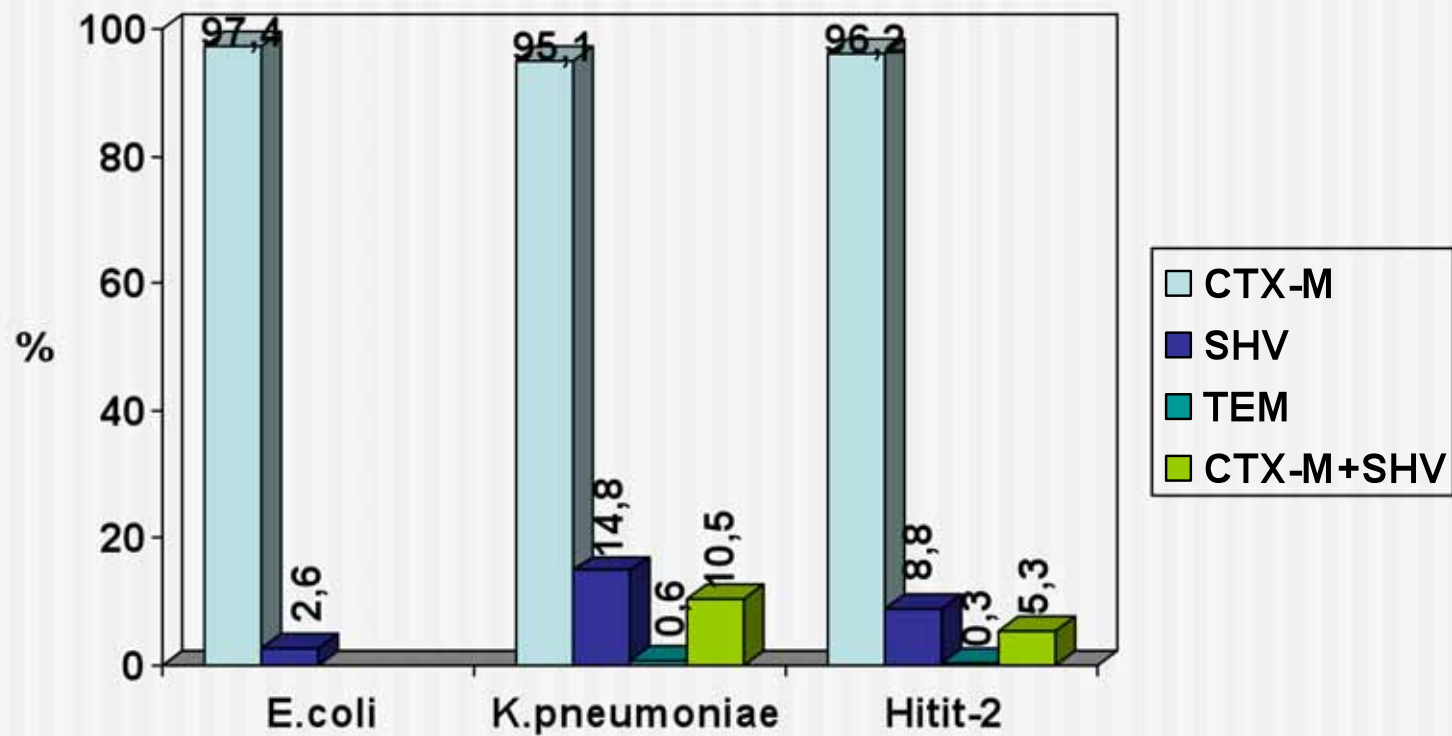




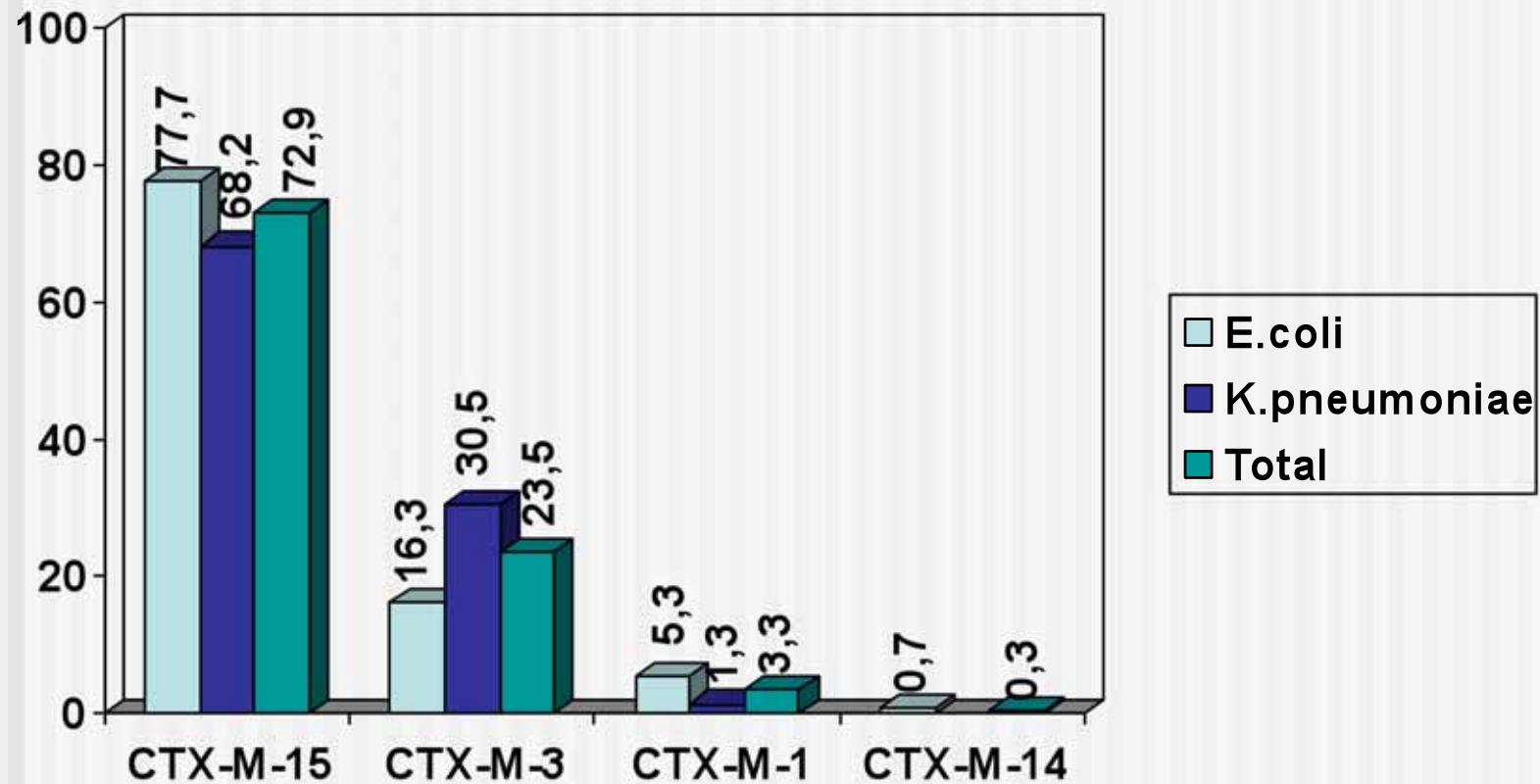
Hitit çalışmalarında belirlenen beta-laktamazlar

- Hitit1
 - CTX-M %71.4
 - TEM %49.4 (TEM-1)
 - SHV %46.7
 - CTX-M15 (69.4%)
 - CTX-M-3 (28.6%)
 - CTX-M-1 (2%)
 - SHV GSBL %36,5 (%52 SHV-12; %25.8 SHV5; SHV-2 ve 27 %7.4; SHV2a ve 31 %3.6)
- Hitit 2
 - CTX-M %96.2
 - TEM %53.1 (%0.3 GSBL)
 - SHV %51.4 (%8.8 GSBL)
 - SHV-12 %4
 - SHV-5 %2.5
 - SHV-2, SHV-2a
 - SHV-31 ve SHV-38

