



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI

KLİNİK *ESCHERİCHİA COLİ* İZOLATLARINDA YÜKSEK RİSKLİ ST131 KLONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nur Kına

İSTANBUL/2019





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI

KLİNİK *ESCHERİCHİA COLİ* İZOLATLARINDA YÜKSEK RİSKLİ ST131 KLONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nur Kına

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve kıymetli bilgi birikimiyle bana ışık tutan, tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi'ye, eğitim sürecim boyunca, bilgi ve tecrübelerini aktararak yetişmemde emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. Banu Bayraktar'a, tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemen Dr. Ahsen Öncül'e, uzmanlık eğitimi süresince yapmış oldukları katkılarından dolayı Uzm. Dr. Emin Bulut'a, Uzm. Dr. Ayşe Barış'a, Uzm. Dr. Süleyman Pelit'e, Uzm. Dr. Murat Öcal'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvarımızın tüm teknisyenlerine, personellerine ve sekreterine, hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini hissettiğim, her zaman yanımda olan tüm aileme, çalışmalarım sırasında hep yanımda olan sevgili eşim Adnan Kına'ya çok teşekkür ederim.

Nur KINA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

SİMGELER VE KISALTMALAR iv

TABLOLAR v

ŞEKİLLER vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

GİRİŞ ve AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

ESCHERİCHİA COLİ 3

E. coli'lerde Antimikrobiyal Direnç 4

E. COLİ ST131 7

Epidemiyoloji 7

Filogenetik grup ve serotip 9

ST131 ve Plazmid İlişkisi 12

ST131 ve Karbapenemazlar 12

Uluslararası Çoklu İlaç Dirençli Yüksek Riskli Klon olarak ST131 13

E. coli ST131 Tespiti için Yöntemler 17

Toplum Kaynaklı ve Hastane kaynaklı Enfeksiyonlar 19

GEREÇ VE YÖNTEM 22

Bakteriyel İzolatlar 22

Bakteri Tanımlaması ve Duyarlılık Testleri 22

MALDI -TOF MS ile ST131 Varlığının Araştırılması 23

Hastalarla İlgili Bilgilerin Toplanması 24
İstatistiksel Analiz……..... 25
BULGULAR 26
İzolat Özellikleri……..... 26
MALDI -TOF MS ile ST131 Tanımlanması 29
Antibakteriyel Duyalılık Test Sonuçları 31
E. coli ST131 ve ST131 dışı İzolatlarda Antimikrobiyal Direnç 31
ST131 Klonunun Risk Faktörleri İle İlişkisi 35
Toplum ve Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlarda ST131 Klonu 36
TARTIŞMA 40
SONUÇLAR 47
KAYNAKLAR 48
ÖZGEÇMİŞ 62
EKLER 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB: Avrupa Birliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CTX-M : Cefotaximase—Munich

DNA*:* Deoksiribonükleik asit

E. coli*: Escherichia coli*

EUCAST: "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing"

GSBL : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Inc: "incompatibility"

KPC: *K. pneumoniae* Karbapenemaz

MALDI-TOF MS: "Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry "

MLST: "multi-lokus" sekans tiplendirme

NDM: New Delhi Metallo beta-laktamaz

PFGE: "Pulsed Field Gel Electrophoresis"

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

ST: Sekans tip

UAMDSS: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi

VF: Virulans faktörü

TABLOLAR

Tablo 1. ST131 ile ST131 dışı izolatlarda antimikrobiyal direnç 32
Tablo 2. Çalışmaya alınan izolatlardaki GSBL ve ST131 dağılımı 34
Tablo 3. ST131 varlığı için değerlendirilen olası risk faktörleri 35

ŞEKİLLER

Şekil 1. *E. coli*'de CTX-M enzimlerinin filogenetik dağılımı 6
Şekil 2. *E. coli* ST131'in H30 alt klonlarının ve diğer alt klonlarının popülasyon yapısı 10
Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı 27
Şekil 4. Çalışmaya alınan *E. coli* izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı 27
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların polikliniklere göre dağılımı 28
Şekil 6. Çalışmaya alınan hastaların servislere göre dağılımı 28
Şekil 7. MALDI-TOF MS ile ST131 ve ST131 dışı izolatlara ait özgül pikler 30
Şekil 8. İzolatların enfeksiyon kaynağına göre dağılımı 36
Şekil 9. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda ST131 sayı ve oranları 37
Şekil 10. Toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda ST131 sayıları ve oranları 37
Şekil 11. ST131 izolatlarının enfeksiyon kaynağına göre dağılımı 38
Şekil 12. ST131 dışı izolatların enfeksiyon kaynağına göre dağılımı 39

KLİNİK *ESCHERİCHİA COLİ* İZOLATLARINDA YÜKSEK RİSKLİ ST131 KLONUNUN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: *Escherichia coli* ST131, CTX-M beta-laktamaz üretimi ve florokinolon direnci ile ilişkili yüksek riskli bir klondur. Türkiye'de *E. coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve siprofloksasin direnci oldukça yüksek olup ST131 klonuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda, klinik *E. coli* izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun oranını belirlemeyi, ST131 klonuna ait olan ve olmayan izolatlarda antibakteriyel direnç oranlarını karşılaştırmayı ve bu klonun toplum kaynaklı ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardaki oranlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran-Eylül tarihleri 2018 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden elde edilen toplam 700 *E. coli* izolatı dahil edildi. Bakteri tanımlaması ve ST131 klonunun tespiti MALDI-TOF MS (Bruker, Daltonics, Almanya) ile yapıldı. Duyarlılık testleri Phoenix otomatize sistemiyle (Becton Dickinson, ABD) EUCAST kriterlerine göre gerçekleştirildi. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar Friedman kriterlerine göre tanımlandı.

Bulgular: 700 *E. coli* izolatının 240'ı (%34.3) ST131 klonu olarak tanımlandı. İzolatların 224'ünün (%32) GSBL ürettiği belirlendi. ST131 oranları, GSBL üreten izolatlarda, GSBL üretmeyenlere göre yüksek bulundu (%47.3/%28.2) ($p<0,001$). ST131 izolatlarında, GSBL üretimi, siprofloksasin ve çeşitli antibakteriyellere direnç ST131 olmayan izolatlara göre yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$). İzolatların 296'sının (%42) toplum kaynaklı, 93'ü hastane kaynaklı olmak üzere 404'ünün (%58) sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardan elde edildiği belirlendi. Toplum kaynaklı enfeksiyon izolatlarının 103'ü (%34.7), sağlık bakımıyla

ilişkili enfeksiyon izolatlarının 137'si (%33.9) ST131 olarak tespit edildi. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardan elde edilen izolatlar arasında ST131 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.807).

