

Son Yıllada Önem Kazanan Enteropatojen Bakteriler



Prof Dr Betigöl Öngen

İstanbul Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



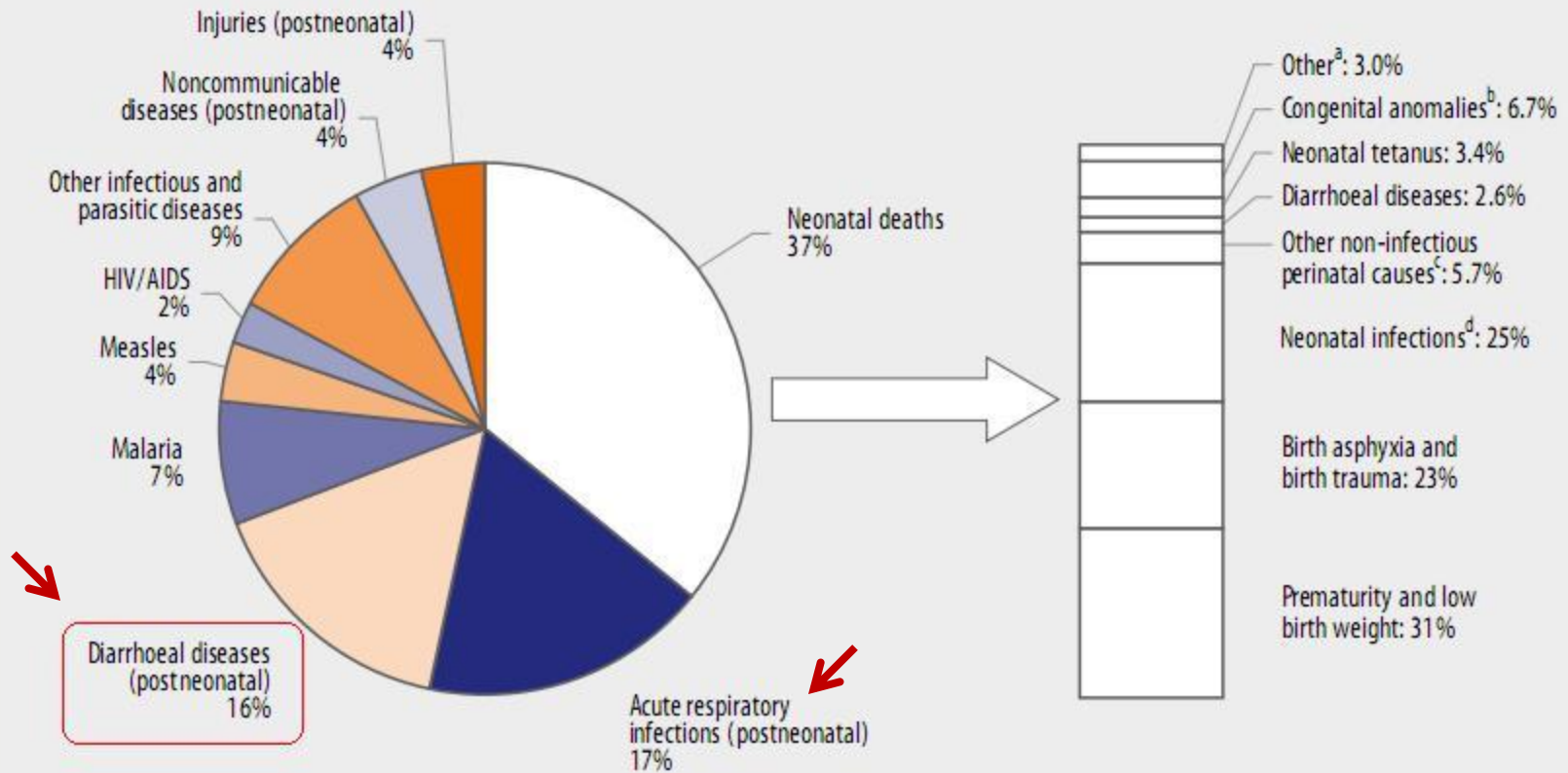
İshalli hastalıklar; yılda dört milyar akut atak

Dünyada başlıca ölüm nedenleri

World			Low-income countries ^a		
Disease or injury	Deaths (millions)	Per cent of total deaths	Disease or injury	Deaths (millions)	Per cent of total deaths
1 Ischaemic heart disease	7.2	12.2	1 Lower respiratory infections	2.9	11.2
2 Cerebrovascular disease	5.7	9.7	2 Ischaemic heart disease	2.5	9.4
3 Lower respiratory infections	4.2	7.1	3 Diarrhoeal diseases	1.8	6.9
4 COPD	3.0	5.1	4 HIV/AIDS	1.5	5.7
5 Diarrhoeal diseases	2.2	3.7	5 Cerebrovascular disease	1.5	5.6
6 HIV/AIDS	2.0	3.5	6 COPD	0.9	3.6
7 Tuberculosis	1.5	2.5	7 Tuberculosis	0.9	3.5
8 Trachea, bronchus, lung cancers	1.3	2.3	8 Neonatal infections ^b	0.9	3.4
9 Road traffic accidents	1.3	2.2	9 Malaria	0.9	3.3
10 Prematurity and low birth weight	1.2	2.0	10 Prematurity and low birth weight	0.8	3.2

İnfeksiyöz ishaller gelişmekte olan ülkelerde özellikle 5 yaşından küçük çocukları daha fazla etkilemektedir

Figure 5 : Distribution of causes of death among children aged under five years and within the neonatal period, 2004

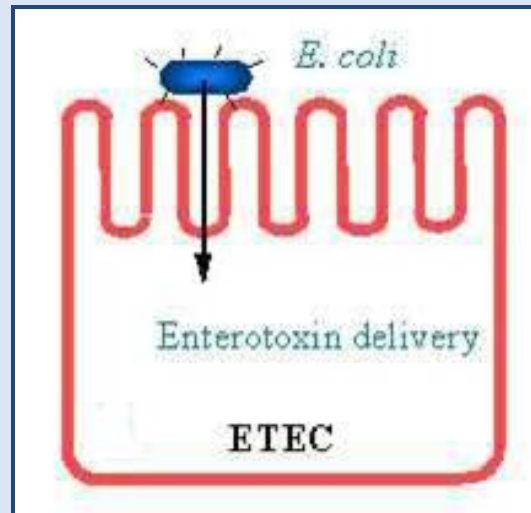


Endüstriyel ülkelerde

- **Bakteriyel etkenler** akut ishal olgularının rutin olarak %10-15 kadarında identifiye edilebilmektedir
- **Viral etkenler** özellikle küçük çocuklarda daha önemlidir ve ayrıca her yaş grubunda su ve besinlerle bulaşan gastroenerite neden olurlar

Gelişmekte olan ülkelerde

- Bakteriyel enteropatojenler içinde enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC) endemik pediyatrik ishal olgularının yarısına yakınından sorumlu tutulmaktadır



Endüstriyel ülkeler

Bakteriyel enteropatojenler

- Salmonella
- Campylobacter
- Shigella
- Shiga toksin oluşturan Escherichia coli (STEC)

- Yersinia enterocolitica
- Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC)
- Kolera dışı Vibrio'lar
- Clostridium perfringens
- Staphylococcus aureus
- Bacillus cereus
- ...

Endüstriyel ülkeler

Bakteriyel enteropatojenler

- Shiga toksin oluşturan E. coli (STEC)
%40 kadarı O157 dışı serotipler
- Besin kaynaklı ETEC'in önemi giderek artmakta
- Enteroagregatif E. coli (EAEC) çocuklarda önemli bir endemik ishal etkeni ??
- *C. difficile* 'nin sıklığı Kanada, ABD ve Avrupa'da bariz bir şekilde artmakta
C. difficile infeksiyonları hastane dışında da görülmeye başlamıştır

Preliminary FoodNet Data on the Incidence of Infection with Pathogens Transmitted Commonly Through Food --- 10 States, 2008

TABLE 2. Incidence* of laboratory-confirmed bacterial and parasitic infections in 2008,† by age group — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, United States

Pathogen	Age group (yrs)§				
	<4	4–11	12–19	20–49	≥50
Bacteria					
<i>Campylobacter</i>	28.54	10.06	9.37	12.40	12.27
<i>Listeria</i>	0.76	—¶	—	0.15	0.63
<i>Salmonella</i>	74.65	19.28	11.29	11.41	13.09
<i>Shigella</i>	27.86	0.00	0.00	0.04	4.30
STEC** O157	4.24				
STEC non-O157	2.52				
<i>Vibrio</i>	0.08				
<i>Yersinia</i>	2.24				
Parasites					
<i>Cryptosporidium</i>	6.08				
<i>Cyclospora</i>	—				

* Per 100,000 population.

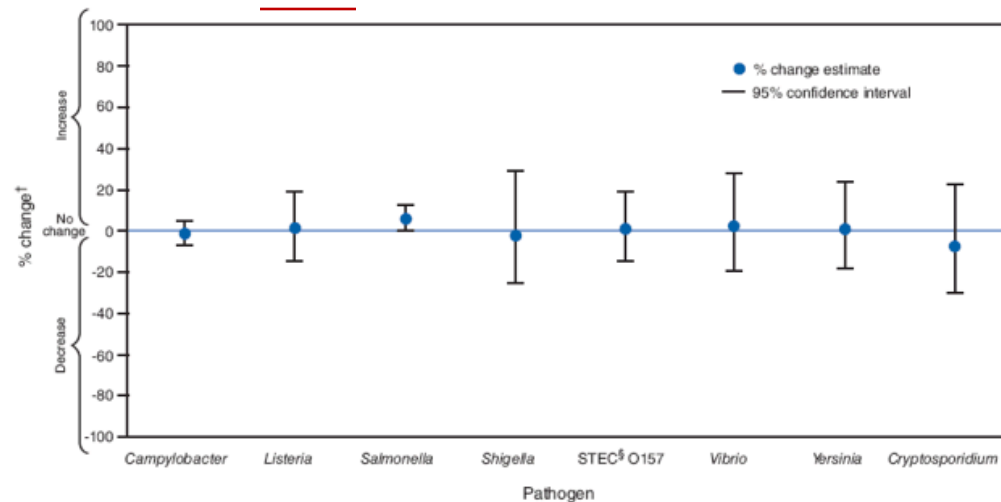
† Data for 2008 are preliminary.

§ Age groups defined in CDC's *Health and Statistics* are available at <http://www.cdc.gov/dn>

¶ No cases reported.

** Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

FIGURE 1. Percentage change in incidence of laboratory-confirmed bacterial and parasitic infections in 2008* compared with average annual incidence during 2005–2007, by pathogen — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, United States

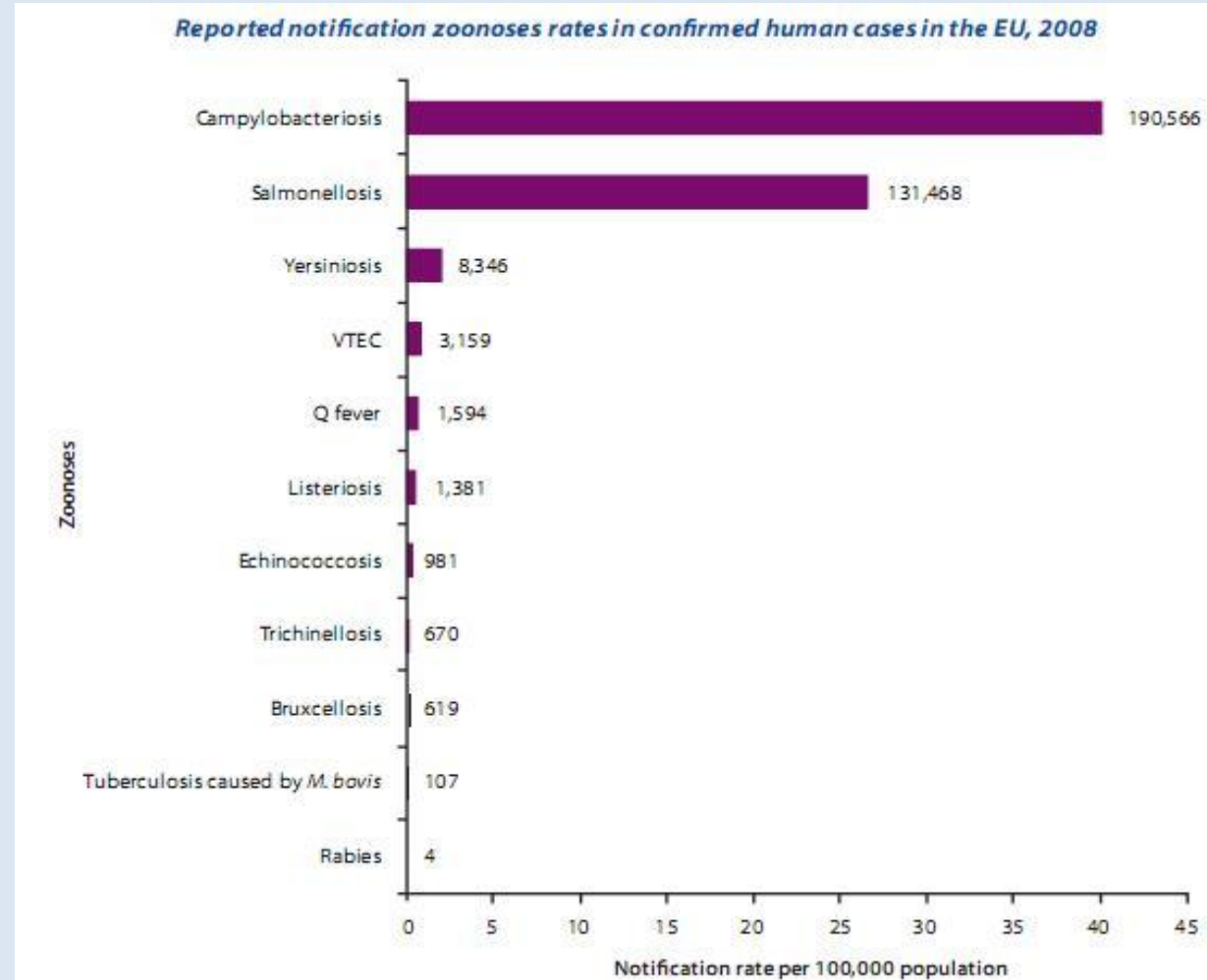
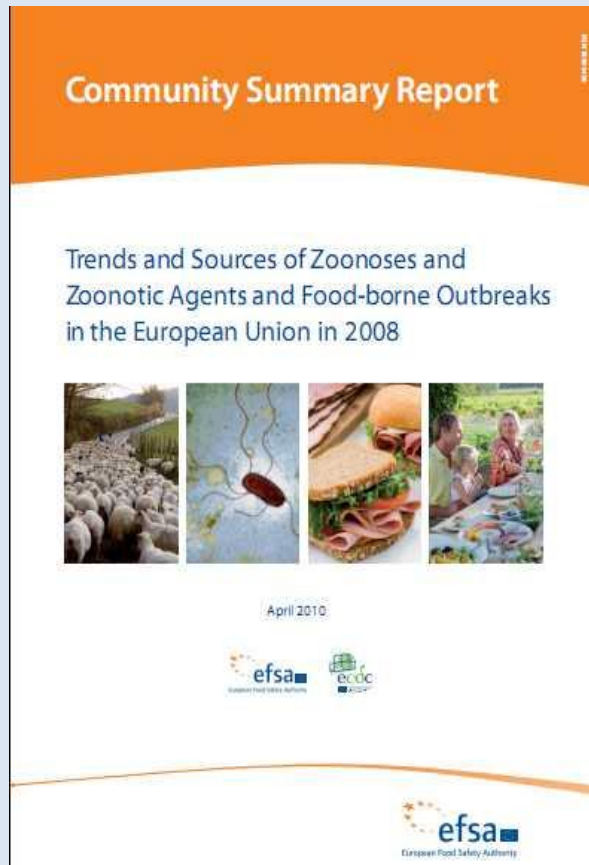


* Data for 2008 are preliminary.