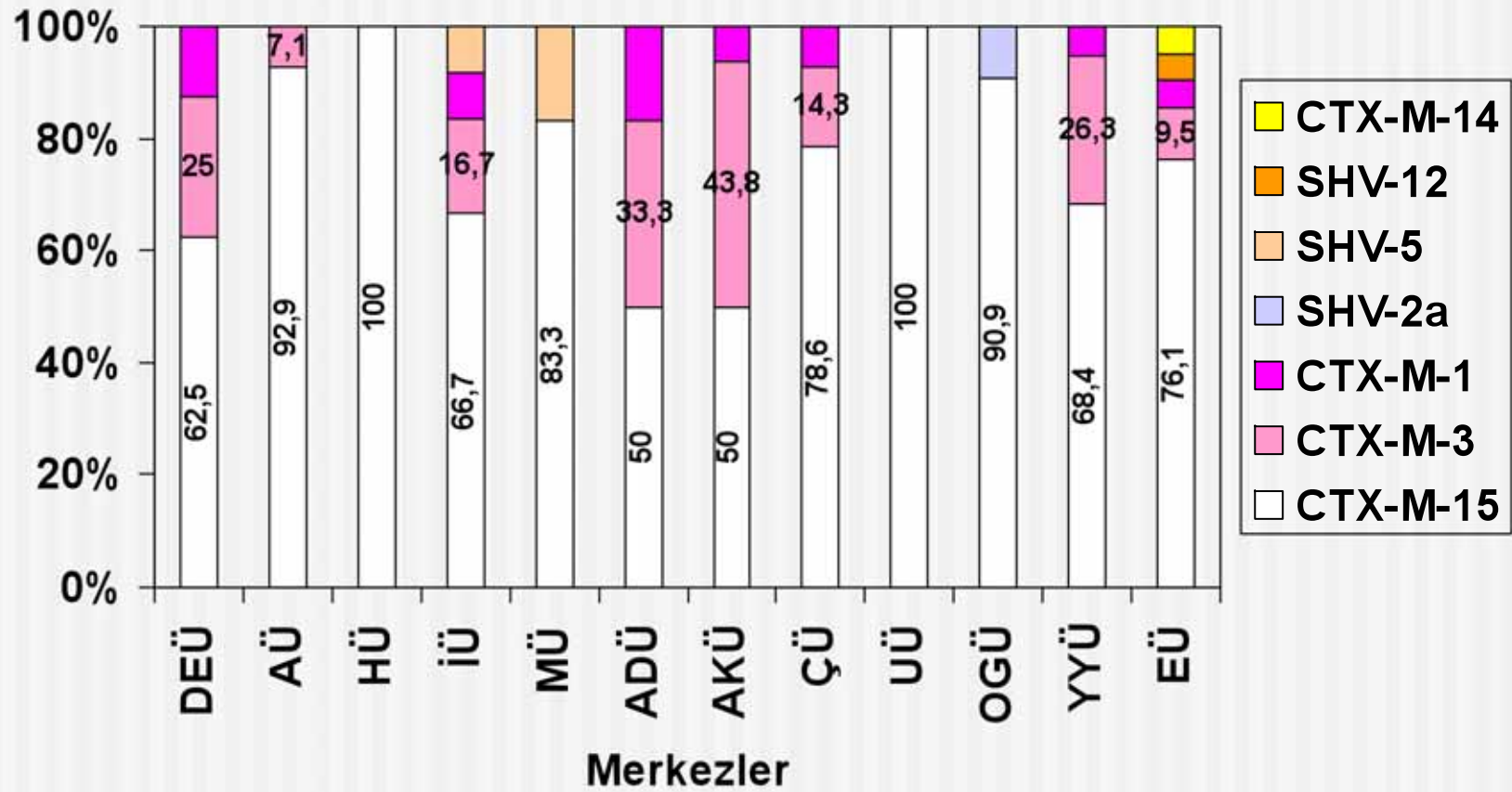
Hitit-2 çalışmasında GSBL'lerin dağılımı