Sonuç: Çalışmamızda, ST131 klonu klinik *E. coli* izolatları arasında yüksek oranda tespit edildi. GSBL üretimi ve çeşitli antimikrobiyallere direnç ile ilişkili bulunan bu klonun, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlarda toplum kaynaklı enfeksiyonlardakine benzer oranda tespit edilmesi dikkat çekicidir. Bu yüksek riskli klonun tespiti ve izlenmesi antimikrobiyal direncinin kontrolünde yeni stratejilerin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: *E. coli* ST131, MALDI-TOF MS, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon, toplum kaynaklı enfeksiyon, yüksek riskli klon

INVESTİGATİON OF HİGH-RİSK ST131 CLONE İN CLİNİCAL *ESCHERİCHİA COLİ* İSOLATES

ABSTRACT

Aim: *Escherichia coli* ST131 is a high-risk clone associated with CTX-M beta-lactamase production and resistance to fluoroquinolones. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and resistance to ciprofloxacin is high among *E. coli* isolates in Turkey, however, there are limited number of studies about ST131 clone. In this study, we aimed to determine the rates of high risk *E. coli* ST131 clone in clinical *E. coli* isolates, to compare the antibacterial resistance rates between ST131 and non-ST131 isolates and to determine the rates of this clone in community-acquired and healthcare-associated infections.

Materials and Methods: A total of 700 *E.coli* isolates obtained from clinical specimens sent to the Clinical Microbiology Laboratory of Sağlık Bilimleri University Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between June-September 2018 were included in the study. Bacterial identification and detection of *E. coli* ST131 clone was done by MALDI-TOF MS (Bruker, Daltonics, Germany). Susceptibility tests were done using BD-Phoenix automated system (Becton Dickinson, ABD) following EUCAST guidelines. Community and healthcare-associated infections were defined by Friedman criteria.

Results: Of the 700 isolates, 240 (34.3%) isolates were identified as ST131 clone. ESBL production was defined in 224 isolates (32%). The rates of ST131 clone among ESBL producing isolates were significantly higher than those among non-ESBL producing isolates (47.3%vs28%) (p<0,001). ESBL production, resistance to ciprofloxacin and various antibacterials was significantly higher among ST131 isolates than non-ST131 isolates (p<0.001). A total of 296 (42%) infections were defined as community-acquired while 404 (58%), including 93 hospital-acquired,

were defined as health-care associated. One hundred and three (34.7%) of the isolates from community-acquired infections and 137 (33.9%) of the isolates from health-care associated infections were determined as ST131 clone. The difference between the rates of ST131 clone among community and healthcare-associated infections was not statistically significant (p=0.807).

Conclusions: In this study, we demonstrate high rates of ST131 clone among clinical *E. coli* isolates. The association of ST131 clone, which is found to be connected to ESBL production and resistance to various antimicrobials, with health-care associated infections in comparable rates to community-acquired infections is attention-grabbing. The detection and surveillance of this high-risk clone is essential for developing strategies for the control of antimicrobial resistance.

Keywords: Community-acquired infection, *E. coli* ST131, healthcare-associated infection, high-risk clone, MALDI-TOF MS

GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada artış göstermekte olan antimikrobiyal direnç, halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Antimikrobiyal direnç gelişimi; tedavisi güç veya imkansız enfeksiyonlar, enfeksiyonların bulaşma riskinde artış, daha uzun hastanede kalma süreleri, sosyal ve ekonomik maliyetler ile artmış ölüm riski anlamına gelmektedir (1).

Dünyada yaygın olarak bulunan bazı klonlar, çok ilaca dirençli özellik göstermektedir. Çok ilaca dirençli bakteriler, integronlar, transpozonlar ve plazmidler gibi çok sayıda genetik eleman için konak görevi yapmaktadır. "Başarılı" bir bakteri kökeni vertikal ve horizontal direnç yayılımı için etkili bir araçtır. Moleküler epidemiyolojik yöntemlerle, bu "yüksek riskli" klonların toplumdaki/bir bölgedeki/hastanedeki varlığı ve yayılımının tespit edilmesi sürveyans çalışmaları için çok önemlidir (2).

"Multi-lokus" sekans tiplendirme (MLST), çalışmaları sonucunda, 2000'li yılların başından itibaren tüm dünyada yayılan, CTX-M-15 beta-laktamaz üretimi ve kinolon direnci ile ilişkili bulunan *Escherichia coli (E. coli)* sekans tip 131 *(*ST131) "başarılı" uluslararası bir klon olarak belirlenmiştir. Sürveyans için önemli bir hedef olan *E. coli* ST131 klonunun tespiti için MLST altın standart olmakla birlikte, pahalı ve zaman alıcı olan MLST dışında çeşitli yöntemler kullanılmıştır. *E. coli* ST131 sekans tipine özgü alellerin hedeflendiği polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışmaları ile çok daha kısa sürede, daha az maliyetle ve yüksek doğrulukla bu klonu tanımlamak mümkün olmuştur (3, 4). Yakın zamanda, yeni bir yöntem olarak Matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) kullanılarak, bakterinin tür düzeyinde tanımlanması esnasında ek maliyet gerektirmeden elde edilen spektrumlardaki piklerin değerlendirilmesi ile *E. coli* ST131 klonu hızlı ve kolay bir şekilde tespit edilebilmektedir.

E. coli ST131 prevalansı, coğrafi bölge ve popülasyonlara göre değişiklik göstermekle birlikte, klinik örneklerden izole edilen izolatların %12.5-%30'nun, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten izolatların yaklaşık yarısının, florokinolon dirençli izolatların ise yaklaşık %80'inin ST131 klonu olduğu bildirilmektedir (5). Bu klonun, ilk yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı bir klon olduğu belirlenmiş, ancak tüm dünyada yayılmasıyla birlikte hastane kaynaklı enfeksiyonlarda da bildirilmiştir (6-9). Türkiye'de *E. coli* izolatlarında, GSBL üretimi (%47.8) ve siprofloksasin direnci (%54.2) oldukça yüksek olmakla birlikte ST131 klonunun ülkemizdeki durumu ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır (10). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2015 yılında İstanbul bölgesi izolatlarından bir ilk çalışma olarak GSBL pozitif idrar *E. coli* izolatlarının %40'ının ST131 klonuna ait olduğu tespit edilmiştir (11). Ancak hastanemizde tüm klinik *E. coli* izolatlarının dahil edildiği bir çalışma yapılmamıştır.