† No significant change = 95% confidence interval is both above and below the no change line; significant increase = estimate and entire 95% confidence interval are above the no change line; significant decrease = estimate and entire 95% confidence interval are below the no change line.

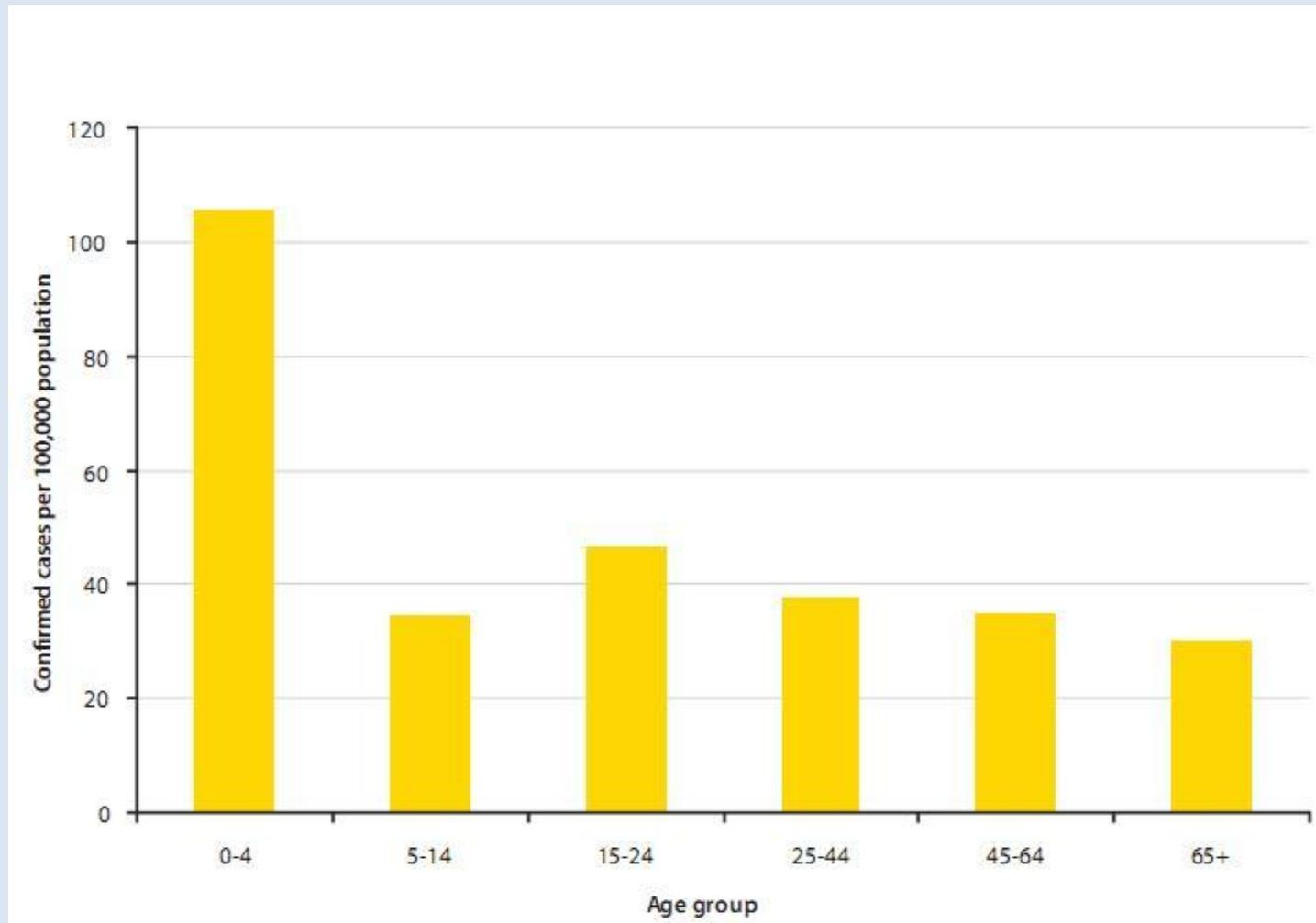
§ Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi(EFSA)'nin 31 Avrupa ülkesini kapsayan 2010 raporu

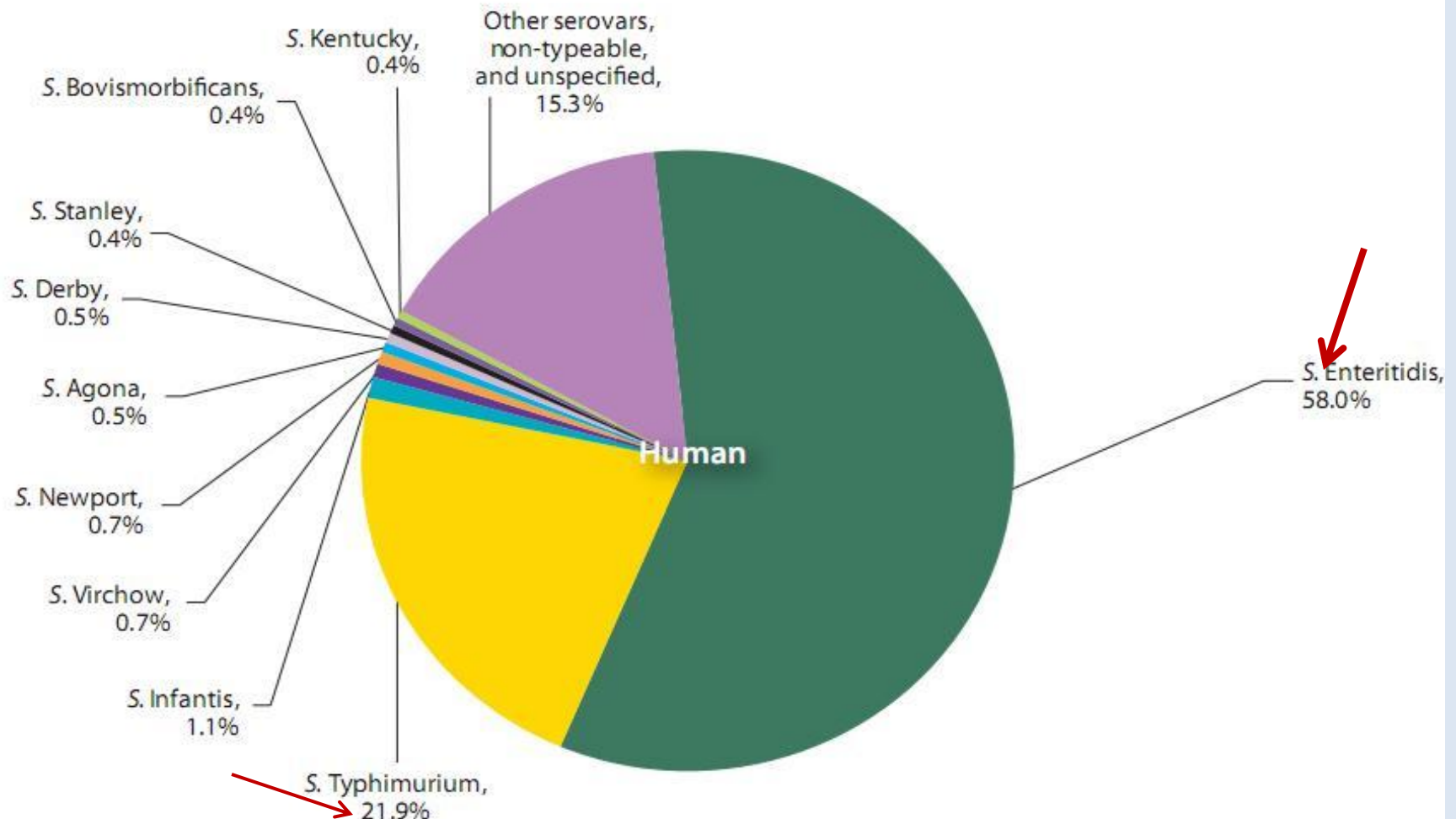


Campylobacteriosis (Avrupa)

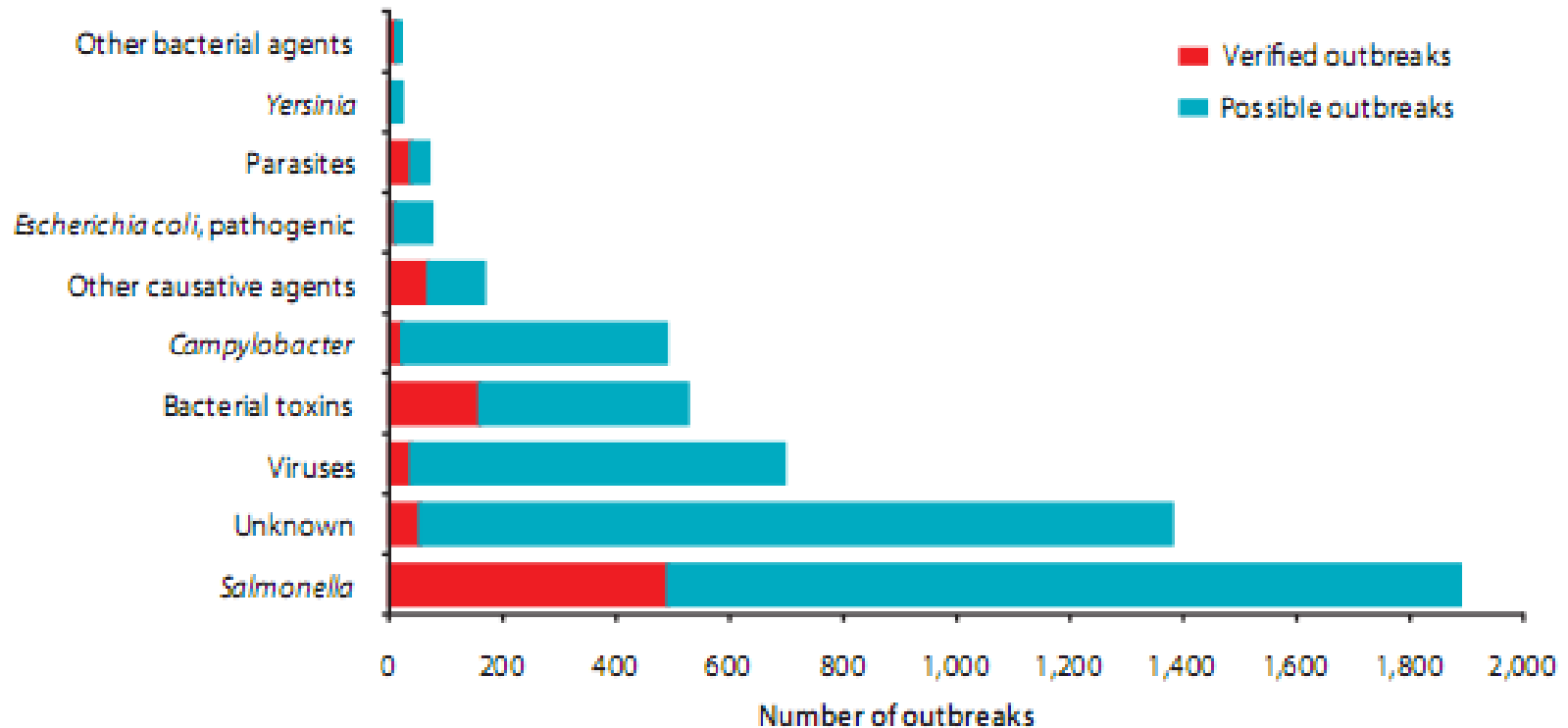
Farklı yaş gruplarında sıklık - 2008



İnsanda en sık saptanan Salmonella serovarları - (Avrupa) 2008



Besin kaynaklı salgınlarda etkenler (Avrupa) 2008



Note: Food-borne viruses include calicivirus, flavivirus, rotavirus, hepatitis A virus and other unspecified food-borne viruses. Bacterial toxins include toxins produced by *Bacillus*, *Clostridium* and *Staphylococcus*. Other causative agents include mushroom toxins, marine biotoxins, histamine, mycotoxins, and other unspecified agents. Parasites include primarily *Trichinella*, but also *Cryptosporidia*. Other bacterial agents include *Brucella*, *Francisella*, *Listeria* and *Shigella*.

Besin kaynakları gelişmiş ülkelerde ishal etkenlerinin bulaşmasında önemli bir araç olmaya devam etmektedir





Seyahatle İlişkili İshal



Sanayileşmiş ülkelerden Latin Amerika, Güney Asya ve Afrika'nın yüksek riskli bölgelerine giden kişiler arasında seyahatle ilişkili ishal oranı: ortalama **% 40**

Bugünkü mevcut yöntemlerle, olguların ancak **yarısı kadarında** ishal etkeni bir patojen saptanabilmektedir



Etkeni saptanabilen olguların % 80 kadarından enteropatojen bakteriler sorumlu



Seyahatle İlişkili İshal

- Latin Amerika, Afrika ve Güney Asya (Hint yarımadası)



> %50 *E. coli* sorumlu

[ETEC (~%30), EAEC (~%20)]

- Ayrıca *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Aeromonas* spp., kolera dışı vibriolar ve *Plesiomonas* da etkindir
- Güney Asya ve Güneydoğu Asya → Barsak patojeni *E.coli*ler
Asya'nın diğer bölgeleri → *Campylobacter*, *Shigella* ve *Salmonella* göreceli olarak daha önemlidir

Seyahatle İlişkili İshal

1973-2004 → seyahatle ilişkili diyare olgularının sistematik olarak gözden geçirildiği çalışma

Identification of specific enteropathogens in studies of the etiology of TD carried out in Latin America/Caribbean, Africa, and Southern Asia, 1973–2004