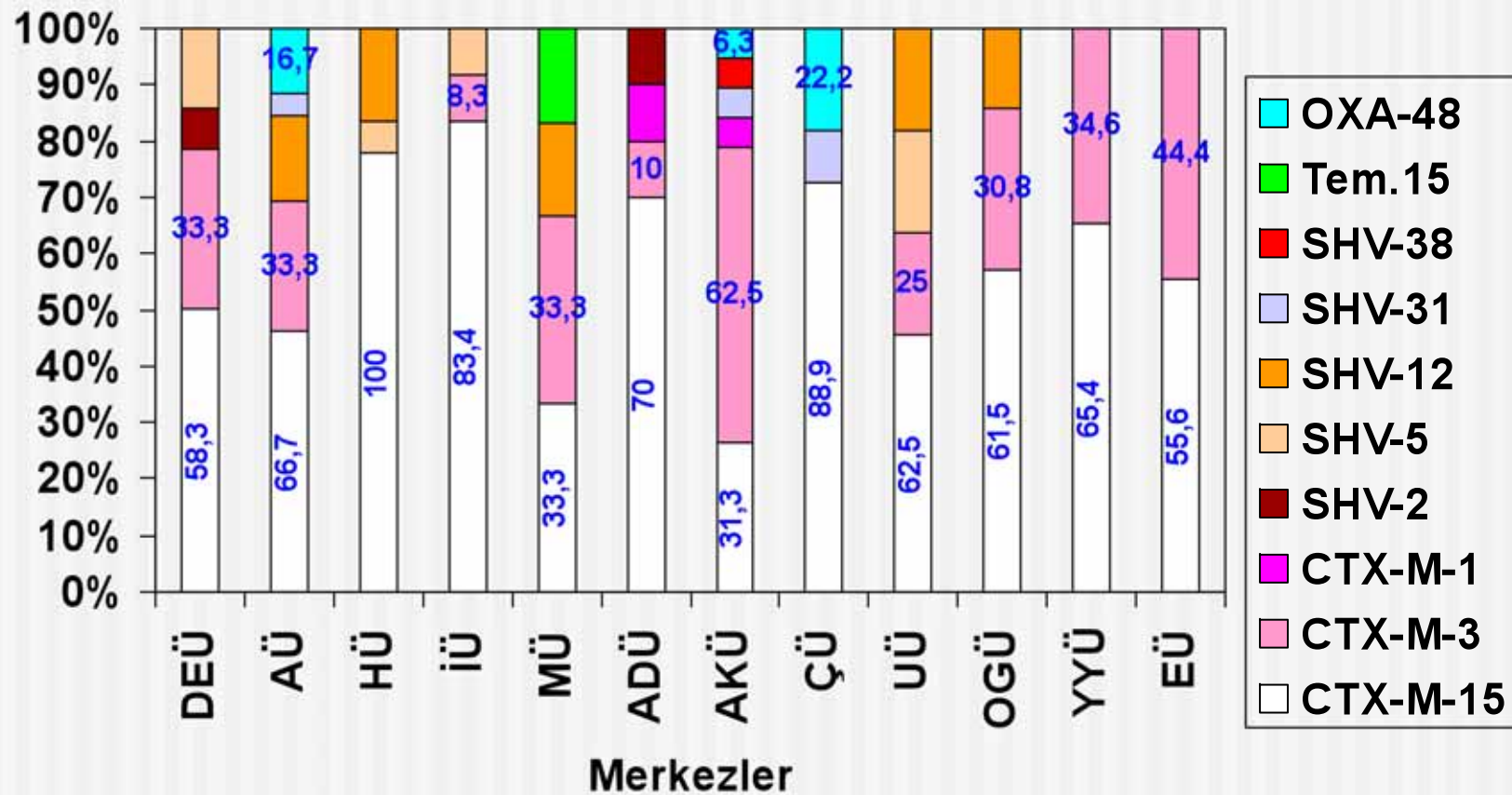
CTX-M beta-laktamazların dağılımı



Hitit-2 E.coli ESBL Dağılımları



Hitit-2 K.pneumoniae ESBL Dağılımları





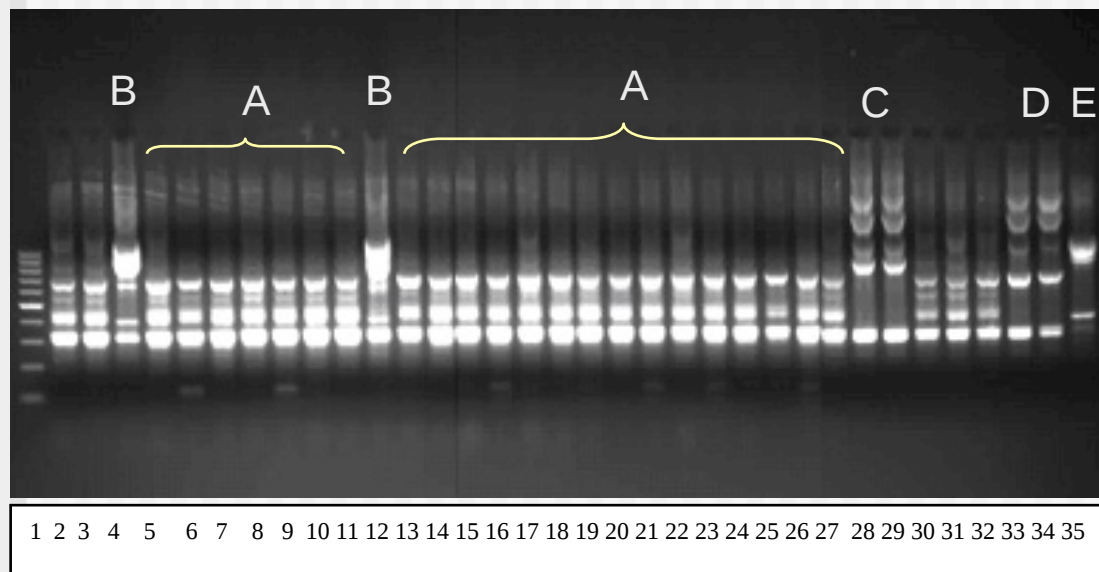
Plazmidler

- 16-92 kb
- Ec GSBL plazmidlerinin %30.6'sı; Kp %28.6 *ISEcp1* de taşıyor
- %52.1'i en az bir plazmid kökenli kinolon direnç geni taşıyor : aac(6') Ib cr en sık(%94.8)