Yüksek riskli, direnç ile ilişkili *E. coli* ST131 klonunun bölgemizde dolaşımına dair elde edilecek veriler, özellikle ampirik tedavilerin seçimi için klinik karar verme süreçlerinin yönlendirilmesi ve gerekli stratejik planlamanın yapılabilmesi ve bu yolla dirençli bakterilerin yayılımının önlenmesi ve enfeksiyon kontrolü açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden elde edilen *E. coli* izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun varlığı ve oranını, ST131 klonuna ait olan ve olmayan izolatlarda antibiyotik direnç oranlarını, bu klonun toplum kaynaklı ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardaki oranlarını belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ESCHERİCHİA COLİ

İnsan bağırsak florasının büyük bir bölümünü oluşturan *E. coli*, Enterobacterales ailesinin içinde en sık karşılaşılan patojendir (12).

Bu bakteriler, immün sistemi baskılanmış kişilerde ya da travma/cerrahi prosedürleri takiben diğer dokulara ya da organlara geçtiklerinde, enfeksiyona neden olabilir. Bununla birlikte *E. coli*, tipik olarak kontamine yiyecek ve su, insan teması, hayvanlarla temas ya da dışkı ile kontamine olmuş ortamlar yoluyla da enfeksiyona neden olabilir. Filogenetik analizler sonucu *E. coli*'lerde A, B1, B2, D olmak üzere dört grup belirlenmiştir (4). *E. coli'*nin neden olduğu enfeksiyonlar, intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılır (12). Ekstraintestinal izolatlar büyük oranda B2 olmak üzere daha az oranda D, intestinal izolatlar ise A ve B1 grubunda yer almaktadır (4). İntestinal enfeksiyonlara neden olan *E. coli* suşları 6 grupta toplanmıştır: enterotoksijen *E. coli (ETEC)*, enterohemorajik *E. coli (EHEC* enteroinvaziv *E. coli (EIEC)*, enteropatojenik *E. coli* (*EPEC)*, enteroagregatif *E. coli (EaggEC)*, diffüz adezif *E. coli* (*DAEC)'tir.* Ekstraintestinal patojenik *E. coli*, sıklıkla idrar yolu enfeksiyonuna neden olmakla birlikte, neonatal menenjit, nozokomiyal pnömoni, kolesistit, kolanjit, peritonit, selülit, osteomiyelit ve enfeksiyöz artrit gibi çok çeşitli başka enfeksiyonlara da yol açabilir (12). Ekstraintestinal patojenik *E. coli* suşları, üropatojenik *E. coli*, menenjit/sepsis ile ilişkili *E. coli* ve spesifik patotiplere sınıflandırılmamış suşlar olarak ayrılır (13).

Üropatojenik *E. coli* toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının %70-%95'inden ve tüm nozokomiyal enfeksiyon vakalarının %50'sinden sorumlu ajandır (13, 14). İdrar yolu enfeksiyonunun oluşabilmesi için bakterinin üriner sistem epitel hücrelerine tutunabilmesi ve kolonize olabilmesi çok önemlidir. Bu nedenle Üropatojenik *E. coli'l*er adhezyon ve kolonizasyonu sağlayan çeşitli virulans faktörleri geliştirmişlerdir (15). Bunlar; P fimbrialar, hemolizin, kapsül ve demir alımı sağlayan pek çok sistemden oluşmaktadır (12).

Menenjit/sepsis ile ilişkili *E. coli* suşları, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili neonatal menenjite neden olan en yaygın gram-negatif organizmalardır. Menenjit/sepsis ile ilişkili *E. coli* virulans faktörleri; K1 kapsül, S fimbria, invazyonda rol oynayan sitotoksik membran faktör I (*cnf-1*) ve *OmpA, Ibe* proteinleri, *As1A, Traj* gibi membran proteinleridir (13, 16, 17).

E. coli'lerde Antimikrobiyal Direnç

Tüm dünyada, uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşması, antimikrobiyal direncin her geçen gün artmasına sebep olmakta ve halk sağlığı açısından ciddi tehdit oluşturmaktadır.

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARSS-Net) 2016 Raporuna göre ise, invaziv *E.coli* izolatlarında florokinolon direnci %9.6 ile %47 arasında gözlenmekte olup Avrupa Birliği (AB) ortalaması %21 olarak, üçüncü kuşak sefalosporin direnci %4.2 ile %41.6 arasında gözlenmekte ve AB ortalaması %12.4 olarak, aminoglikozid direnci ise, AB ülkelerinde %3.6 ile %34.8 arasında olup AB ortalaması %10.4 olarak bildirilmiştir. Karbapenem direnci %0-1 arasında bildirilmiş ve AB ortalaması %0.1 olarak belirlenmiştir (10).

Ülkemizde *E. coli* antimikrobiyal direnç oranları, 2016 yılı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) verilerine göre, invaziv *E. coli* izolatlarında; üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson/sefotaksim direnci %51.1, seftazidim direnci ise %54.2 olarak saptanmıştır. Aminoglikozidlerden gentamisin direnci %29.3, amikasin direnci ise %8.7 olarak belirlenmiştir. Florokinolon grubundan siprofloksasin direnci %54.2, levofloksasin direnci %53.5 olarak saptanmıştır. Karbapenem grubundan imipenem, meropenem ve ertapenem dirençleri sırasıyla, %5.2, %3.1 ve %8.2 olarak belirlenmiştir (10).

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesi küreselleşmiş bir sorun olup özellikle tedavide sıklıkla kullanılan beta-laktam, aminoglikozid, kinolon, karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta, mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır. Antimikrobiyal direnç çeşitli mekanizmalar ile olabilmektedir. Beta laktam antimikrobiyallere direnç beta-laktamaz üretimi ile meydana gelmektedir (10). Kinolon grubu antibiyotiklere karşı

direnç, endojen "çoklu ilaç atım pompalarının" üretimi ile ya da ilacın hedefi olan bakteri enzimlerinde (DNA giraz ve DNA topoizomeraz IV) kromozomal mutasyonlar, çoklu ilaç atım pompalarının aşırı üretimini aktive eden mutasyonlar, ilaca geçirgenlik azalması veya plazmid aktarımlı olarak gerçekleşmektedir (18). Aminoglikozidlere karşı direnç ise ribozomal subunitenin modifikasyonu ve/veya aminoglikozid molekülünün enzimatik nötralizasyonu yolu ile oluşmaktadır (10).