Pathogen	L. America and Caribbean				Africa				South Asia				Southeast Asia				P value*
	No. studies	No. subjects	No. positive	Percent	No. studies	No. subjects	No. positive	Percent	No. studies	No. subjects	No. positive	Percent	No. studies	No. subjects	No. positive	Percent	
ETEC	26	3,302	1109	33.6	10	1,217	380	31.2	2	499	153	30.6	7	500	36	7.2	< 0.001
EAEC	6	689	166	24.1	2	165	3	1.8	1	206	33	16.0	NA	NA	NA	NA	< 0.001
EPEC	1	91	13	14.3	3	350	27	7.7	NA	NA	NA	NA	1	100	18	18.0	0.007
EIEC	1	112	3	2.7	4	463	6	1.3	NA	NA	NA	NA	2	97	1	1.03	0.546
EHEC	NA	NA	NA	NA	2	218	1	0.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
DAEC	2	193	12	6.2	1	47	0	0	1	206	6	2.91	1	25	0	0	0.151
Campy	15	2,031	51	2.5	7	1,177	54	4.6	2	499	39	7.82	7	500	162	32.4	< 0.001
Shigella	24	3,302	218	6.6	10	1,217	104	8.6	2	499	40	8.02	8	646	14	2.17	< 0.001
Salmonella	21	2,537	111	4.4	10	1,217	67	5.5	2	499	33	6.61	8	646	59	9.13	< 0.001
Aeromonas	12	2,135	16	0.8	5	946	30	3.2	2	499	14	2.81	3	245	8	3.27	< 0.001
Plesiomonas	9	1,601	21	1.3	4	756	19	2.5	2	499	27	5.41	2	209	10	4.78	< 0.001
Total Vibrios	7	1,048	1	0.1	4	656	15	2.3	2	499	17	3.41	5	541	50	9.24	< 0.001
Non-cholera Vibrios	7	1,048	1	0.1	4	656	15	2.3	2	499	15	3.01	5	541	49	9.06	< 0.001
V. cholera	7	1,380	0	0	3	524	0	0	2	499	2	0.4	5	541	1	0.18	0.048
Rotavirus	6	584	42	7.2	5	913	61	6.7	1	293	15	5.12	4	288	11	3.82	0.192
Norovirus	1	124	21	16.9	1	47	6	12.8	NA	NA	NA	NA	2	126	4	3.17	0.002
Giardia	13	1,750	23	1.3	6	1,006	16	1.6	2	499	31	6.21	4	316	18	5.7	< 0.001
Crypto	9	1,007	20	2.0	4	311	4	1.3	2	499	14	2.81	4	316	2	0.63	0.130
E. histolytica	11	1,293	14	1.1	3	728	7	1.0	2	499	19	3.81	4	325	8	2.46	< 0.001
No pathogen identified	20	2,130	NA	48.8	6	1,316	NA	44.7	2	499	NA	39.0	5	509	NA	50.2	< 0.001

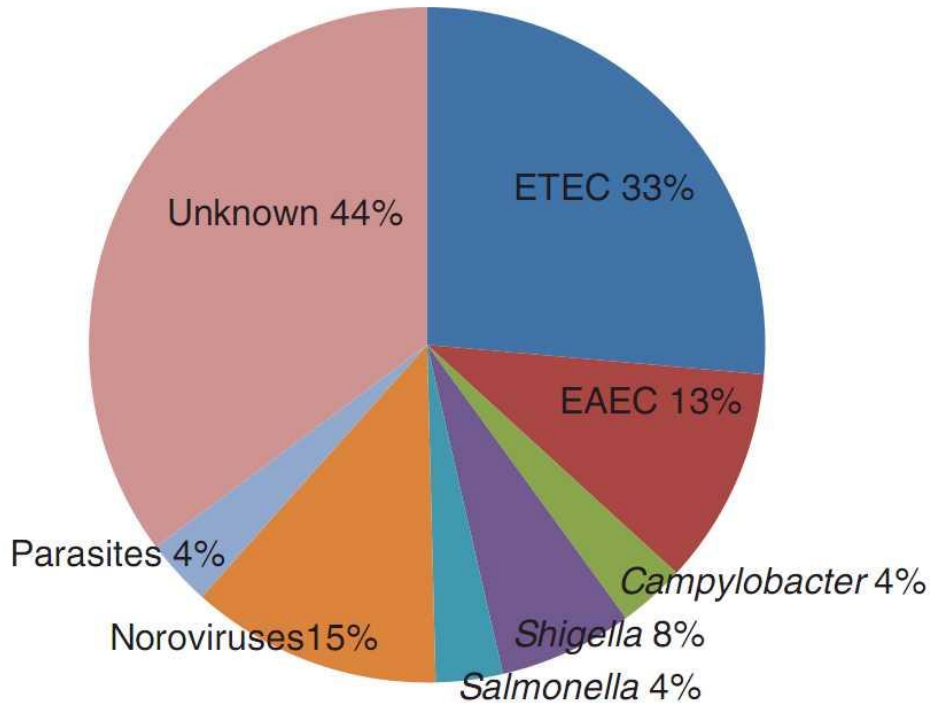
* Comparisons of the different rates of identification of the specific pathogen between various geographic regions.

ETEC = enterotoxigenic *E. coli*; EAEC = enteroaggregative *E. coli*; EPEC = enteropathogenic *E. coli*; EIEC = enteroinvasive *E. coli*; EHEC = enterohemorrhagic *E. coli*; DAEC = diffusely adherent *E. coli*; Campy = *Campylobacter*; Crypto = *Cryptosporidium*; NA = organism was not sought in the studies.



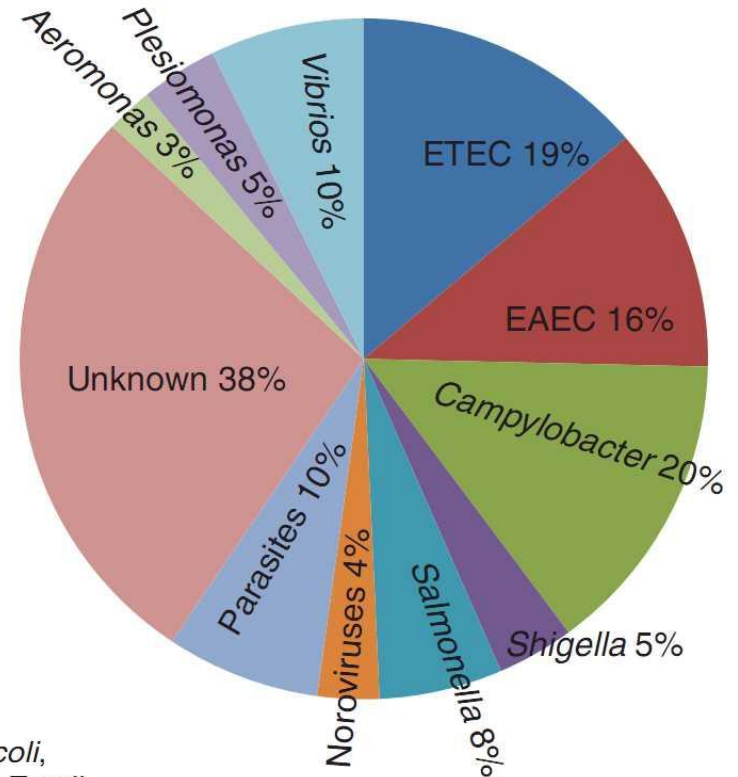
Seyahatle İlişkili İshal etkenleri

The major enteropathogens causing TD in Latin America and Africa



ETEC = enterotoxigenic *E.coli*,
EAEC = enteroaggregative *E.coli*,
Parasites = *Giardia*, *Cryptosporidium*,
and *Entamoeba histolytica*

The major enteropathogens causing TD in southern Asia (Indian subcontinent)

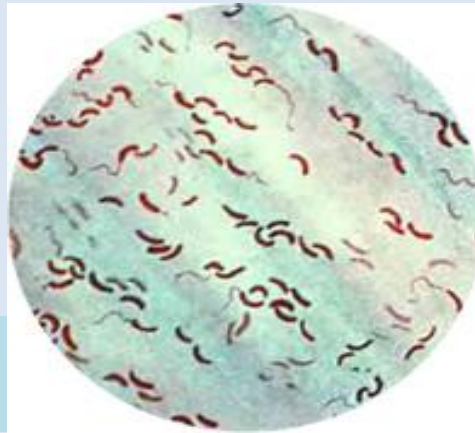




Kolera

(Epidemik - Pandemi)

- Daha çok gelişmekte olan ülkelerde
 - Yılda 1 milyondan fazla kişiyi etkilediği
 - Her yıl > 100 bin ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir
-
- Gelişmiş ülkelerde seyahatle ilişkili





Kolera



- 1992 yılına kadar etken *V. cholerae* O1
(klasik ve El Tor biyotipleri)
- 1992'de, Hindistan'da bir salgında ilk defa yeni bir serogrup olan O139 etken olarak tanımlandı
 - önce Asya kıtasında yayıldı
 - daha sonra Bangladeş ve Hindistan'da sınırlı kaldı
 - 1996'dan itibaren yerini *V. cholerae* O1 biyotip El Tor'a bıraktı



Kolera

- 2002 yılında *V. cholerae* O139 tekrar ortaya çıktı
(tahminlere göre 30.000'den fazla kişiyi etkileyen salgınlara neden oldu)
- 1992-1993'teki suşların aksine
kotrimoksazol } S
streptomisin }

nalidiksik asit } R
R
- Hızla genetik değişikliğe uğrayarak
yeni klonlar oluşturduğu ileri sürülmektedir



Erişkin popülasyonunu daha fazla etkilediği görüldü

Kolera salgını-Haiti (21 Ekim 2010)

CDC - 2010 Haiti Cholera Outbreak - Windows Internet Explorer

http://www.cdc.gov/haiticholera/

Google Ara Paylaş Kontrol Et Çevir Otomatik Doldur Oturum Aç

Sık Kullanılanlar CDC - 2010 Haiti Cholera Outbreak

Bu sayfa İngilizce dilinde. Google Araç Çubuğu kullanılarak çevrilsin mi? [Daha fazla bilgi](#) İngilizce dilinde değil mi? [Çevir](#) [İngilizce çeviriyi kapat](#)

CDC Home
CDC Centers for Disease Control and Prevention
Your Online Source for Credible Health Information

A-Z Index A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z #

2010 Haiti Cholera Outbreak

2010 Haiti Cholera Outbreak

Cholera in Haiti:

- Cholera Confirmed in Haiti
- Diagnosis and Treatment
- Pre-decision Brief for Public Health Action
- Info for Specific Groups
- Five Basic Cholera Prevention Messages
- What's New

More About Cholera:

- CDC Cholera Website

Global Health

Cholera Confirmed in Haiti, October 21, 2010
This information is current as of October 22, 2010, 11:30 PM EDT

An outbreak of cholera was confirmed in Haiti on October 21, 2010. Cholera had not been documented in Haiti for decades so cholera outbreaks were considered unlikely in Haiti immediately following the earthquake in January, 2010. For a cholera outbreak to occur, two conditions have to be met: (1) there must be significant breaches in the water, sanitation, and hygiene infrastructure used by groups of people, permitting large-scale exposure to food or water contaminated with *Vibrio cholerae* organisms; and (2) cholera must be present in the population. While it is unclear how cholera was re-introduced to Haiti, both of these conditions now exist. [Learn more >>](#)

More About Cholera in Haiti

- Five Basic Cholera Prevention Messages
Oct. 27
- Diagnosis and Treatment in Haiti
Oct. 22
- Acute Watery Diarrhea and Cholera: Haiti Pre-decision Brief for Public Health Action
Mar. 2
- Press Release: Travelers to Haiti Should Take Precautions While Celebrating All Saints' Day & All Souls' Day
Oct. 29

More About Cholera

- CDC Cholera Website

Info For Specific Groups

- Healthcare Professionals
Oct. 27
- Travelers:
 - Outbreak Notice
Oct. 23
 - Travelers Arriving in U.S. from Haiti
Oct. 28
- Health Warning for January 12 Earthquake
Oct. 22

Text size: S M L XL

[Email page](#)

[Print page](#)

[Bookmark and share](#)

[Get email updates](#)

[Subscribe to RSS](#)

[Listen to audio/Podcast](#)

[Get email updates](#)

To receive email updates about this page, enter your email address:

[What's this?](#) [Submit](#)

Contact Us:

 Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Rd
Atlanta, GA 30333

 800-CDC-INFO
(800-232-4636)
TTY: (888) 232-6348
24 Hours/Every Day

 cdcinfo@cdc.gov

Cholera Outbreak — Haiti, October 2010***V. cholerae* O1-serotip Ogawa-biotip El Tor**

DİRENÇLİ: kotrimoksazol, furazolidon, nalidiksik asit,
sulfizoksazol, streptomisin

DUYARLI: tetrasiklin, siprofloksasin, kanamisin

- 27 Ekim 2010 → **4722 olgu** (bir hafta)
→ **303 ölüm**



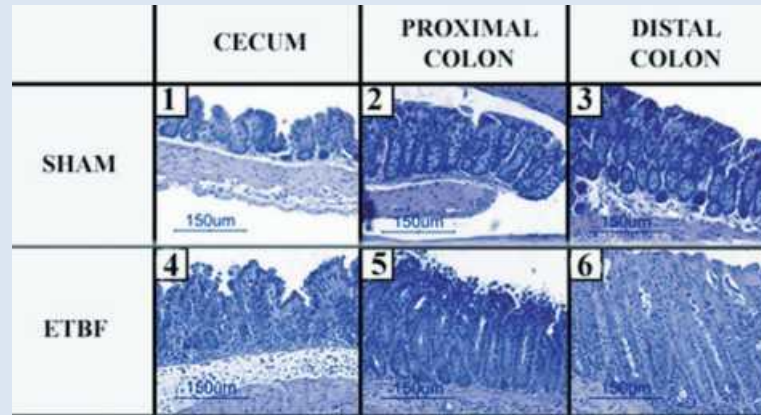
Salgının başladığı St Marc, Haiti



Yeni Bakteriyel Etkenler

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* (ETBF)

- *B. fragilis*'in enterotoksijenik suşlarının daha çok 5 yaşından küçük çocuklarda akut ishale ilişkili olduğu bildirilmiştir



ETBF –farede kolit modeli;

← PBS inoküle edilen hücreler

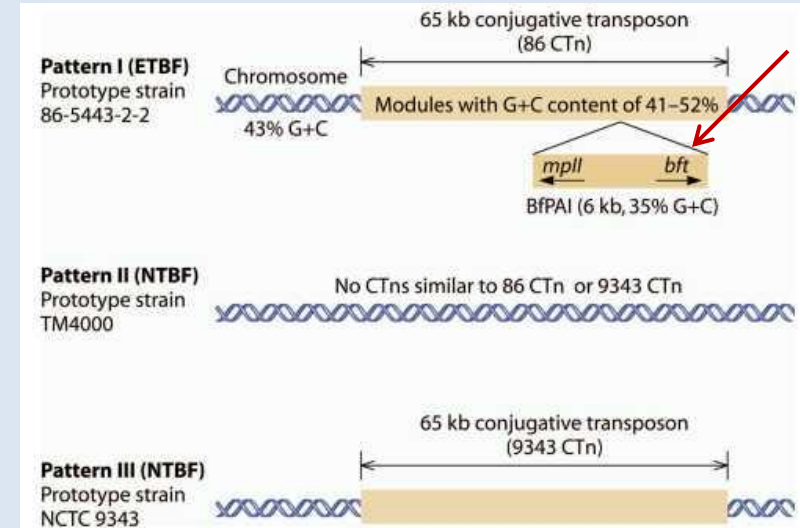
← ETBF'ye bağlı inflamasyon ve hiperplazi

- İshal hafif seyirli ya da dizanteri tarzındadır
- Rezervuar: infekte insanlar veya hayvanlar

Yeni Bakteriyel Etkenler

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* (ETBF)

- ETBF kromozomundaki **6 kb**'lik bir bölge (BfPAI) toksik olmayan suşlarda yoktur



- BfPAI bölgesi *bft* ve *mpII* (virulans ?) genlerini içerir



700 bp'lik promotör bölge (maksimum toksin üretimi)

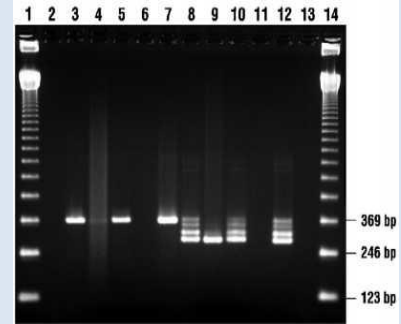
Yeni Bakteriyel Etkenler

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* (ETBF)

- Isıya duyarlı toksin geni (*bft*) PCR'la dışkı örneklerinde saptanabilmektedir

Bacteroides fragilis prevalansı		
	Diarrhea (n = 152)	Control (n = 85)
<i>B. fragilis</i> culture positive	30 (19.7%) ^a	28 (32%)
ETBF gene sequences		
Culture	4 (13.3%)	0
Directly from stool*	14 (9.2%)	2 (2.3%)

Hospitalize hastalarda



- ETBF'nin sıklığı henüz bilinmiyor ?
- Hastaneden kazanılmış ishallerde önemli ? !!