ST131 O25b

- Hitit-2 de CTX-M-15 üreten Ec izolatlarının %51'i ST131O25b klonu
 - CTX-M-3 üretenleri
- ERIC-PZP üretenleri
 - Uluslar arası üropatojenik E.coli ST131 klonu yıllardır ülkemizde!
- Hitit-1 Kan izolatları %51.9 > idrar (%41) merkez)
 - ST131O25b (CTX-M-15 üretenleri) i A paterni taşıyor (6 farklı merkez)

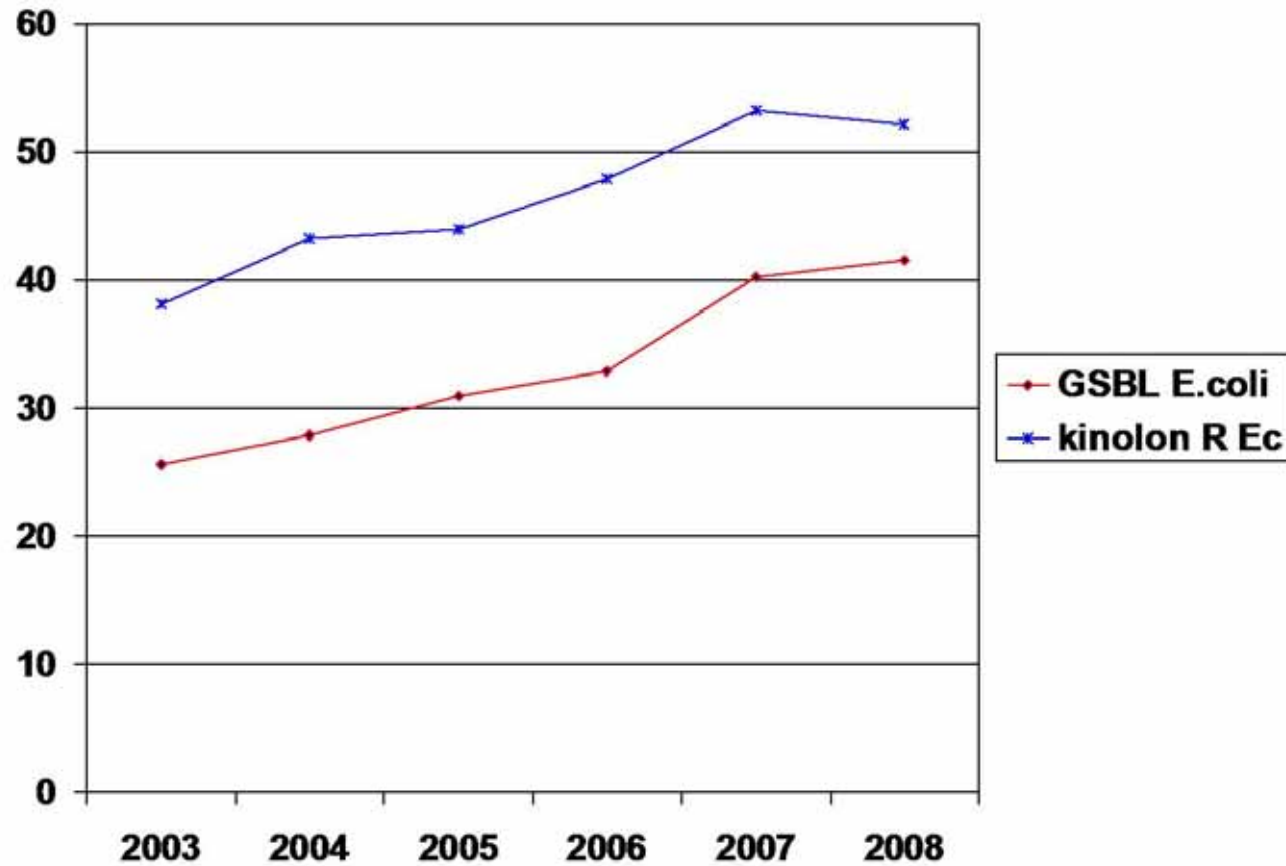


Yeni tehlike: Karbapenemazlar

- Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direnci:
 - AmpC (CMY2 yapımı) ve OmpC mutasyonu
 - KPC enzimleri
 - VIM1/VIM4 enzimleri, IMP-1- Türkiye
 - **SHV-38:**
- **OXA-48: en sık**
 - Hitit-2 (genel %2; n=6): Ankara Ü %16.7; Akdeniz %6.3; Çukurova %22.2