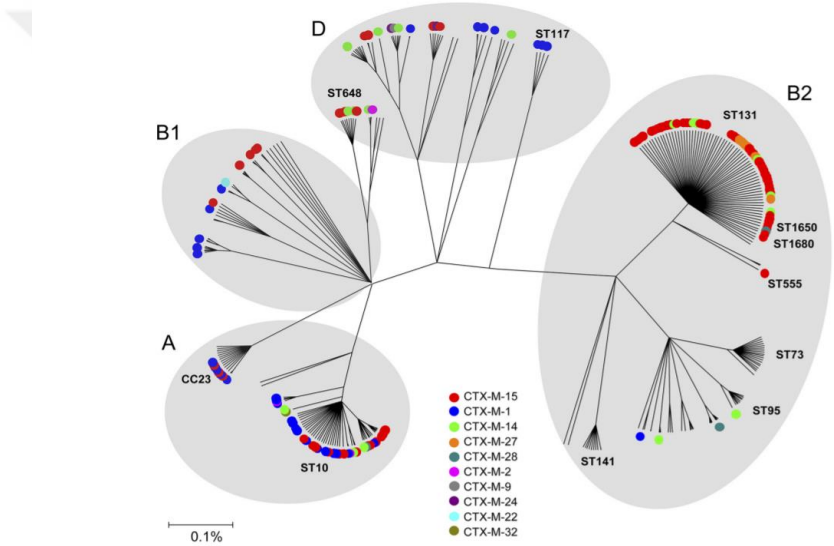
E. coli'lerde en önemli direnç mekanizması ise, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzim üretimidir. Özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) *E.coli*'lerin neden olduğu enfeksiyonlarda klinik olarak ciddi sorun oluşturmakta ve tedavi yönetimini zorlaştırmaktadır (19).

GSBL'ler, oksimino-β-laktamlar (sefuroksim, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonam) da dahil olmak üzere sefalosporinlerin ve penisilinlerin çoğunu hidrolize eden, karbapenemleri, sefamisinleri etkilemeyen enzimlerdir (20). GSBL üreten suşların, 1983'de ilk kez saptanmalarından itibaren tüm dünyada görülmektedirler. Bu yayılım, klonal çoğalma, GSBL genlerinin plazmidler üzerinde aktarılmaları ve nadir olarak da yeni enzimlerin ortaya çıkmasıyla meydana gelmiştir (20). GSBL'ler içerisinde TEM (Temoneira), SHV (*Sulfhydryl* Variable), CTX-M (Cefotaximase—Munich) gibi enzimler bulunmaktadır. Bunların dışında BEL-1 (Belçika Extended-Spectrum Beta-Lactamase), BES-1 (Brezilya ESBL), SFO-1 (Serratia fonticola), TLA-1 (Tlahuicas), TLA-2 ve PER (Pseudomonas Extended Resistance) ve VEB (Vietnam Extended-Spectrum Beta-Lactamase) gibi daha az yaygın GSBL'ler de bulunmaktadır (20, 21).

CTX-M grubu enzimler, sefotaksimi seftazidime göre daha kolay hidrolize eden plazmid aracılıklı GSBL'lerdir. Ayrıca CTX-M enzimlerinin önemli bir özelliği de bunlara karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin klavulanik asit ve sulbaktama göre fazla olmasıdır. CTX-M grubu enzimler, 2000'lerde, Avrupa, Afrika, Asya, Güney ve Kuzey Amerika'da bu enzimi üreten *E. coli* klinik izolatlarının rapor edilmesiyle ön plana çıkmıştır (22). 2000'li yılların ortalarında CTX-M enzimleri sıklıkla *E. coli*'lerde tespit edilmiş olup, diğer Enterobacterales ve Enterobacterales dışı gruplarda da tanımlanmıştır ve dünya çapında tanımlanan en yaygın GSBL tipi

haline gelmiştir (4, 23). *E. coli*'de CTX-M enzimlerinin filogenetik dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir (24).

CTX-M ailesi aminoasit dizilerine göre CTX-M-1 (CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10, CTX-M-12, CTX-M-15, FEC-1, CTX-M-22, CTX-M-23 ve CTX-M-28), CTX-M-2 (CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-4L, CTX-M-5, CTX-M-6, CTXM-7, CTX-M-20 ve Toho-1(CTX-M-44)), CTX-M-8 (CTX-M-8 ve CTX-M-40), CTX-M-9 (CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-16, CTX-M-17, CTX-M-19, CTX-M-21, CTX-M-27 ve Toho-2 (CTX-M-45), CTX-M-24, CTX-M-25: CTX-M-25 ve CTX-M-26) olarak gruplara ayrılmıştır (22).



Şekil 1. *E. coli*'de CTX-M enzimlerinin filogenetik dağılımı

-Breisse ve ark.'dan

Günümüzde, dünyada gittikçe artan antimikrobiyal direnç durumuna CTX-M üreten *E. coli*'nin katkısı büyüktür. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti'nin yayınladığı raporda, öncelikli ilaca dirençli bir bakteri olarak sınıflanmış ve GSBL üreten *E. coli*'ye karşı yeni tedavilere acilen ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir. CTX-M pandemisi, Enterobacterales'ler arasındaki sefalosporin direncinin hızla artmasına, karbapenem kullanımındaki artışa sebep olmuştur. Bu nedenle, CTX-M ile ilişkili

klonların yayılımı, enfeksiyon kontrolü ve mikrobiyal ilaç direnci açısından mutlaka takip edilmelidir (4).

CTX-M-15, insanlardan izole edilen *E. coli* izolatları arasında en yaygın görülen CTX-M enzim tipidir. CTX-M-15 üreten *E. coli*'ler, sıklıkla ST131 olarak adlandırılan sekans tipine (ST) ait olup, daha az ölçüde STC405 ve STC38 ST38 klonal komplekslerde bulunmaktadır (4, 23).