Yeni Bakteriyel Etkenler

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* (ETBF)

Farklı yaş grubu hastalarda ETBF pozitifliği - Malatya

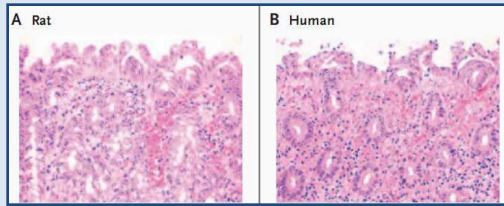
Age group (year)	Patients	Controls	P value
Children (0–16)	13/117 (11.1%)	8/102 (7.8%)	> 0.05
< 1	1/45 (2.2%)	1/41 (2.4%)	> 0.05
<u>1–5</u>	11/44 (25%)	4/42 (9.5%)	<u>< 0.05</u>
6–16	1/28 (3.5%)	3/19 (15.7%)	> 0.05
Adults	9/104 (8.6%)	15/95 (15.7%)	> 0.05
< 30	4/31 (12.9%)	1/18 (5.5%)	> 0.05
30–60	4/62 (6.4%)	8/54 (14.8%)	> 0.05
> 60	1/11 (9.0%)	6/23 (26.0%)	> 0.05

- Ülkemizde **Malatya**'da yapılan bir çalışmada ETBF prevalansının ishalleri 1-5 yaş grubundaki çocuk hastalarda yüksek olduğu, 6 yaşından büyüklerin ise taşıyıcı olabilecekleri bildirilmiştir

Yeni Bakteriyel Etkenler

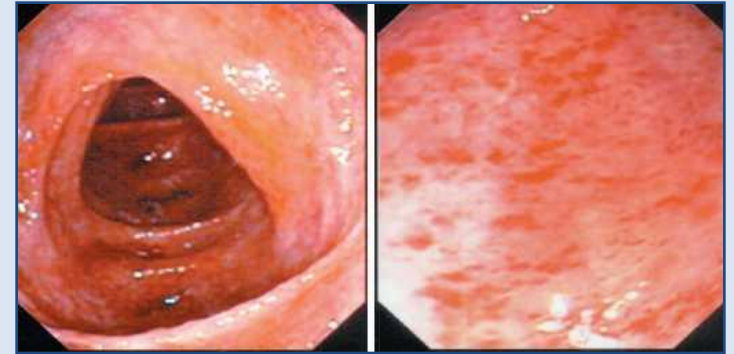
Klebsiella oxytoca

- Son yıllarda, *K. oxytoca*'nın **sitotoksik** suşlarının (Hep-2 hücrelerine) **antibiyotikle ilişkili hemorajik kolite** yol açtığı bildirilmektedir



Çekum mukozası histolojik örnekleri
(Hematoksilen eozin)

- Bu hastalarda *C. difficile* (-)
- Psödomembranöz yapı oluşturmaz



Kolonda mukozal hemoraji ve ödem
En sık asendan kolon ve çekumda

(Högenauer C, et al. *N Engl J Med*. 2006; 355:2418-26.)

- Antibiyotik tedavisi sırasında ani başlayan kanlı ishal, karın krampları
- Özellikle immünsuprese hastalarda nozokomiyal salgınlar
- 2010 - İlk pediatrik olgu bildirildi (Hoffmann KM, et al. *Pediatrics* 2010; 125:e960-3.)

Yeni Bakteriyel Etkenler

Klebsiella oxytoca

K. oxytoca antibiyotikle ilişkili hemorajik koliti ve *C. difficile* antibiyotikle ilişkili koliti
ayırıcı özellikler

Trait	<i>K. oxytoca</i> AAHC	<i>C. difficile</i> AAC
Pseudomembrane formation	No	Yes
Bloody diarrhea	Yes	No
Antimicrobial class association	β -Lactams	β -Lactams and others
Treatment	Withdrawal of antibiotic	Requires additional antibiotics
Potential complications	Minimal	Toxic megacolon, intestinal perforation, death
Outbreak-associated disease	No	Yes

^aAAC, antibiotic-associated colitis.

Yeni Bakteriyel Etkenler

Klebsiella oxytoca

Antibiyotikle ilişkili diyarede sorumlu tutulan başlıca antibiyotikler

K. oxytoca antibiotic-associated diarrhea

Amoxicillin

Amoxicillin-clavulanate

Amoxicillin and metronidazole

Amoxicillin and clarithromycin

Other β -lactams

C. difficile antibiotic-associated diarrhea

Clindamycin

Ampicillin

Amoxicillin

Cephalosporins

Fluoroquinolones

- Ayrıca antibiyotikle birlikte nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanımı sıklıkla bildiriliyor !

Yeni Bakteriyel Etkenler

Klebsiella oxytoca

- Antibiyotikle ilişkili diyareli olgularda **kültür**:

*Dışkı

*Kolon biyopsi örneği

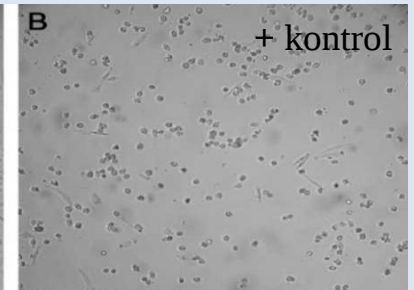
*İntraluminal sıvı

benzer

duyarlılıkta

Genellikle yoğun/saf kültür
($>10^6$ CFU/mL)

- **Sitotoksosite deneyi**

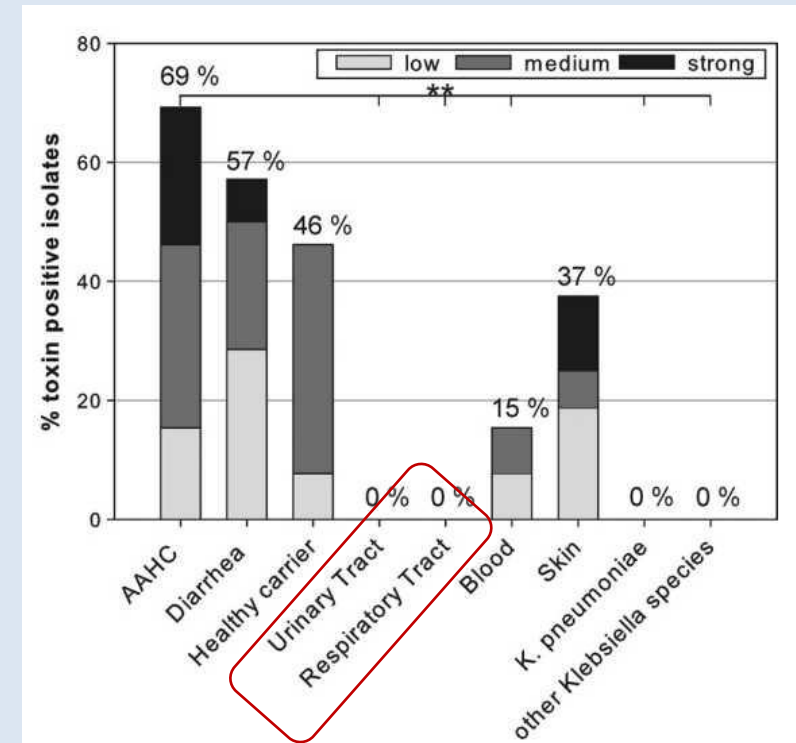
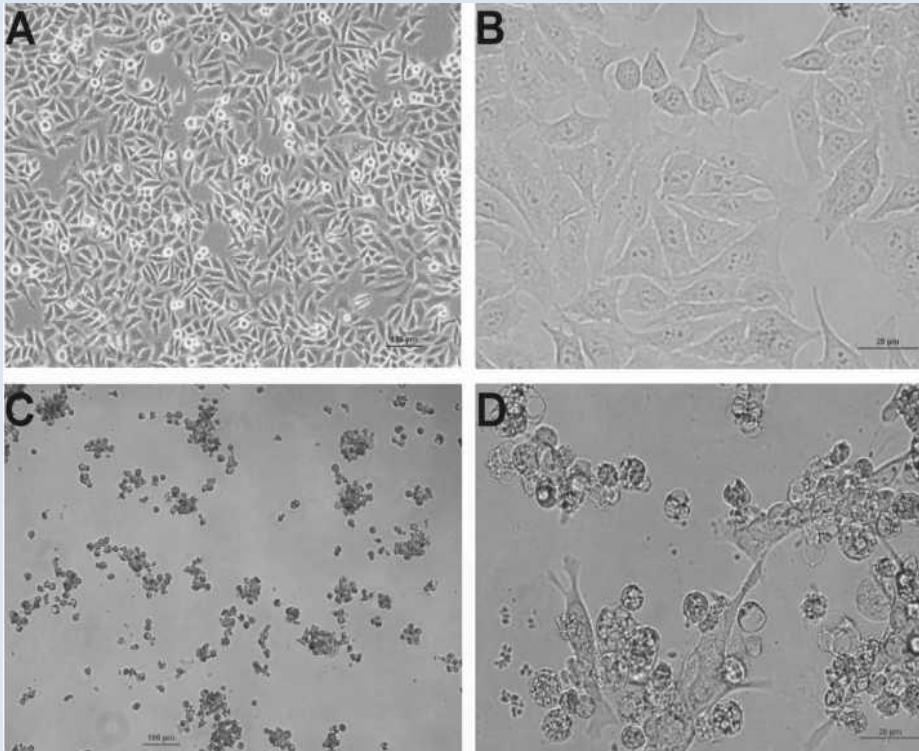


Hep-2 hücreleri – Sitotoksinin etkisi
48 saat içinde yuvarlakaşan veya ölen hücreler

Yeni Bakteriyel Etkenler

Klebsiella oxytoca

Sitotoksinin etkisi (Hep-2 hücreleri)



Yeni Bakteriyel Etkenler

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Dec. 2001, p. 4227–4232
0095-1137/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/JCM.39.12.4227-4232.2001
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

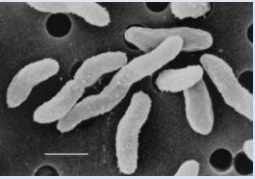
Vol. 39, No. 12

Laribacter hongkongensis gen. nov., sp. nov., a Novel Gram-Negative Bacterium Isolated from a Cirrhotic Patient with Bacteremia and Empyema

KWOK-YUNG YUEN,^{1,2*} PATRICK C. Y. WOO,¹ JADE L. L. TENG,¹ KIT-WAH LEUNG,¹
MICHELLE K. M. WONG,¹ AND SUSANNA K. P. LAU¹

*Department of Microbiology, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital,¹
and HKU-Pasteur Research Centre,² Hong Kong*

Received 21 June 2001/Returned for modification 26 August 2001/Accepted 8 September 2001



Tatlısu balığı (rezervuar) tüketimi ile ilişkili olarak Asya ülkelerinde gastroenterit ve seyahatle ilişkili ishal etkeni olarak tanımlandı

Yeni Bakteriyel Etkenler

Laribacter hongkongensis

- *Neisseriaceae* ailesinden
- Fakültatif anaerop, hareketli, S ya da martı kanadı şeklinde Gram negatif bir bakteri

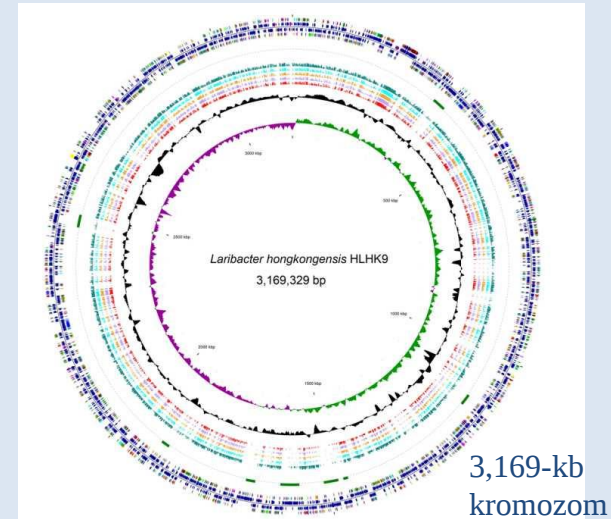
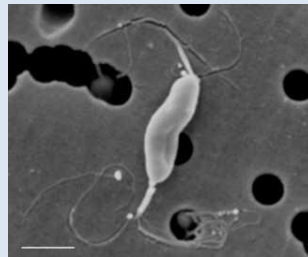
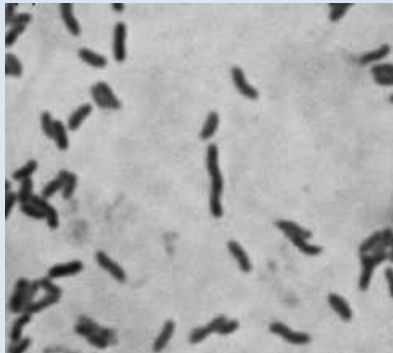
Sitokrom oksidaz

Katalaz

Arjinin dihidrolaz

Nitrat redüksiyonu

(+)



Woo PC, Lau SK, Tse H, Teng JL, et al.
[PLoS Genet 2009; 5\(3\):e1000416.](#)

Woo PCY, et al. [Lancet 2004; 363: 1941–47.](#)

Woo PCY, et al. [Curr Opin Infect Dis 2005; 18:413–19.](#)

Yeni Bakteriyel Etkenler

Laribacter honkongensis

- Selektif besiyeri : Sefoperazonlu MacConkey (CMA) agar'da laktoz negatif koloniler oluşturur
- Sıklığı henüz bilinmiyor !
- Kromozomal ampC beta-laktamaz (+) → *bla*_{LHK-5}



Ampisilin

1., 2., 3. kuşak sefalosporin

} Dirençli

Karbapenem

Amoksisilin klavulanat

Aminoglikozitler

Florokinolonlar

} Duyarlı

TEDAVİ

- Rehidratasyon tedavisi (hastaların çoğu)
- Florokinolon ve amoksisilin klavulanat (ciddi seyirli infeksiyon, bağışıklık yetmezliği)

Woo PCY, et al. Curr Opin Infect Dis 2005; 18:413–19.

Woo PCY, et al. Lancet 2004; 363: 1941–47.

Lau SK, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1957-64.