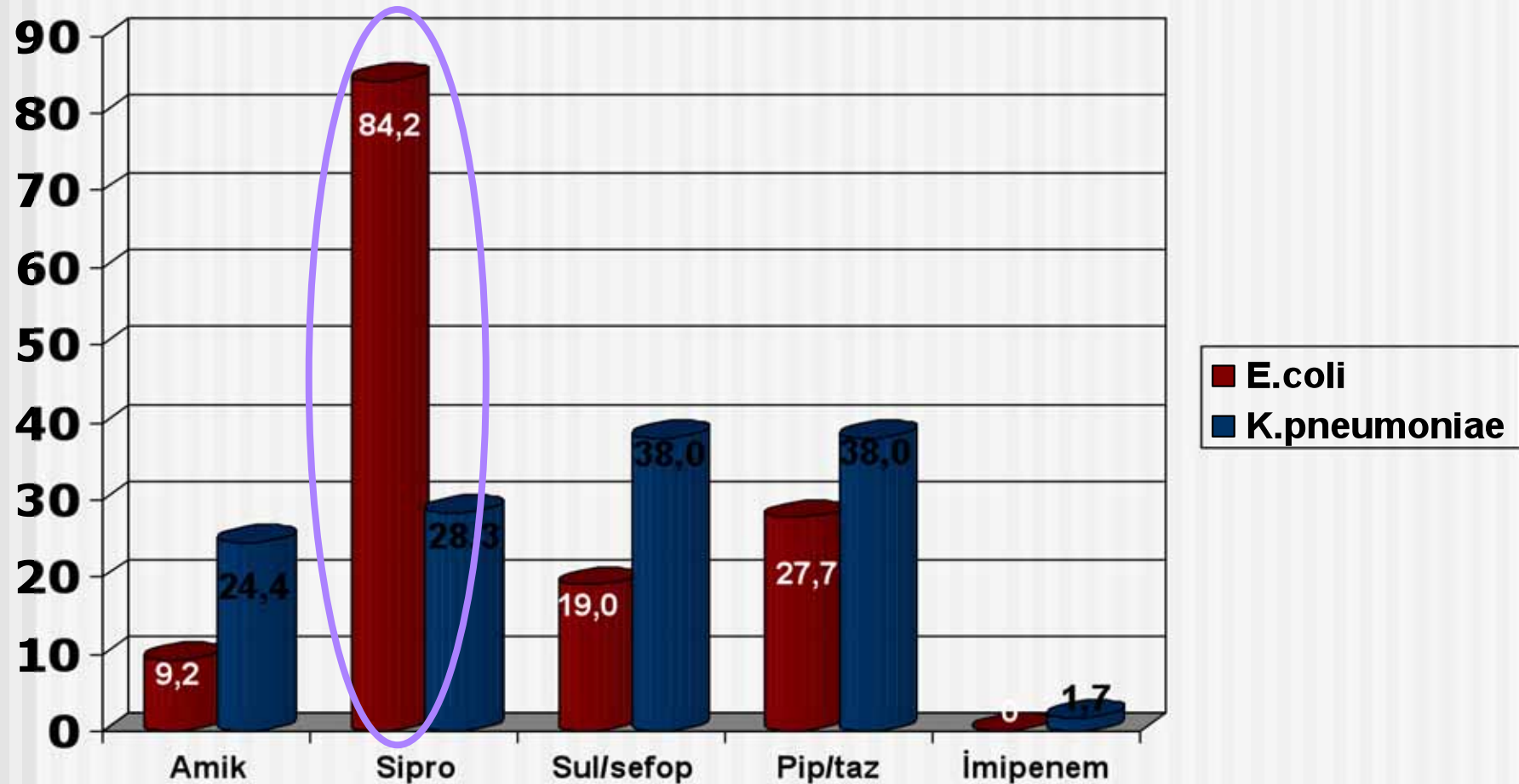
EARSS/ARMED (2003-2008)



Bu
benzerlik
tesadüf
mü?

GSBL pozitif izolatlarda diğ er ajanlara direnç (Hitit-2)

G r D Klimik Kong sunu 2009



Bir”Dengesiz Bağlantı”:Plazmid kökenli kinolon direnci

- *E.coli*’de diğer plazmid kökenli kinolon direnç özellikleri de GSBL olarak artmaktadır

- Qnr prot
- aac (6’), C, S)

Her iki direnç özelliği de aynı plazmid üzerinde taşıyor

- CTX-M-15 --- aac (6’) Ib-cr---*E.coli* ST131
- CTX-M-1 grubu ve CTX-M-9 --- qnr