E. COLİ ST131

Epidemiyoloji

2000'li yılların ortalarında, Kanada ve Birleşik Krallık'ta, CTX-M-15 üreten *E. coli* izolatları yaygın olarak saptanmış, bu izolatların PFGE ("Pulsed Field Gel Electrophoresis") ile tiplendirilmesi sonucu izolatlar arasında birbiriyle ilişkili farklı pulsotipler tanımlanmıştır. Ancak bu pulsotiplerin %80'den az benzerlik gösterdiği gözlenmiş olup, Tenover kriterlerini tamamiyle karşılamadığı saptanmıştır (25). Birleşik Krallık'taki pulsotipler klon A'dan E'ye isimlendirilirken, Kanada'dakiler klon 15A ve 15AR olarak isimlendirilmiştir (26, 27).

2008 yılında araştırmacılar, üç kıtayı kapsayan toplam dokuz ülkeden (İspanya, Fransa, Kanada (15A ve 15AR izolatları dahil olmak üzere), Portekiz, İsviçre, Lübnan, Hindistan, Kuveyt ve Kore) CTX-M-15 üreten *E. coli* izolatlarını toplayıp, MLST ile sekans tiplendirmesi sonucu çalışmaya katılan tüm ülkelerde ST131 klonunun var olduğu ve toplum kaynaklı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, ST131 klonunun aynı anda üç kıtada, dünyanın farklı bölgelerinde ortaya çıkmasının, kontamine gıda ve sulardan kaynaklanabileceğini ve ülkelerine dönen gezginler aracılığıyla çeşitli ülkelere yayılabileceğini göstermiştir. Ayrıca Birleşik Krallık'tan gelen ve A'dan E'ye tanımlanan izolatların daha sonra ST131 olduğu ortaya çıkmıştır (8, 9, 28, 29). CTX-M-15 üreten ST131 izolatları sonraki yıllarda, sırasıyla, İtalya, Türkiye, Hırvatistan, Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Norveç'de tanımlanmıştır (30-35). Kanada'dan elde edilen florokinolona dirençli GSBL üretmeyen *E. coli* idrar izolatları arasında da ST131 yüksek prevalansta bulunmuştur (36). Ayrıca, Paris'teki sağlıklı gönüllülerin dışkılarından CTX-M-15 üretmeyen ST131 izolatları izole edilmiştir (37).

Calgary'den yapılan popülasyon temelli bir sürveyans çalışmasına göre son üç ay içerisinde Hint Yarımadası'na, Afrika kıtasına ve Orta Doğu'ya seyahat, CTX-M üreten *E. coli*'nin meydana getirdiği idrar yolu enfeksiyonları açısından risk oluşturmaktadır. Aynı araştırmacılar tarafından yapılan diğer bir çalışmada, yüksek enfeksiyon riskinin, çoğunlukla, CTX-M-15 üreten *E. coli* ST131'e bağlı olduğu gösterilmiştir (38, 39). Ancak, *E. coli* ST131 global pandemisi için riskli bölgelere seyahatin gerekli olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (40).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında, SENTRY ve MYSTIC sürveyans programlarından 127 *E. coli* izolatı arasında ST131 virülans faktörlerini araştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 127 *E. coli* izolatının %17'si ST131 olarak bulunmuş ve ST131 klonununda non-ST131 izolatlara göre, üropatojenik spesifik protein (*usp*), dış zar proteini (*ommp*), salgılanan ototransporter toksin (*sat*), aerobactin reseptörü (*iutA*) ve patojenite adası belirteci (*malX*) gibi belirli virülans faktörlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, ST131'in belirli virülans faktörlerine sahip olduğunu ve başarılı bir şekilde yayılmasından, çoklu antibiyotik direnci ve virulans faktörlerinin sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. Diğer bir çalışmada ise, bazı virulans faktörlerinin (*Sat, iutA, malX, usp, iha, hra*) ST131'in adaptasyon ve "fitness" mekanizmasında rol oynayarak, etkili bir şekilde kolonize olmasına katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (41, 42).

ST131 ilk olarak GSBL üreten (özellikle CTX-M-15) *E. coli* izolatlarında dikkat çekse de, çoğu ST131 izolatının, GSBL-negatif, florokinolonlara, aminoglikozidlere ve/ veya trimetoprim-sulfametoksazol dirençli olduğu görülmüştür (19). Küresel sürveyans çalışmaları, 2000'li yılların başında ST131'in florokinolona dirençli bir klon olduğunu ve 2000'li yılların sonuna doğru $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (5, 29).

İnsan klinik *E. coli* izolatları arasında ST131'in varlığı, coğrafi bölge ve konakçı popülasyonuna göre değişmekte olup, son zamanlardaki sürveyans çalışmaları, genel prevalansın tüm *E. coli* klinik izolatlarında %12-30 arasında olduğunu göstermiştir. ST131oranı ise florokinolon direçli izolatlarda %70–80 ve GSBL-pozitif izolatlarda %50–60 aralığında tespit edilmiştir (5).

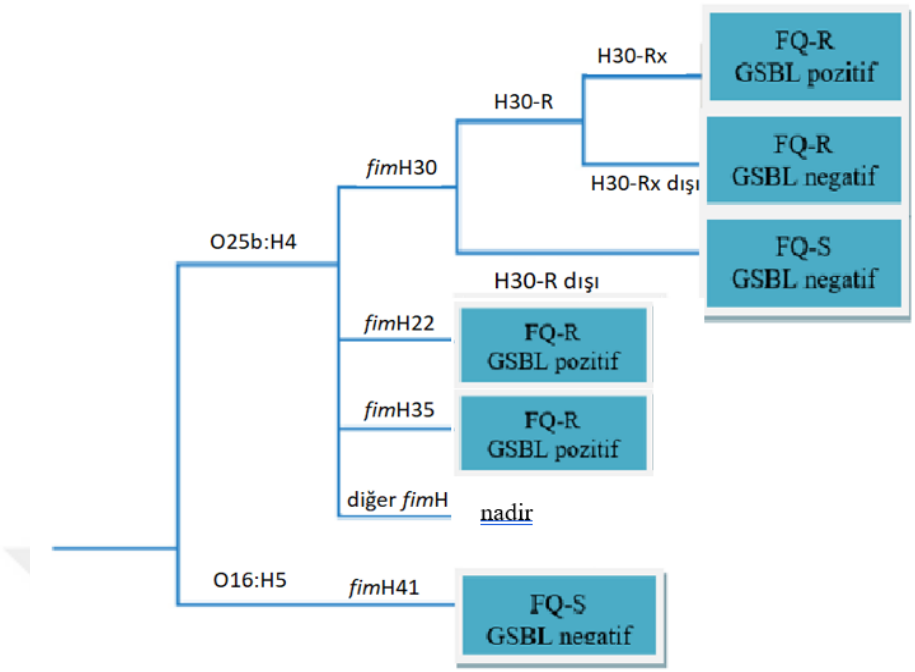
ST131 bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ST131'in, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiş, yoğun bakım ünitelerinde büyük nozokomiyal salgınlar yaptığı gösterilmiştir (29, 43, 44).