Yeni Bakteriyel Etkenler

- *Clostridium difficile* → Anaerop, nozokomiyal enterik patojen
- Asemptomatik taşıyıcılık → hafif seyirli ishal → ciddi seyirli psödomembranöz kolit

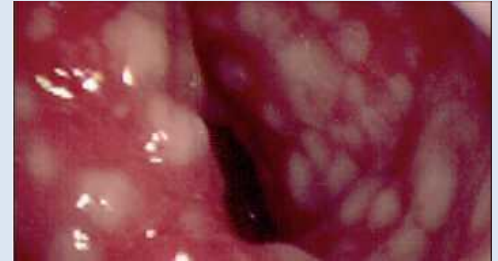


- İnfeksiyonları genellikle antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir (öz. anaeroplara etkili geniş spektrumlu antibiyotikler)

Klindamisin- Psödomembranöz kolit-1970'ler
Aminopenisilinler ve sefalosporinler
Florokinolonlar (yeni)



Normal kolon florası inhibisyonu - bariyer etkisini bozulması



Yeni Bakteriyel Etkenler

Clostridium difficile

Diğer major risk faktörleri

- Hospitalizasyon, ileri yaş (>65)

Bakımevleri ve hastanelerdeki düşükün hastalarda kolonizasyon >%70'e çıkabilmekte (2/3 asemptomatik)

- PPI
 - H2 antagonisti
 - Metotreksat
 - Gastrointestinal hastalık (inflamatuvar barsak hastalığı vb.)
- } kullanımı

Yeni Bakteriyel Etkenler

Clostridium difficile

Epidemiyoloji

- 2000-2001 yılından beri değişti

-K. Amerika'da insidens ↑

✓ tüm popülasyonda 5 kat arttı

✓ yaşlılarda 8 kat arttı

-Avrupa'da – İlk İngiltere 2003-2004

-Hollanda, Belçika 2005

-.....

insidens ↑

salgınlar



HOME > NEWS

Deaths from hospital superbug Clostridium Difficile quadruple

The number of deaths in Britain linked to the potentially deadly superbug Clostridium difficile has quadrupled in just five years, a report will warn next week.

Health Correspondent Laura Donnelly
Published: 12:46AM BST 18 May 2008

More than 6,000 people died in 2006 after becoming infected with the gut infection in hospitals across England and Wales - a more than four-fold rise compared with 2001 figures, the Office of National Statistics will say.

Meanwhile, the number of deaths linked to MRSA rose by more than one third, with the infection mentioned on almost 1,700 death certificates in 2006

Share | Facebook | Twitter | StumbleUpon

Email | Print

Text Size + -

News RSS

BBC Mobile

NewsSportWeatherTravelTVRadioMore

Search the BBC

NEWS

LIVE BBC NEWS AT TEN

Page last updated at 23:04 GMT, Monday, 20 July 2009 00:04 UK

E-mail this to a friend

Printable version

News Front Page

Africa

Americas

Asia-Pacific

Europe

Middle East

South Asia

UK

England

Northern Ireland

Scotland

Wales

UK Politics

Education

Magazine

Business

Health

Science & Environment

Technology

Entertainment

C. Diff inquiry appeals to public

Medical experts investigating a hospital infection outbreak linked to about 60 deaths have appealed for those affected by the bug to come forward.

Five hospitals in NI's Northern Trust area were hit by the spread of the Clostridium Difficile bug between June 2007 and August last year.

The patients who died all had C. Diff identified as a factor.

Earlier this year, Health Minister Michael McGimpsey announced a public inquiry into the outbreak.

The inquiry team, headed by Dame Deirdre Hine, former chief medical officer for Wales, began the first stage of its work on Tuesday.

Dame Deirdre said this involved documenting the experiences of

Sixty patients died from C. Diff in a 13-month period

SEE ALSO

Inquiry into C. Diff bug outbreak 14 Oct 08 | Northern Ireland

Family anger at C. diff 'secret' 19 Aug 08 | Foyle and West

More deaths linked to C. Diff bug 03 Apr 08 | Northern Ireland

RELATED INTERNET LINKS

C Diff Inquiry

The BBC is not responsible for the content of external internet sites

TOP NORTHERN IRELAND STORIES

Two in court over Twelfth riots

Major arrests promised over riots

Riot tactics defended by police

News feeds

News Front Page

Page last updated at 15:39 GMT, Thursday, 3 April 2008 16:39 UK

E-mail this to a friend

Printable version

More deaths linked to C. Diff bug

Three more deaths have been linked to the hospital bug Clostridium difficile in hospitals in the Northern Trust area.

There were 40 more cases of C. Diff reported in the Northern area in March.

In a statement, the Trust said it would take time to bring the ongoing outbreak under control.

There are nine hospitals in the Northern area and the outbreak mostly affects the Antrim Area and Causeway hospitals.

The Trust said they were beginning to see a downward trend, but

SEE ALSO

More C. difficile linked deaths 27 Feb 08 | Northern Ireland

Hospital bug linked to 77 deaths 08 Feb 08 | Northern Ireland

Q&A: Clostridium difficile 19 Oct 07 | Health

Quick guide: Hospital bugs 01 Nov 07 | Health

RELATED INTERNET LINKS

Northern Health and Social Care Trust

The BBC is not responsible for the content of internet sites

Africa

Americas

Asia-Pacific

Europe

Middle East

South Asia

UK

England

Northern Ireland

Scotland

Wales

UK Politics

Education

Magazine

Business

Health

CBC news

HomeWorldCanadaPoliticsHealthArts & EntertainmentTechnology & ScienceMoneyConsumer LifeDiverse

REPUBLIC | EMAIL | PRINT | Text Size: S M L XL | REPORT TYPO | SEND YOUR FEEDBACK | SHARE

Superbug linked to 2 B.C. hospital deaths

Last Updated: Thursday, April 8, 2010 | 7:12 AM ET

Comments 43

Recommend 34

CBC News

Two patients at Nanaimo Regional General Hospital have died after an outbreak of the C. difficile bacterium.

Thirteen other patients are also infected with the so-called superbug, according to the Vancouver Island Health Authority.

The authority said Wednesday that the two patients who died were elderly and had underlying medical conditions.

The latest death occurred Tuesday and is suspected to be due to the bacterium, while the other patient died April 1 from a confirmed C. difficile infection.

The bacterium causes flu-like symptoms and severe diarrhea.

Related

H1N1 measles

CBC News

Health H

Top Headlines

Fish oil pill

Daughters 123

Cold virus

Cancer fak

B.C. prison 40

People v

Yeni Bakteriyel Etkenler

Clostridium difficile

- Kanada (2003-2004) 4,000 nozokomiyal olgu bildirildi
- Ciddi seyirli infeksiyon insidensi arttı
(septik şok, toksik megakolon, intestinal perforasyon)
- Mortalite 3 kat arttı
Tanıdan sonra 30 gün içinde ölüm  %4.7 (1991-92)
%13.8 (2003)
- Metronidazolle tedavide başarısızlık-relaps arttı
- Düşük riskli olarak kabul edilen gruba yayıldı

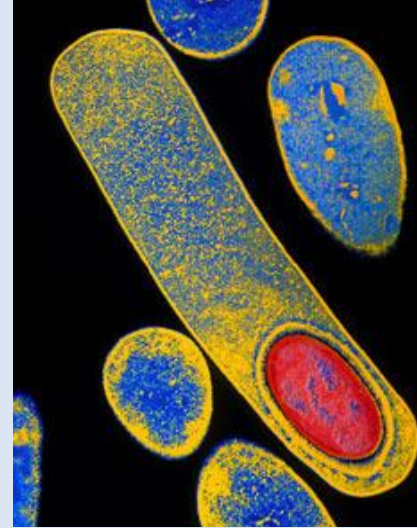


Table . Patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in the Estrie region of Quebec who died within 30 days after diagnosis or who had complicated CDAD, 1991–2003

Period	No. of patients with CDAD*	No. (%) <u>who died within 30 days after diagnosis</u>	Adjusted OR (95% CI)†	No. (%) who had complicated CDAD‡	Adjusted OR (95% CI)†
1991–1992	169	8 (4.7)	1.0	12 (7.1)	1.0
1993–1994	217	11 (5.1)	1.7 (0.5–5.3)	14 (6.5)	1.0 (0.4–2.7)
1995–1996	215	13 (6.0)	1.6 (0.5–5.0)	17 (7.9)	0.9 (0.3–2.2)
1997–1998	192	11 (5.7)	1.1 (0.4–3.7)	13 (6.8)	0.6 (0.3–1.7)
1999–2000	248	19 (7.7)	1.5 (0.5–4.6)	28 (11.3)	1.2 (0.5–2.9)
2001–2002	244	21 (8.6)	1.6 (0.5–4.7)	28 (11.5)	1.1 (0.5–2.5)
2003	390	54 (13.8)	3.0 (1.1–8.4)	71 (18.2)	2.2 (1.0–4.9)
<i>p</i> value		< 0.001§	< 0.001¶	< 0.001§	0.001¶

Yeni Bakteriyel Etkenler

Epidemik *Clostridium difficile* B1, NAP1/027

Değişen paternden sorumlu
hipervirulan epidemik suş



B1, NAP1/027



Yeni Bakteriyel Etkenler

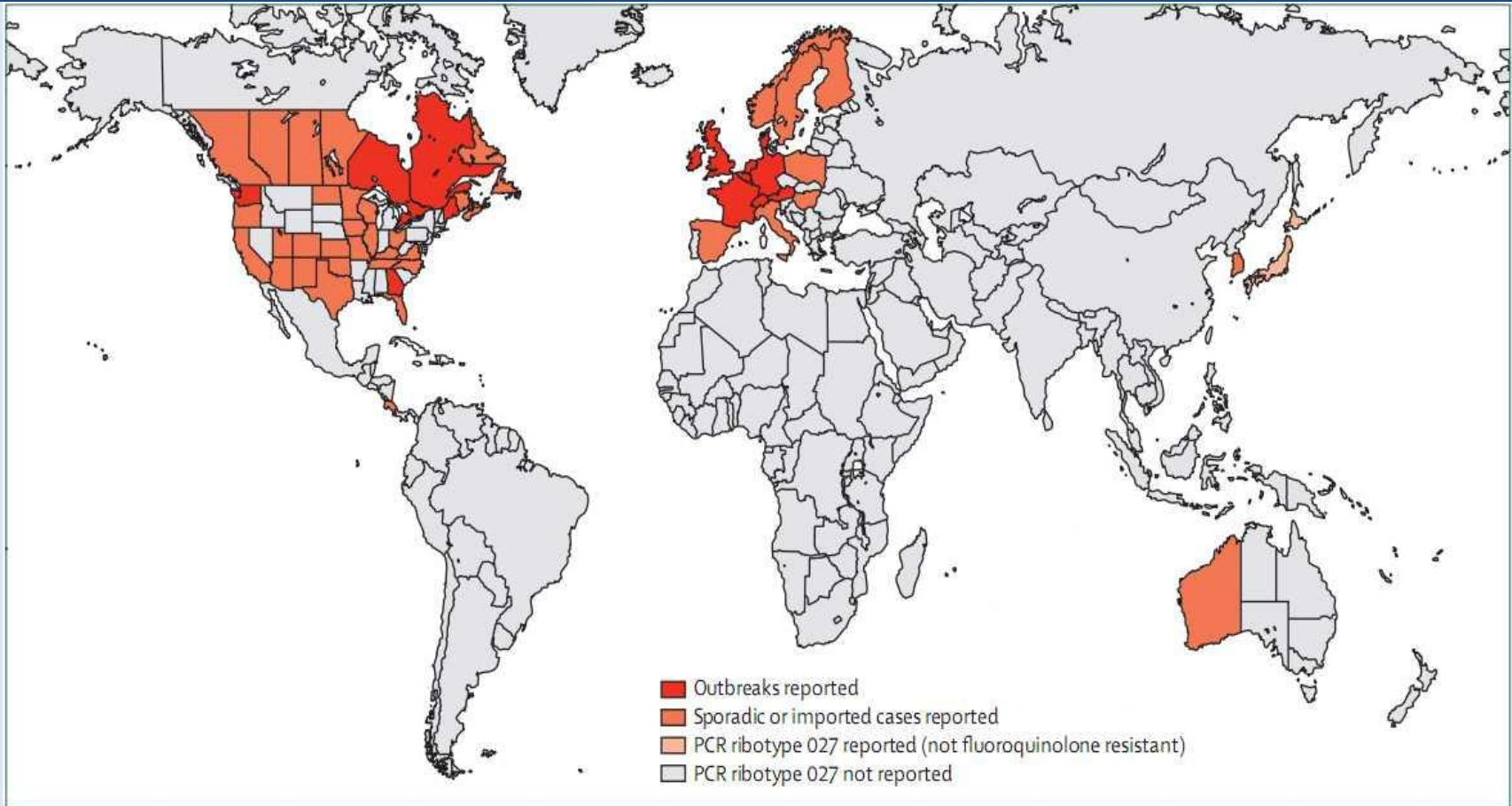
2001 öncesi BI/NAP1/027

- Sporadik

Bir çalışmada 2001 öncesi suşlarda 14/6000

- Ciddi seyirli hastalık veya salgın etkeni olarak bildirilmedi.

Clostridium difficile 027 bildirilen ülkeler



Hastanede Salgınlar

- ABD ve Kanada → 2001 ve 2003'den beri
- İngiltere, Hollanda, Belçika ve İrlanda → 2005'den beri
- Fransa, İsviçre, Lüksemburg → 2006'den beri
- Almanya → 2007'den beri
- Avusturya, Danimarka → 2008'den beri

Sporadik olgular

- Kosta Rika, Finlandiya, Macaristan, İtalya, Norveç, Polonya, İspanya, İsveç, Batı Avustralya, Güney Kore ve Hong Kong

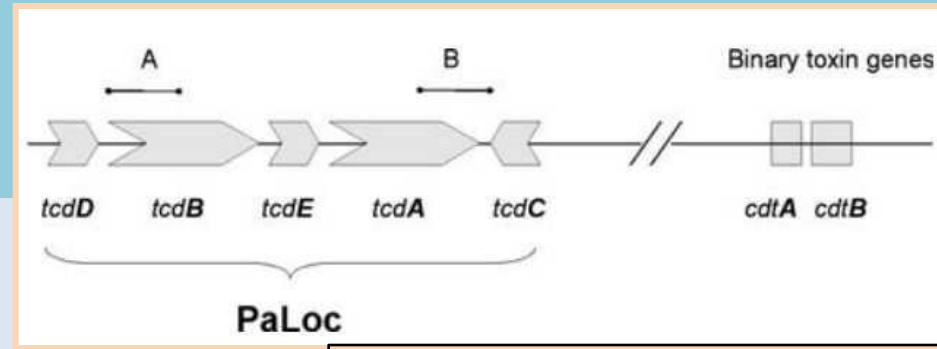
Yeni Bakteriyel Etkenler

Epidemik *Clostridium difficile* B1, NAP1/027

- Toksinotip III
- REA / BI grubu
- PFGE / NAP1 tipi (North American pulsotype 1)
- PCR ribotiplendirme / 027 ribotip



Clostridium difficile



- 2 protein toksini var:

toksin A (enterotoksin) A+B

toksin B (sitotoksin) B

- Toksini olmayanlar patojenik değil
- %5-6 suş binary (ikili) toksin (CDT) oluşturur

- *tcdC* geni – negatif regülatör

- PaLoc sekansındaki varyasyonlar toksinotiplendirme ile saptanabilir : 22 toksinotip varyantı var (I-XXII) / referans toksinotip 0

Toksin A ve B'yi kodlayan genler **PaLoc** (patojenite lokusu)'da kodlanır

Yeni Bakteriyel Etkenler

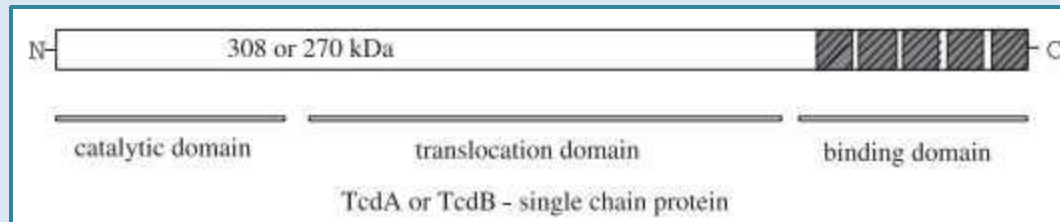
Epidemik O27 suşunu hipervirulan yapan nedir ?