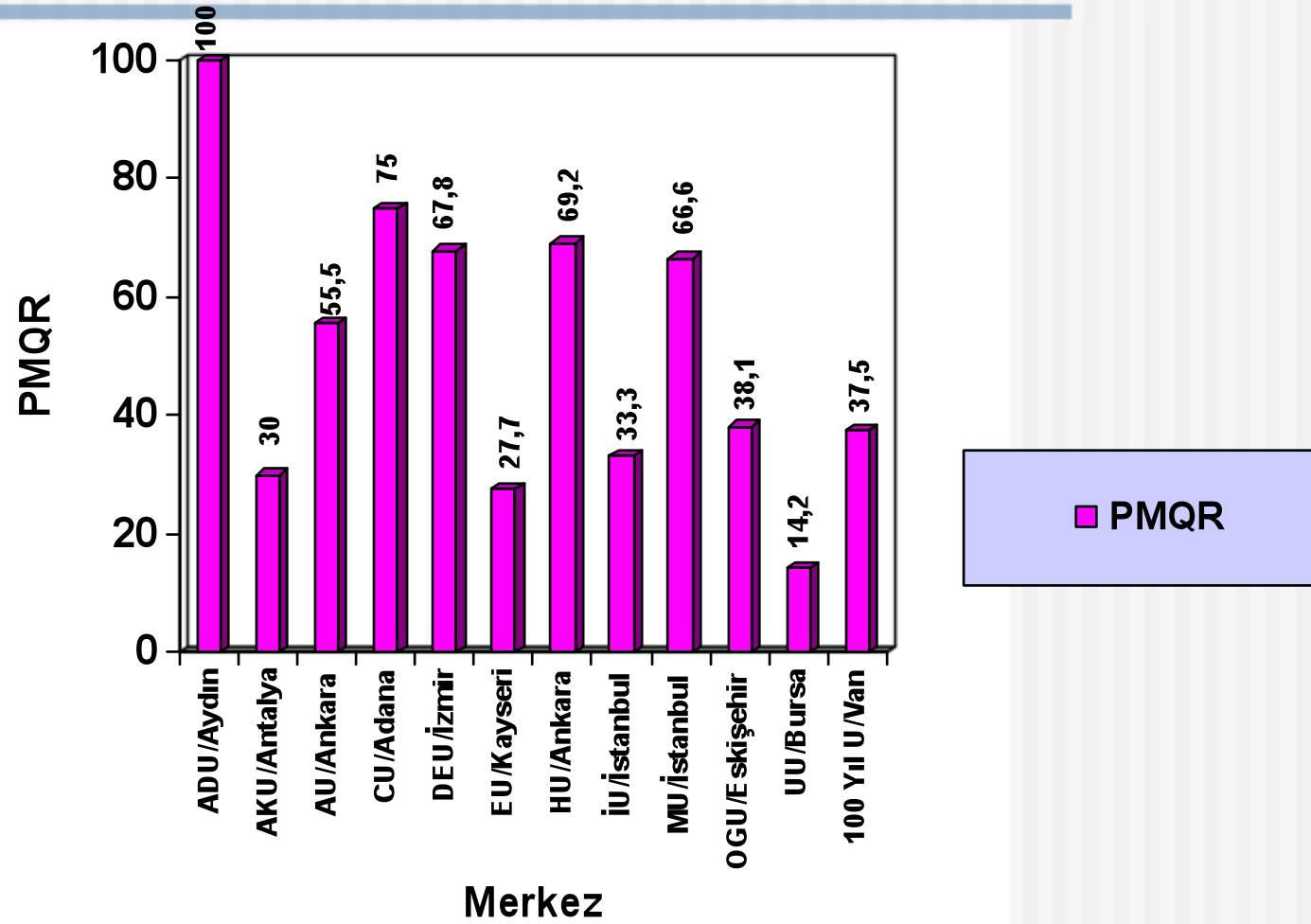
NalI/R kan izolatlarında PMQR prevalansı- Hitit-1 ve 2



Mekanizma	Hitit 1 (n=74)	Hitit 2(n=151)
Qnr	% 6.4	% 14.5
Qnr	merkez*)	merkez)
Qep A	0	2.3% (1 merkez)
Aac(6')Ibcr	%32.4(tüm merkezler)	69,5% (tüm merkezler)
	%35.1	%73.5

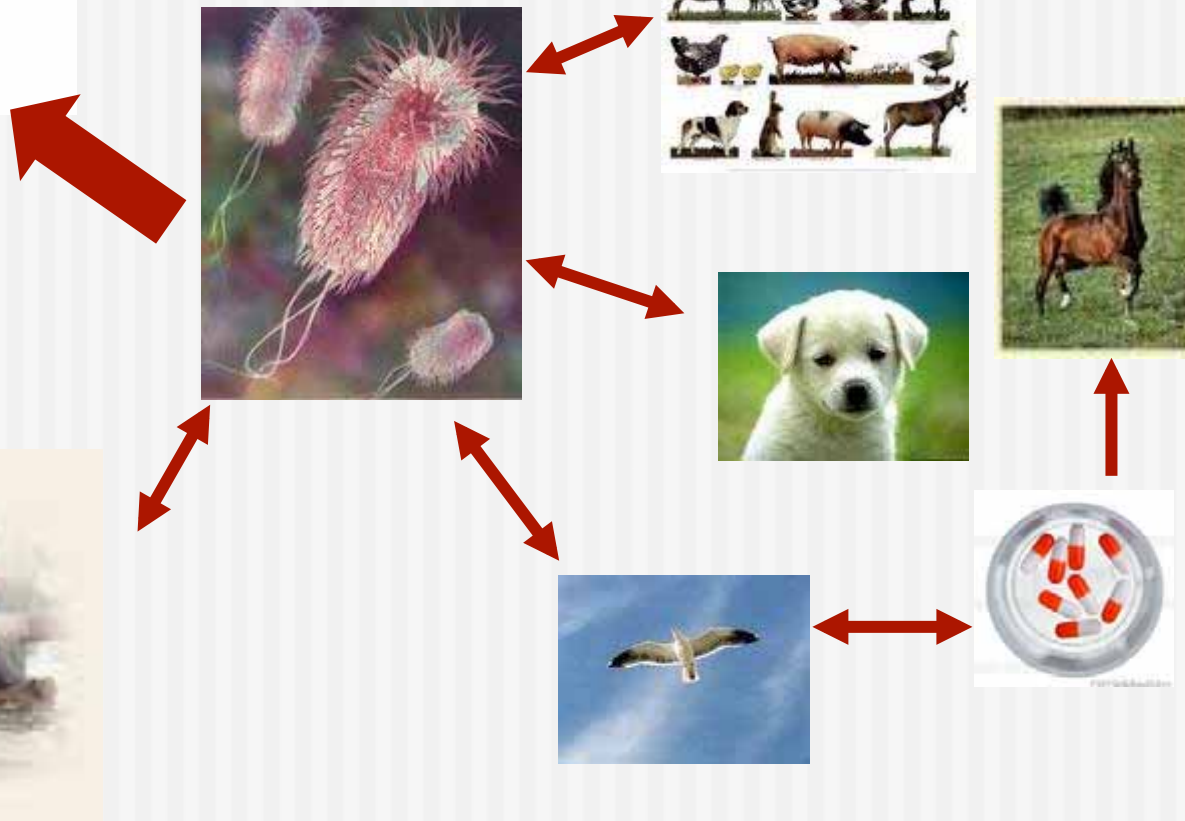
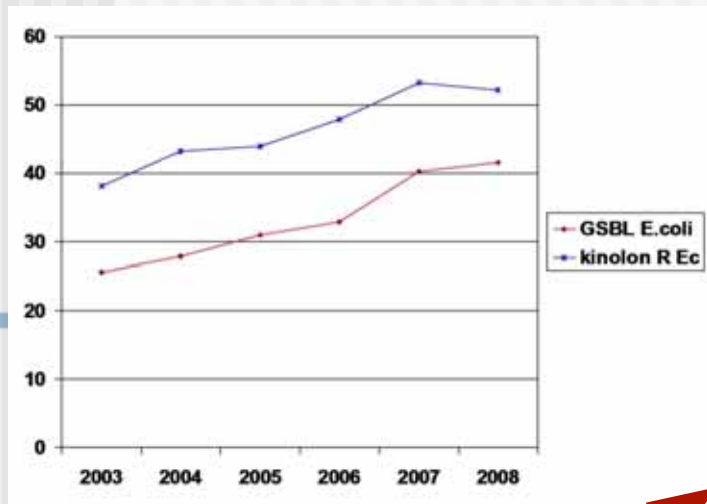
PMQR genleri de CTX-M'lere paralel olarak yayılıyor

Merkezlere göre PMQR oranları



Aminoglikozid direnci

- Aminoglikozidleri modifiye eden enzimler: **aac(6') Ib-cr** ve APH (3'')-II yaygın
- 16 S rRNA metilazları: armA, Rmt(A, B,C,D), NpmA- plazmid kökenli
 - Kocaeli bir izolatta (%0.7)**RmtB** (CTX-M-15, aac(6') Ib-cr,qepA1) ile birlikte bulunmuş (Berçot, Özdamar, Hakko, Türkoğlu JAC 2010)
 - Hitit 1 ve 2 izolatlarında bulunmadı



Teşekkürler

- Prof. Dr. Deniz Gür ve Hitit çalışanları
- Pfizer Ltd
- Dr. Meral Biçmen
- Bio. Meryem Bağsever
- Çalışmalar, ECCMID Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Gülhane Mikrobiyoloji Günleri

20 - 22 Nisan 2010

Antimikrobik Kemoterapi
Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler