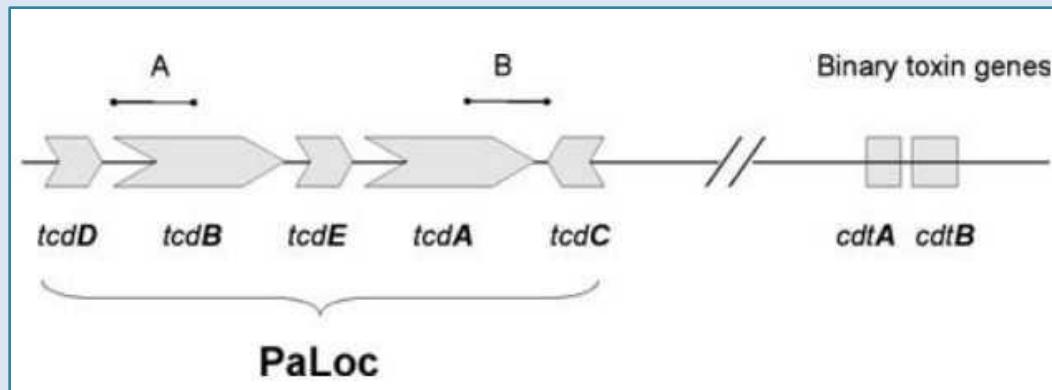
- Yüksek düzeyde toksin üretimi (Hiperprodüksiyon)

Toksinotip 0'a göre TcdA (16 kat ↑)

TcdB (23 kat ↑)

- Toksinler hem logaritmik hem de durma döneminde oluşturulur
- tcdA ve tcdB 'de farklılık → tcdB 'de sekans heterojenitesi (3' ucunda farklılık) - bağlanma kapasitesi farkı

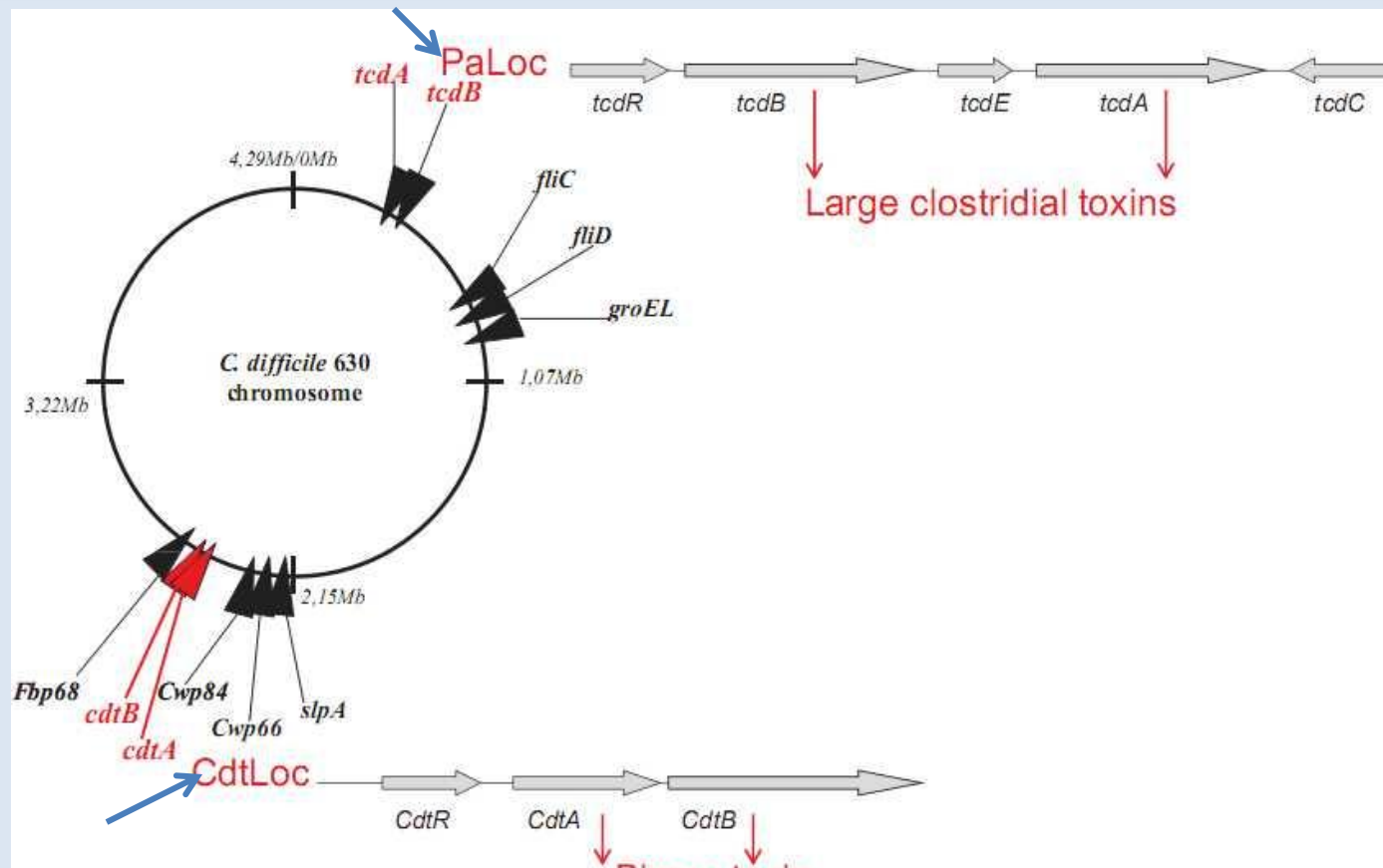




- *tcdC'* de mutasyon - (negatif regülatör)
18 bp. delesyon
117. pozisyonda nokta mutasyonu (delesyon)
sonuç → inaktif TcdC proteini / toksin üretiminin artışı
- Binary toxin (CDT) → NAP1/027 virulansında rolü?
 - O27 dışında da CDT + olabilmekte
 - Tüm O27 suşları binary toxin (CDT) +

Yeni Bakteriyel Etkenler

Epidemik *Clostridium difficile* B1, NAP1/027



C. difficile kromozomu – Virulans Lokusları

Yeni Bakteriyel Etkenler

Epidemik *Clostridium difficile* B1, NAP1/027

Characteristics of three well-characterized *Clostridium difficile* strains from the early 1980s through 2006.

Characteristics	Strain designation		
	J (Ribotype 001)	Toxin A negative/B positive	BI/NAP (Ribotype 027)
Years most prevalent	1980s–1990s	Late 1990s–present	2001–present
Multicenter outbreaks	Yes	Probable	Yes
Toxin genotype	A+B+	A–B+	A+B+, CDT+, <i>tcdC</i> deletion
Antibiotic resistance			
Erythromycin (ermB+)	>95%	+ ^b	0%–80%
<u>Fluoroquinolone</u>	ND	+ ^b	<u>>95%</u>
Incidence (per 1,000 admissions)	0–30	ND ^c	3–74
Mortality	1%–3%	14%–66%	1%–53% ^d
Severe disease ^a	3%	20%–29%	11%–25%
Recurrence rate	5%–50%	13%–36%	20%–58% ^e

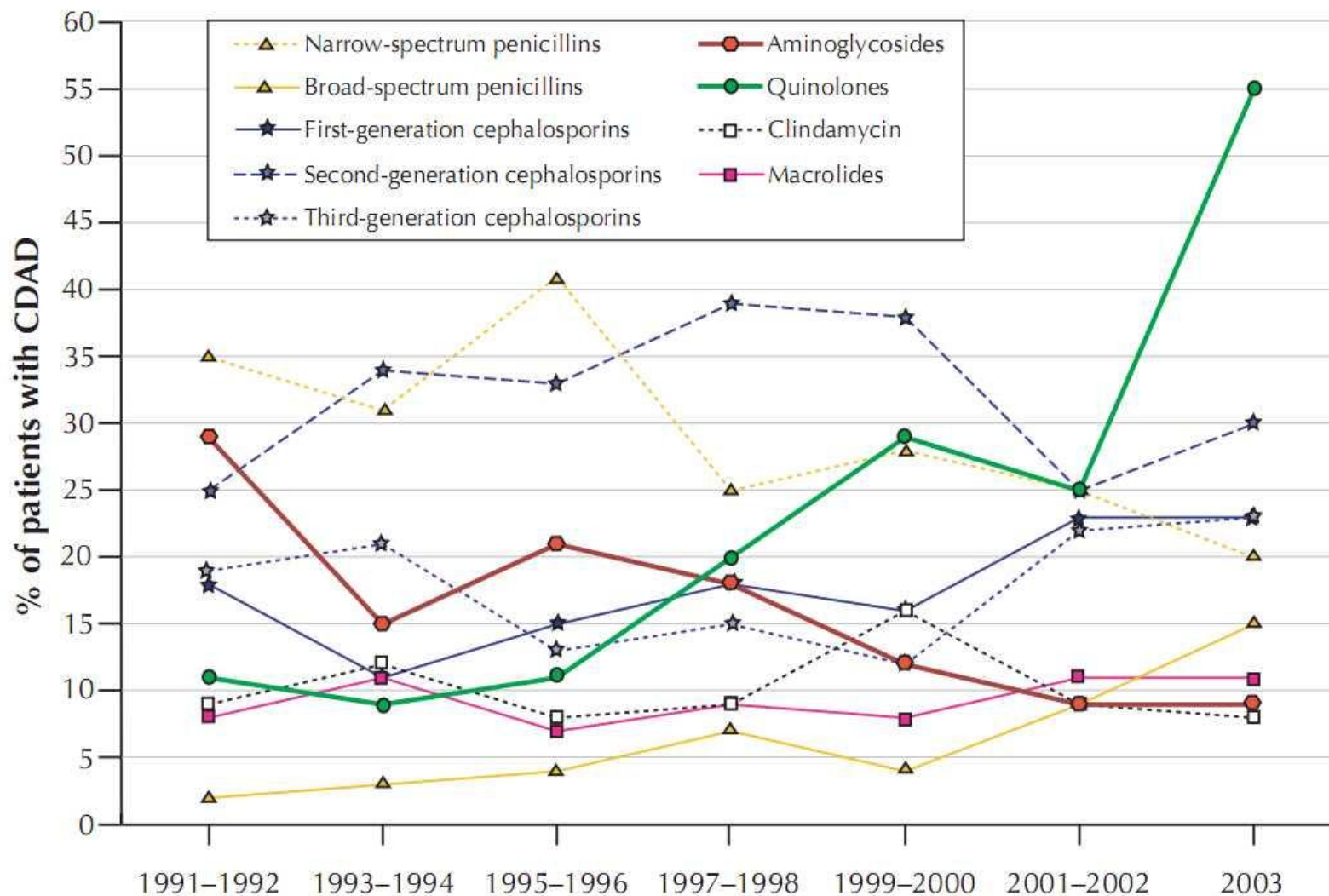


Fig. 2: Proportions of patients with CDAD by class of antibiotic received in the 2 months preceding the diagnosis of CDAD, 1991-2003.

Yeni Bakteriyel Etkenler

- 2005 yılından beri diğer bir *C. difficile* suşu (**ribotip O78**) ortaya çıkmıştır.
- Çok virulan olan bu suş daha çok genç yaştakileri etkilemekte ve hastane dışında gelişen infeksiyonlarla ilişkili bulunmaktadır.
- Bu bakterinin bir süre önce kıyma örneklerinden izole edilmesi toplumdan kazanılmış infeksiyonların bulaşmasında besinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Antibiyotiklere Direnç Kazanan Enteropatojen Bakteriler

- Çoğul direnç → dünyada yaygın
- Besin kaynaklarını tehdit eden patojenler için daha ciddi düzeyde

(*Campylobacter* ve *Salmonella*)

- 1990'larda → Çoğul dirençli ***S. Typhimurium* suşu (DT 104)**
(Avrupa ve Amerika)

ampisilin

kloramfenikol

streptomisin

sulfonamidler

tetrasiklin

>%90 **R**

ACSSuT

(%30'u trimetoprim ve siprofloksasine **R**)

Antibiyotiklere Direnç Kazanan Enteropatojen Bakteriler

Amerikan Ulusal Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemi (NARMS)

S. Typhimurium (2008)

~%30 → en az 3 antibiyotiğe dirençli

%23 → 5 antibiyotiğe dirençli (ACSSuT)

S. Newport (2000'li yılların başında sorun olmaya başladı)

%11.5 → en az 7 antibiyotiğe dirençli (ACSSuTAuCf)

(ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sulfonamid, tetrasiklin, amoksisilin-klavulanik asit, ceftiofur)

Antibiyotiklere Direnç Kazanan Enteropatojen Bakteriler

Salmonella

Çoğul dirençli suşların ortaya çıkışında antibiyotiklerin hayvancılık alanı ve gıda endüstrisinde kullanılmasının önemi büyük !



Antibiyotiklere Direnç Kazanan Enteropatojen Bakteriler



Campylobacter

Kinolon grubu antibiyotiklerin özellikle
kümes hayvanları yetiştiriciliğinde
kullanılmaya başlaması



Florokinolonlara dirençli *Campylobacter*
(kimi bölgelerde ↑ R)

Antibiyotiklere Direnç Kazanan Enteropatojen Bakteriler

İspanya ve Tayland

- Kinolon → R %80
- Eritromisin R → bugün için yüksek değil
(kimi ülkelerde yavaş yavaş artıyor)

Makrolidlere dirençli *Campylobacter* suşları çoğunlukla florokinolon ve diğer grup antimikrobiyallere de dirençli !!

Türkiye'de Durum Nedir?

**Bakteriyel İshallerin Etiyolojisinde
İzlenen Değişiklikler**



Türkiye - İshal

Sağlık

5.21 0-6 yaş grubundaki çocukların son 6 ay içinde geçirdiği hastalıkların cinsiyet ve yerleşim yerine göre dağılımı, 2008

Percentage of children in 0-6 age group who were exposed to diseases/accidents in the past 6 months by sex and residence, 2008

(%)

Hastalık/Kaza türü Diseases/Accidents	Türkiye - Turkey			Kent - Urban			Kır - Rural		
	Toplam Total	Erkek Males	Kadın Females	Toplam Total	Erkek Males	Kadın Females	Toplam Total	Erkek Males	Kadın Females
Üst solunum yolu enfeksiyonu (tonsilit, orta kulak iltihabı, farenjit) Upper respiratory tract infection (tonsillitis, middle ear infections, pharyngitis)	38.7	41.1	36.3	39.4	40.9	37.9	37.4	41.6	32.6
İshal - Diarrhea	26.0	27.7	24.3	24.9	26.1	23.6	28.5	30.8	25.9
Kansızlık - Anemia	11.3	12.2	10.3	10.8	11.9	9.7	12.3	12.9	11.6
Ağız ve diş sağlığı sorunları Oral and dental health problems	9.0	10.6	7.4	8.7	10.5	7.0	9.7	11.0	8.2
Bulaşıcı hastalıklar (kızamık, suçiçeği, kabakulak vb.) Communicable diseases (measles, varicella, mumps etc.)	9.1	9.8	8.4	9.1	9.0	9.1	9.2	11.4	6.8
Alt solunum yolu enfeksiyonu (zatürre) Lower respiratory tract infection (pneumonia)	7.5	7.2	7.8	7.7	7.2	8.2	7.2	7.4	6.9
İdrar yolu enfeksiyonu - Urinary tract infection	6.4	5.9	7.0	6.7	5.6	7.9	5.7	6.4	4.9
Ev kazası - Home accident	5.8	5.7	5.9	6.5	6.5	6.5	4.4	4.2	4.5
D vitamini eksikliğine bağlı kemik bozuklukları (raşitizm) - Bone deformities caused by vitamin D lack (rickets)	4.8	4.6	5.0	4.8	4.4	5.2	4.8	4.9	4.6
Cilt hastalıkları - Skin diseases	4.1	4.0	4.1	4.1	3.8	4.4	4.0	4.4	3.6

Türkiye'de Bakteriyel İshallerin Etiyolojisinde İzlenen Değişiklikler

- *Salmonella* spp. (%2-11)
- *Shigella* spp. (%2-9)

1990'lı yılların 2. yarısı



<i>S. Typhimurium</i>	→	<i>S. Enteritidis</i>
<i>S. flexneri</i>	→	<i>S. sonnei</i>

Kimi bölgelerde *S. Typhimurium*, *S. dysenteriae* hakim

Yersinia enterocolitica,

Shiga toksin oluşturan *E. coli*,

Diğer barsak patojeni *E. coli* patotipleri

} önemi !

UEPLA (Kasım 2007- Aralık 2009)

Salmonella spp. (n: 985)

Nalidksik asit	% 12.5
Ampisilin	% 8.3
Tetrasiklin	% 7.4

Shigella spp. (n: 400)

Streptomisin	% 74.8
Kotrimoksazol	% 42.5
Tetrasiklin	% 42.5
Ampisilin	% 27

1992-2002 çeşitli çalışmalar (Türkiye)

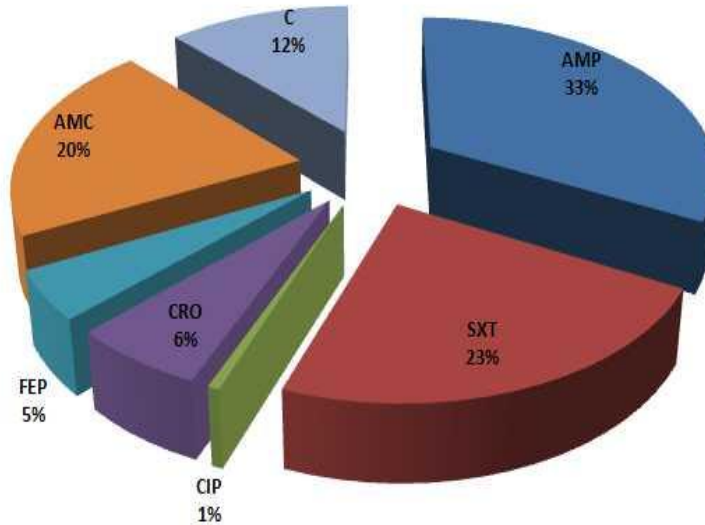
Salmonella spp.

- GSBL % 0.8-4.8

Shigella spp.

- GSBL % 0-0.8

Direnç
3 yıllık ortalama



Çoklu Direnç

% 12.6 (2009)

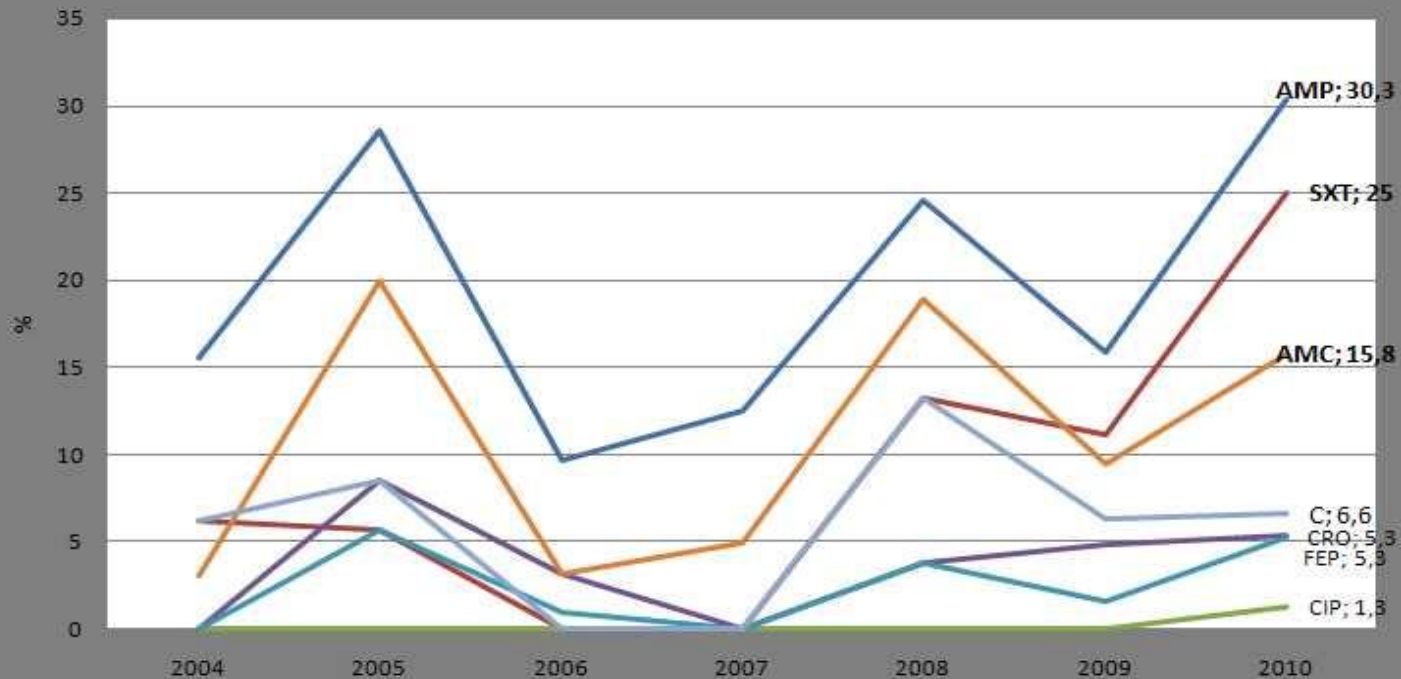
% 22.3 (2010)

2010

AMP/SXT % 6.6

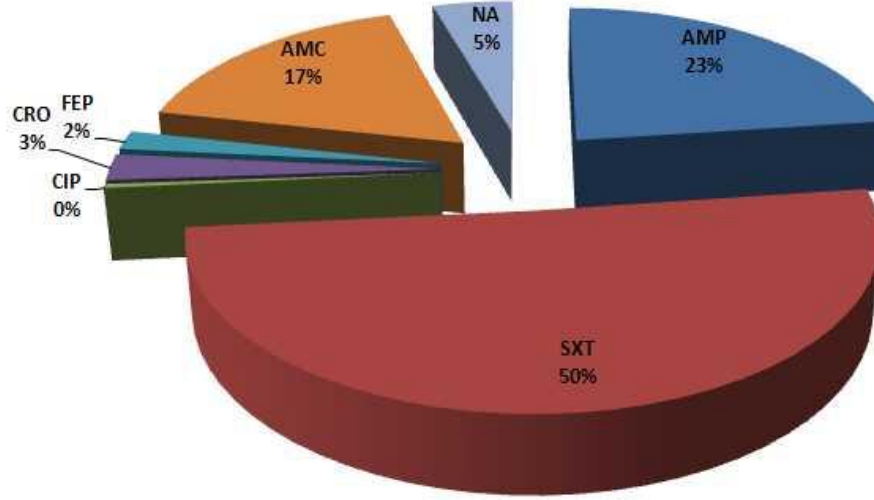
AMP/AMC/SXT % 5.2

Salmonella spp. Direnç (İTF 2004-2010)



Shigella spp. Direnç (İTF 2008-2010)

Direnç
3 yıllık ortalama



Çoklu Direnç

2009-2010 % 50

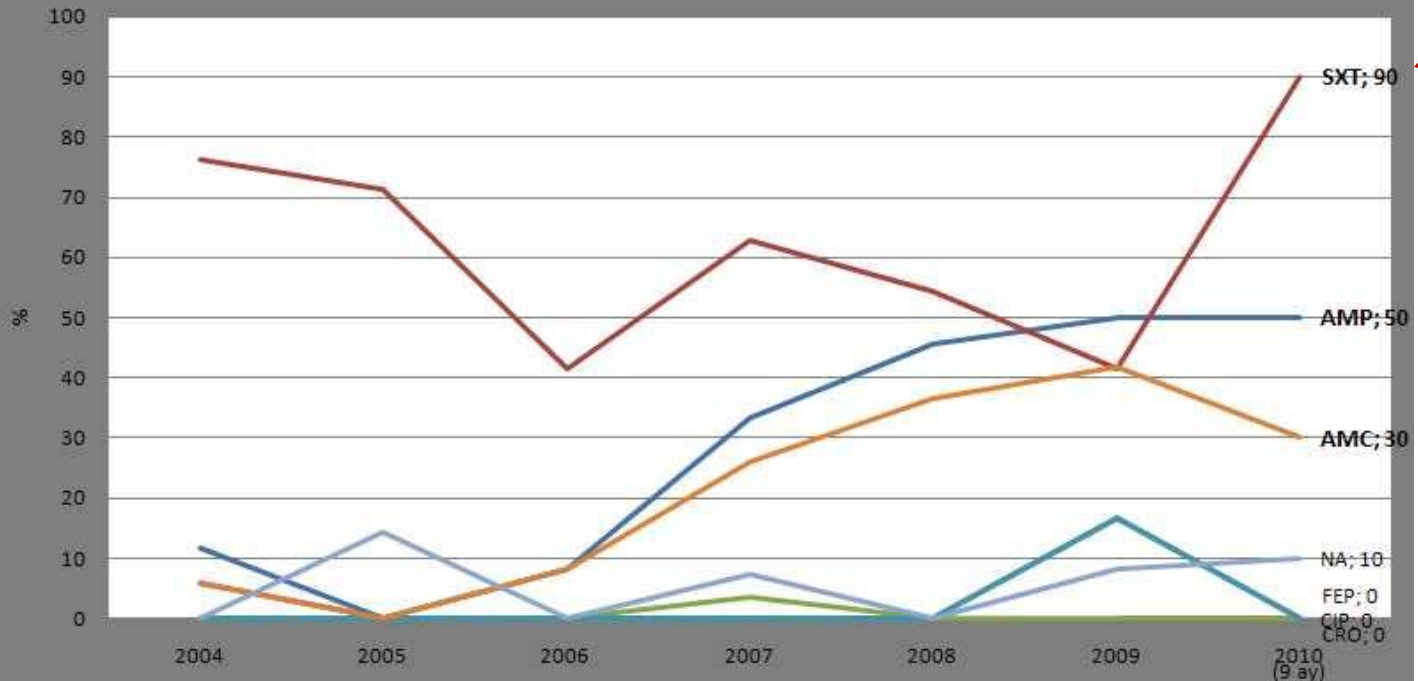
2010

AMP/AMC/SXT % 30

AMP/SXT % 10

AMP/NAL % 10

Shigella spp. Direnç (İTF 2004-2010)



Türkiye'de Bakteriyel İshallerin Etiyolojisinde İzlenen Değişiklikler

Kolera

- *V. cholerae* biyotip El-Tor ile gelişen 7. pandemi Türkiye'ye 1970'de ulaştı
- İstanbul Sağmalcılar'da su ile gelişen salgın şeklinde patlak verdi
- 1986, 1988, 1992 ve 1994 yıllarında da salgınlar görüldü
- 1994'de sadece Ankara'da olgu sayısı binlerin üzerinde oldu

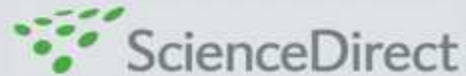
Ülkemizde kolera hastalığının sıklığı - varlığı ???

Türkiye'de Bakteriyel İshallerin Etiyolojisinde İzlenen Değişiklikler

Travel Medicine and Infectious Disease (2007) 5, 236–238



Available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/tmid



Cholera among Belgian travellers in Turkey in 2005

Koen De Schrijver^{a,*}, Hilde Boeckx^a, Geert Top^a, An Mertens^b, Patrick De Mol^c

^aHealth Inspectorate, Department of Epidemiology and Social Medicine, Ministry of the Flemish Community, University of Antwerp, Copernicuslaan 1 2018 Antwerp, Belgium

^bDepartment of Microbiology, Middelheim Hospital, ZNA, Antwerp, Belgium

^cReference Laboratory of Cholera in Belgium, Centre Médical Hospitalier, Service de Microbiologie, University of Liège, Belgium

V. cholerae O1, biyotip El Tor, serotip Inaba

Türkiye'de Bakteriyel İshallerin Etiyolojisinde İzlenen Değişiklikler

Campylobacter spp.

İzolasyon (1986-2002) %1-13

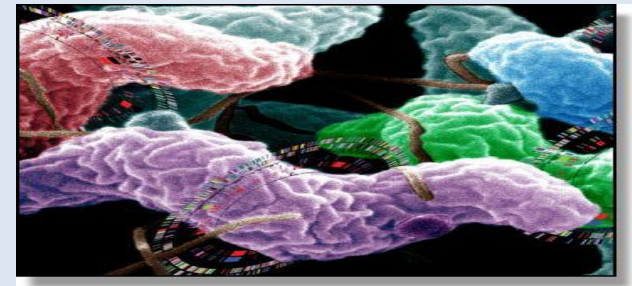
Çoğu rutin değil

Belli bir dönem

Yöntemler farklı

Sonuçlar farklı

(etken üretilmedi !, ilk sıralarda!)



Campylobacter spp.

Kayseri (Mart-Ağustos 2010)

- İzolasyon: % 6.5

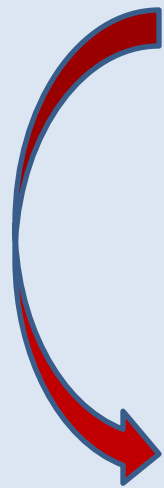
Direnç

Eritromisin % 5.4

Siprofloksasin % 80.4

Dikkat Campylobacter Var !

İstanbul Tıp Fakültesi

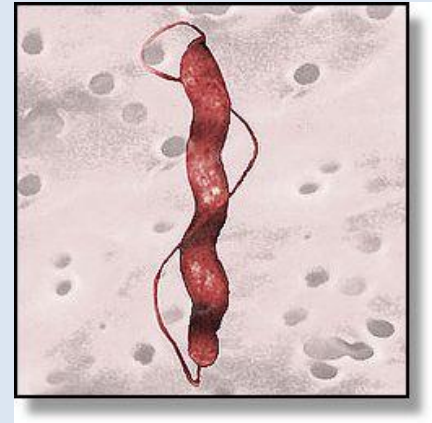


%1,2 (2000-2004)

%1.8 (2005-2007)

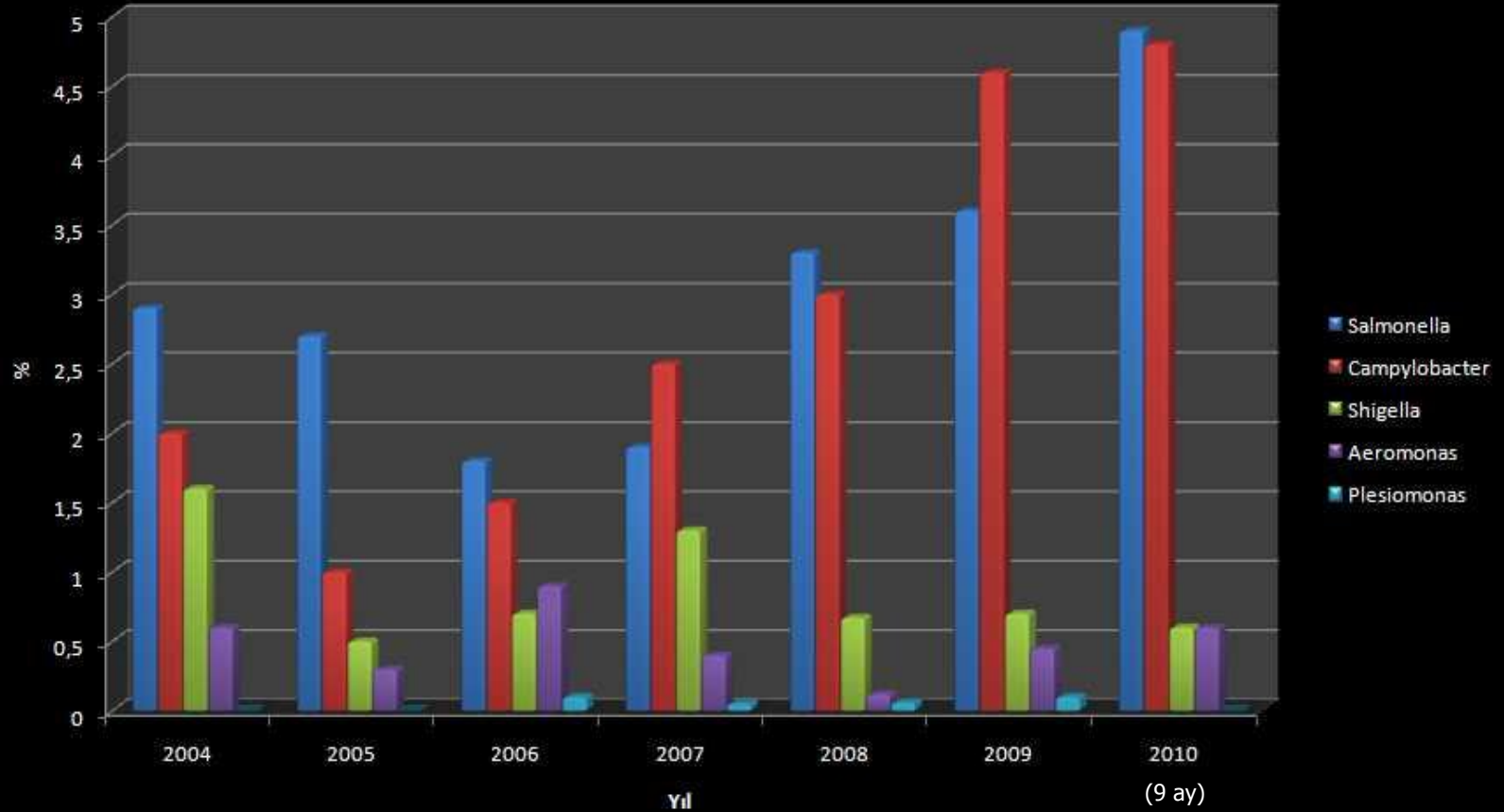
%2.5 (2007)

%4.6 (2009)

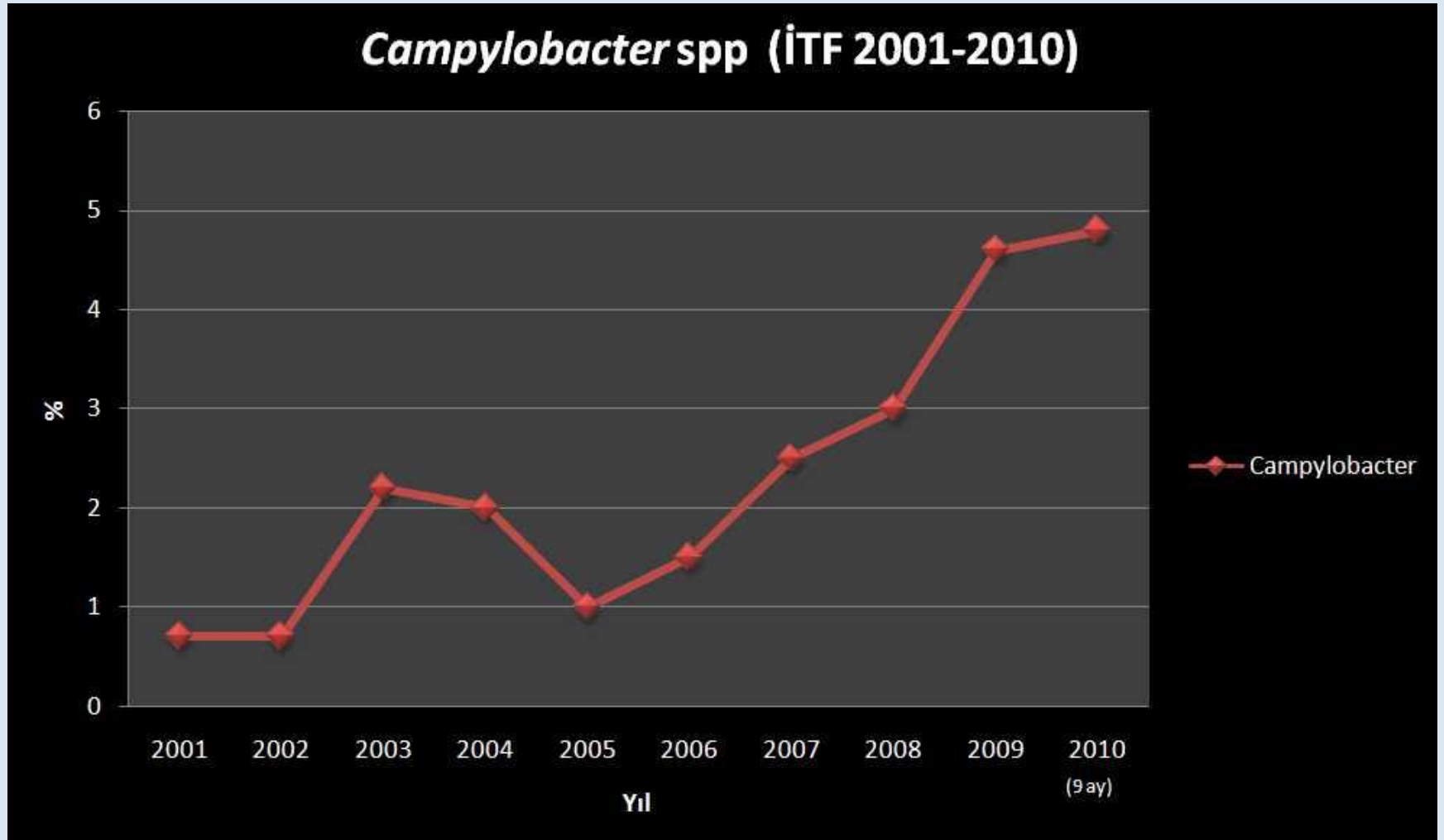


Dikkat Campylobacter Var !

Yıllara Göre İzole Edilen Enterik Patojen Bakteriler (İTF)



Dikkat Campylobacter Var !

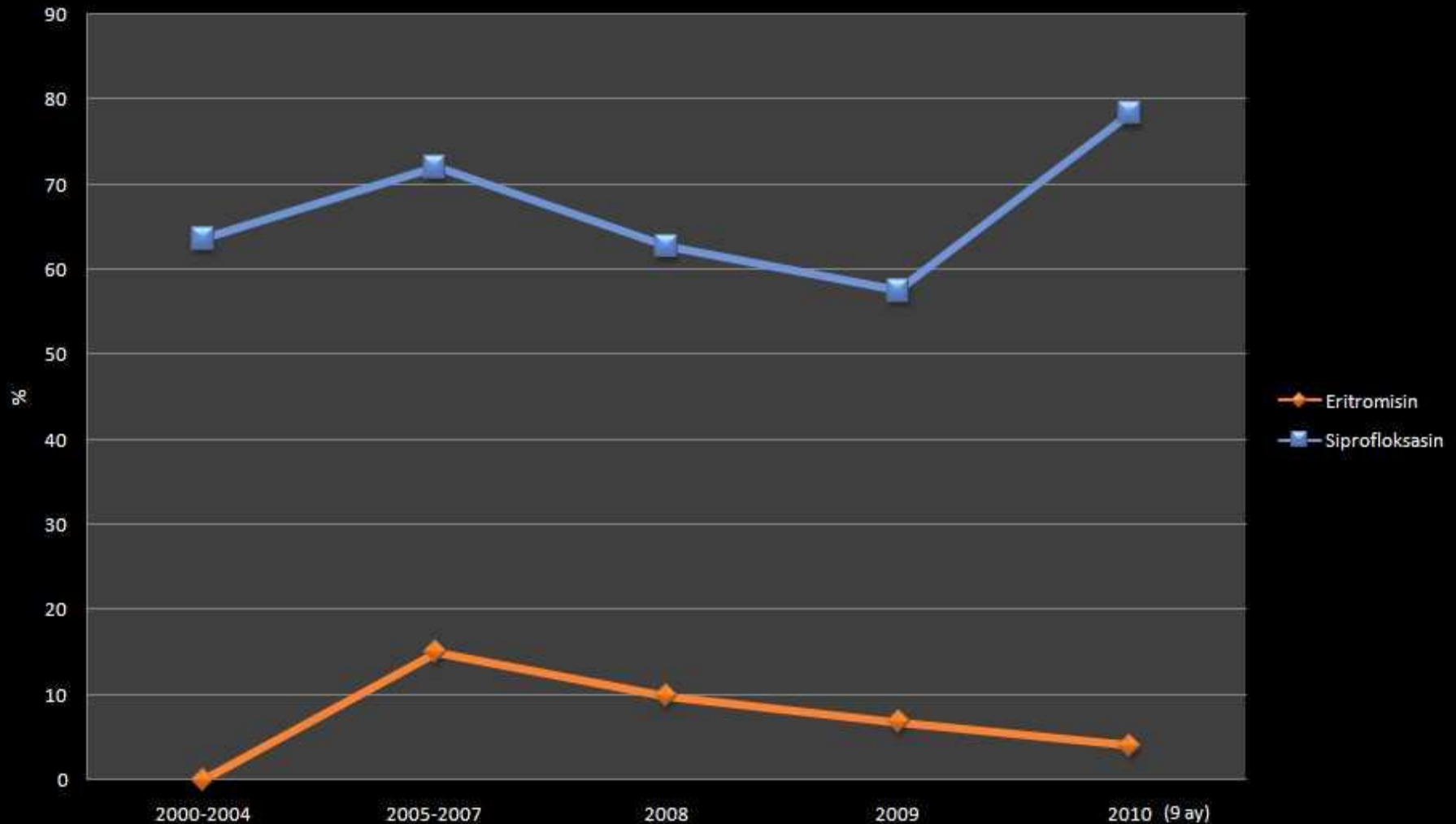


Siprofloksasin direnci

2010 (ilk 9 ay): %78.4



Campylobacter spp. (İTF 2000-2010)



Sonuç; İshale neden olan enteropatojenlerin spektrumu zaman içerisinde değişebilir

- ✓ Bilinen etken / Bir bölgede ortaya çıkabilir
- ✓ Bilinen etken / Yeni hastalık
- ✓ Hiç bilinmeyen yeni bir etken tanımlanabilir

□ Uluslararası seyahatin ve ticaretin artması

□ İklim değişikliği

Sonuç; Özellikle tedavi ve ayrıca aşılama çalışmaları açısından ishalin etiyolojisinin yıllar içinde takip edilmesi önemlidir !

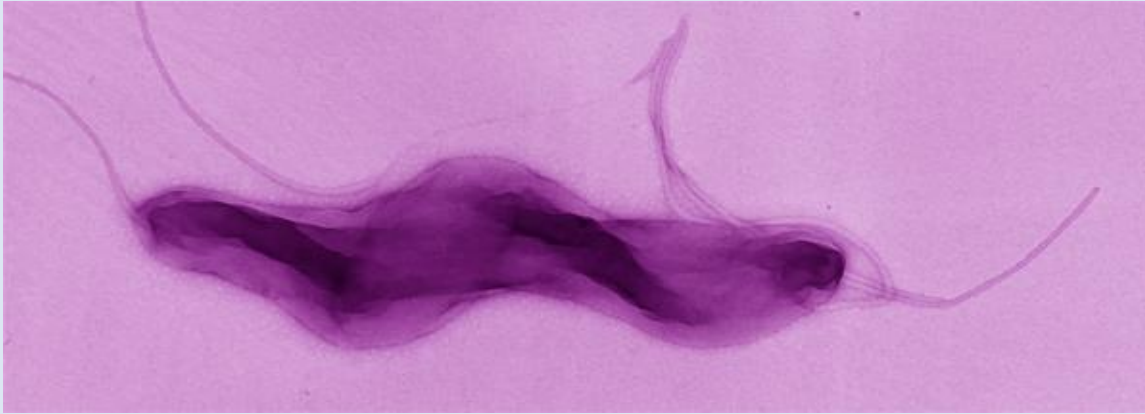
□ İnsandan gelişimi

□ Beslenme alışkanlıklarının değişmesi

□ Tanı tekniklerinin gelişmesi

Sonuç; Dikkat Campylobacter Var !

Ülkemizde enteropatojen bakteriler arasında son yıllarda önem kazandığı görölen *Campylobacter* ishalleri hastaların dışkılarında rutin olarak araştırılmalıdır !



25 EKİM 2010 15:44
Fotoğraf; Teoman Sariaslan



25 EKİM 2010 16:30

Fotoğraf; Teoman Sariaslan

İstanbul Üniversitesi
Rektörlük Binası

Kapalı Çarşı

Teşekkür ederim
ongenb@gmail.com