ST131 enfeksiyonları en sık yaşlılar arasında görülmekte olup, bakım evleri ve uzun süreli bakım kurumları arasında yüksek bir prevalansa sahiptir (44). ST131 izolatları evcil hayvanlar, diğer hayvanlar, besin kaynakları ve çevre gibi insan dışı kaynaklarda da tespit edilmiştir (45). Bununla birlikte, ST131 prevalansı insanlar arasında, hayvanlara ve çevreye göre daha yüksek saptanmıştır (46). Sonuç olarak, ST131 pandemisinin temel olarak insan kaynaklı olduğu ve bu klonun insanlara başarılı bir şekilde adapte olduğu görülmektedir. Ancak, ST131'in insan dışı konaklar arasında yaygınlığıyla ilgili küresel çalışmalara ihtiyaç vardır (4).

Önceden antibiyotik kullanımı ile ST131 kolonizasyonu arasında yakın bir ilişki vardır. ST131 enfeksiyonları için en çok tercih edilen antimikrobiyal ajanlar arasında florokinolonlar ve sefalosporinler bulunmaktadır. Sağlık bakım kurumları, bakım evleri ve uzun süreli bakım merkezlerinde antimikrobiyal ilaç kullanımının yaygın olması artan ST131 prevalansına katkı sağlamaktadır (4, 44).

Filogenetik grup ve serotip

E. coli ST131 filogenetik olarak B2 grubuna ait olup, bu grupta sıklıkla, ekstraintestinal enfeksiyonlar ve asemptomatik insanların dışkılarından izole edilen suşlar bulunur. *E. coli* ST131 suşları çoğunlukla O25:H4 serotipidir. Son zamanlarda O16:H5 serotipi de Japonya, Danimarka, Avustralya, İspanya, Pakistan ve Fransa'da tanımlanmıştır. Ayrıca, bazı *E. coli* ST131 izolatlarında tiplendirilemeyen O veya H antijenleri olduğu tespit edilmiştir (46-51). Şekil 2'de ST131 popülasyon yapısı gösterilmiştir (29).



Şekil 2. *E. coli* ST131'in H30 alt klonlarının ve diğer alt klonlarının popülasyon yapısı

FQ-R, florokinolona dirençli; FQ-S, florokinolon duyarlı.-Mathers ve ark.' dan

ST131 izolatları içindeki en yaygın alt klon H30 olup, *fimH* geninin tip 1 fimbrial adhezin H30 (*fimH30*) varyantını içerir. H30 alt klonu, ilk olarak farklı coğrafi bölgelerden ve kaynaklardan izole edilen ST131 izolatlarında bulunan *fimH, gyrA ve parC* genlerinin, MLST ve PFGE ile alt tiplendirmesi yapılarak tanımlanmıştır (52).

Araştırmacılar, florokinolona dirençli *E. coli* izolatlarının yaklaşık %70'ini H30 alt klonunun oluşturduğunu, florokinolona duyarlı ST131 izolatları arasında ise bu oranın %1 olduğunu gözlemlemişlerdir. Florokinolona dirençli ST131 izolatlarının artışı, farklı izolatlar arasında florokinolon dirençli genlerin yayılmasından çok, H30 alt klonunun yayılımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. H30 alt klonu ilk olarak 2000'li yılların başında ortaya çıkmış, 2000'lerin sonlarında yaygınlaşmıştır. Çoğu H30 izolatının genetik olarak çok benzer olması büyük olasılıkla ortak bir florokinolon duyarlı, *fimH30* taşıyan tek bir atadan geldiklerini ortaya koymuştur (53).

Yapılan filogenetik analizler sonucu, ST131 H30 alt klonu içinde H30-R, H30-Rx adı verilen iki önemli alt klon tanımlanmıştır. H30-R alt klonu CTX-M-15 ile ilişkili olmayan, florokinolon direnci ile ilişkili alt klon, H30-Rx'in ise hem CTX-M-15, hem de florokinolon direnci ile ilişkili alt klondur (29, 54). H30 alt klonu içerisinde H30-R, H30-Rx dağılımı belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Banerjee ve arkadaşlarının 2013 yılında Şikago'da yaptıkları çalışmada, GSBL üreten *E. coli* izolatlarının yaklaşık %50'sini ST131, ST131 izolatlarının %98'ini H30 ve bunların da %92'sini H30-Rx olarak tespit etmişlerdir (55). Amerika'da 2011 yılında yapılan diğer bir çalışmaya göre de ST131 H30 alt klonu, florokinolon duyarlı izolatlar arasında %12,5, florokinolon dirençli izolatlar arasında %95, GSBL-pozitif izolatlar arasında %98 olarak bulunmuştur (53). Araştırmacılar, H30 alt klonunun yaşlı (>50 yaş) hastalarda daha sık enfeksiyona neden olduğunu ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (56, 57). Özellikle H30-Rx alt klonunun sepsisle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (54).

2000'li yılların sonlarında araştırmacılar bazı ST131 izolatlarının, O25b:H4 serotipinden farklı olarak O16:H5 serotipini tanımlamışlardır. *FimH41* soyuna ait olan bu serotip, florokinolonlara duyarlı olup nadiren $bla_{CTX\text{-}M\text{-}14}$ genini içermektedir. ST131 izolatları içindeki O16 ve O25b serotipleri, Pasteur Enstitüsü MLST şemasına göre tanımlanmıştır. Yapılan sürveyans çalışmalarında O16:H5 serotipini, *E. coli* ST131 izolatları içerisinde %1-5 aralığında saptamışlardır (29, 58). İspanya'da yapılan bir çalışmada ST131 izolatları arasında O16:H5 serotipini %4, Avusturalya'da yapılan bir çalışmada O16:H5 serotipini %1 olarak belirlemişlerdir (46, 47). Ancak, Çin'de ST131 izolatları içinde O16:H5 serotipini %33 ve %75 gibi yüksek oranlarda saptayan çalışmalar da mevcuttur (59, 60).

FimH41 soyu trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisin direnci ile ilişkili olup, GSBL ve florokinolon direnci (*fimH30* ST131 soyuna kıyasla) bu alt klonda nadir görülür. O16:H5H41 serotipi yaygın olarak kullanılan (O25 *rfb* varyant ve *pabB*'yi hedefleyen) PZR tarama metodlarıyla belirlenemez. *FimH41* soyunu tespit etmek için O16 *rfb* genini ST131'e özgü *mdh* ve *gyrB* allelleri ile birleştirerek hızlı bir PZR tarama testi geliştirilmiştir (4, 58).

O25b:H4 serotipine ek olarak *fimH30* soyundan farklı iki tane *fimH22* ve *fimH35* ST131 soyu tanımlanmıştır (61). Bu soylar, $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ geni ve florokinolon direnci ile ilişkili olup, *aac(6')-lb-cr* geni bulundurmaktadır. *FimH22* izolatları, Arjantin ve Kolombiya'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır (29, 62). Johnson ve arkadaşlarının ST131 izolatları ile yaptığı bir çalışmada yedi tane *fimH* tabanlı soy (*fimH15, fimH22, fimH27, fimH30, fimH35, fimH41, fimH94*) tanımlamışlardır. *FimH30* soyunu %67 ile en yüksek oranda saptarken, *fimH22*'yi %21, *fimH41* ve *fimH35*'i sırasıyla %5.6, %5.4 olarak tespit etmişlerdir (52).

ST131 ve Plazmid İlişkisi

Dünyanın çeşitli yerlerinde ST131 ile ilgili yapılan birçok çalışma, "incompatibility" (Inc) F plazmidlerinin (FIA-FII replikonlarından oluşan) sıklıkla $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4, 45).

Konjugasyon yoluyla antibiyotik direnci oluşturan plazmidlerin horizontal transferi, antimikrobiyal ilaç direnç genlerinin yayılmasını sağlayan önemli bir mekanizmadır. Uyumsuz gruptaki F replikonlarına (IncF olarak adlandırılan) ait olan epidemik dirençli plazmidler, direnç genlerini alma, daha sonra Enterobacterales'ler arasında hızla yayılma kabiliyetine sahiptirler (63).

ST131 izolatlarında bulunan CTX-M beta-laktamazını kodlayan üç adet IncF plazmidi (pEK499, pEK516 ve pEK204) tespit edilmiştir (64). IncF plazmidlerinin kullandığı postsegregasyon öldürme sistemleri *E. coli* ST131'ler içinde dirençten sorumlu $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ geninin yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır (45). Ayrıca, IncF plazmidleri, sahip olduğu antimikrobiyal direnç elemanları aracılığıyla virulansa ve bakteriyel "fitness"a katkı sağlamaktadırlar (65).

ST131 ve Karbapenemazlar

ST131'in tüm dünyada hızla yayılması sonucu, ST131'deki karbapenemazların varlığı araştırılmış ve ilk kez 2012 yılında ST131 izolatında NDM-1 (New Delhi Metallo beta-laktamaz) karbapenemaz üretimi tanımlanmıştır. NDM-1in bu klonda CTX-M'lerin tüm dünyada yayılımından sorumlu IncFII tipi bir plazmid üzerinde tespit edilmiştir (66). Daha sonra İtalya'da ST131'lerde VIM (Verona Imipenemase) karbapenemaz üretimi rapor edilmiştir (67). ST131

izolatlarında KPC (*Klebsiella pneumoniae* "carbapenemase") üretimi İrlanda, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri, İtalya, Tayvan, Çin'den bildirilmiştir (68-73). ST131'lerde OXA-48 üretimi İngiltere, İrlanda, Cezayir, İspanya'dan rapor edilmiştir (74-77). IMP üretimi Tayvan'dan bildirilmiştir (78). O'Hara ve ark'ları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2014 yılında 20 KPC üreten *E. coli* izolatı tanımlamışlar ve %60'ını ST131 H30 alt klonu olarak belirlemişledir (79).

SMART küresel sürveyans çalışmasında, 116 karbapenemaz üreten *E. coli* izolatının %35'inin florokinolon direnci, bla_{KPC} geni, *fimH30* soyu ile ilişkili olan ST131'e ait olduğu gösterilmiştir (62). Ülkemizde, Gürpınar ve arkadaşları 152 kan *E.coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada, ST131 izolatlarında, karbapenemazlar arasında yer alan OXA-48'i en sık görülen enzim olarak belirlemişlerdir (yayınlanmamış veri) (80).

Uluslararası Çoklu İlaç Dirençli Yüksek Riskli Klon olarak ST131

Uluslararası çoklu ilaç dirençli yüksek riskli klonlar, patojenitelerini ve hayatta kalma yeteneklerini arttıran bazı adaptif mekanizmalar geliştirmişlerdir ve tüm dünyada yaygınlaşmaya başlamışlardır. (81). Bu klonlar, küresel bir dağılım gösterme, çeşitli antimikrobiyal direnç elemanları ile ilişki, kolonize olma yeteneği, konaklar arası geçiş, gelişmiş patojenite ve "fitness" mekanizması, şiddetli ve/veya tekrarlayan enfeksiyonlara neden olma yeteneği gibi özellikler taşırlar. ST131 klonu, yüksek riskli bir klonu tanımlayan tüm bu özellikleri karşılamaktadır. Enterobacterales'ler arasında bulunan diğer yüksek riskli klonlar *E. coli* ST38, ST69, ST155, ST393, ST405 ve ST648 ve *K. pneumoniae* ST14, ST37, ST147 ve ST258'dir (29, 82).

a. Küresel Yayılım:

E. coli ST131, başlangıçta Kanada, Fransa, İsviçre, Portekiz, İspanya, Kuveyt, Lübnan, Hindistan ve Güney Kore'den $bla_{CTX-M-15}$ izolatları arasında tanımlanmıştır (52, 53). Zaman içinde ST131, GSBL, GSBL dışı, florokinolona dirençli ve florokinolona duyarlı *E. coli* izolatları arasında dünyanın her yerinde saptanmıştır (45). *E. coli* ST131 ciddi bir küresel dağılıma sahiptir ve Antartika haricinde tüm kıtalarda bulunmaktadır (4).

b. Antimikrobiyal Direnç Mekanizması

E. coli ST131 ilk olarak CTX-M-15 ile ekstraintestinal *E. coli* izolatlarında tanımlanmıştır ve günümüzde florokinolon direnci ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (29). Çalışmalar, ST131 *fimH30* soyundaki florokinolon direncinin çoğunlukla giraz ve topoizomeraz IV'te *gyrA1AB* ve *parC1aAB* mutasyonları ile oluştuğunu göstermiştir (52). Bunun yanında ST131, kinolon direnci ile ilişkili plazmid aracılı *aac(6')-lb-cr* determinantına da sahiptir (34). Bu direnç determinantı, florokinolonların (siprofloksasin ve norfloksasin) yanı sıra aminoglikozid, tobramisin ve amikasine karşı direnç oluşumuna da neden olur (29).

ST131'de bulunan diğer direnç detreminantları *mph(A)* (makrolidlere direnç), *catB4* (kloramfenikole direnç), *tetA* (tetrasikline direnç), *dfrA7* (trimetoprim direnci), aadA5 (streptomisine karşı direnç) ve *sulI* (sulfonamidlere direnç)'dır (45).

c. Kolonize Olma Yeteneği

ST131 *E. coli* izolatlarının kolonize etme yeteneğinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çoğu çalışmada, *E. coli* ST131'in asemptomatik bireylerde rektal kolonizasyon yapabildiği gösterilmiştir (45). Ancak, bağırsak kolonizasyonunun prevalansının veya süresinin, diğer *E. coli* izolatlarına kıyasla ST131 için farklı olup olmadığı açık değildir. Bunun yanında, dominant *fimH30* soyunun, diğer ST131 soylarından (örn. *fimH41, fimH35 ve fimH22*) farklı bir bağırsak kolonizasyon yeteneğine sahip olup olmadığı da henüz belirlenememiştir.

E. coli ST131 izolatlarının rektal kolonizasyon oranları, çalışılan popülasyon, coğrafi bölge, konak özellikleri, direnç mekanizmalarının varlığı ve çalışmanın yapıldığı zamana göre %0 -44 arasında değişen sayılarda rapor edilmiştir (29, 45).

d. Konaklar Arası Geçiş

ST131'in aynı aile üyeleri ve evcil hayvanlar arasında geçiş yapabildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (83). Bir baba ve kızı arasında ST131 izolatının geçişinin saptandığı bir çalışmada, ST131 suşu ile enfekte olup pyelonefrit nedeniyle hastanede yatan babayı ziyaret eden kızın, banyoyu kullanması sonucu ST131 suşuna bağlı amfizematöz pyelonefrit, böbrek absesi ve sepsis gelişmiştir (84). Yapılan diğer

bir çalışmada, florokinolon dirençli ST131 suşunun aile içi yayılması sonucu ölümcül bir ürosepsis olgusu bildirilmiştir (85). İsviçre'de yapılan bir çalışmada, ST131'in aynı aile üyeleri arasında hastane ortamına göre daha fazla geçiş eğiliminde olduğu belirlenmiştir (86). Blanc ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CTX-M-15 üreten ST131 izolatının bir çocuk bakım merkezinde yayıldığı ve yedi çocuğun da aynı suş ile bağırsak kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir (51).

Tüm bu çalışmalar sonucunda, *E. coli* ST131 izolatlarının, aynı hane üyeleri arasında etkili bir şekilde geçişi, bu sekans tipinin toplum çapında yayılmasında önemli bir rol oynadığı görülmektedir (4).

e. Virulans ve "Fitness" Mekanizması

B2 grubu izolatların, diğer *E. coli* gruplarına göre çok daha fazla virülans faktörü (VF) kodlayan genleri içerdiği bilinmektedir. Bu nedenle çeşitli çalışmalarda *E. coli* ST131 izolatlarının VF kodlayan genleri araştırılmıştır. Buna göre, *E. coli* ST131 izolatlarında, adhezini kodlayan P fimbria *pap* geni ve klasik grup B2 sitotoksik nekrotizan faktör (*cnf1*) geni bulunmazken, *sat* (salgılanan ototransporter toksini), *fimH* (tip 1 fimbria), *fyuA* (yersiniabactin reseptörü), *kpsM II* (grup 2 kapsül sentezi), *usp* (üropatojen spesifik protein), *malX* (patojenite adası markörü), *iha* (adhezin siderofor reseptörü), ompT (dış zar reseptörü) iucD (aerobactin), iutA (aerobactin reseptörü) ve *tratT* (serum direnci ile ilişkili) gibi genler sıklıkla saptanmıştır (45).

Araştırmacılar, *E. coli* ST131'de farklı VF profillerini karakterize eden birkaç VF-kodlayan gen (*afa* (Afa / Dr adezyonu), *iroN* (katekolamitrofor reseptörü), *ibeA* (beyin endotelinin invazyonu) ve *sat* (salgılanan ototransporter toksini)) tanımlamışlar ve bu VF profillerini "virotipler" olarak isimlendirmişlerdir. VF kodlayan genlerin dağılımına göre A, B, C ve D olmak üzere dört virotip tanımlanmıştır (87). A ve B virotiplerinin, çoklu ilaç direnci, CTX-M-15 ve plazmid aracılı kinolon determinant *aac(6 ')-lb-cr* varlığı ile ilişkili olduğunu, virotip C'nin ise, küresel bir dağılıma sahip ve daha yüksek enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (87).

ABD'de yapılan bir çalışmada araştırmacılar, ST131 alt klonlarının (H30-R ve H30-Rx) virulans profillerini incelemişler ve H30-Rx alt klonunun en yüksek agregatif virulans skoruna sahip olduğunu belirlemişlerdir. H30 ve H30-Rx soylarının H30 dışı ST131 izolatlara göre daha farklı virulans profillerine sahip olduklarını göstermişlerdir (55).

ST131'in tüm dünyada artan prevalansı diğer ekstraintestinal *E. coli* suşlarına göre daha virulan olması "fitness"a katkı sağlar (50). Özellikle de ST131 *fimH30* soyu içindeki H30-Rx alt klonunun daha virulan olduğu belirlenmiştir (55). Yapılan çalışmalarda, bu klonun yüksek metabolik potansiyele sahip olmasının, uzun süre boyunca bağırsakta kolonize olma yeteneğini ve "fitness"ı artırdığı gösterilmiştir (50). ST131'in metabolik potansiyeli ve "fitness" arasındaki ilişkiyi araştıran 300 idrar *E. coli* izolatı ile yapılan bir çalışmada, ST131 izolatlarının, ST131 olmayan izolatlara göre daha yüksek metabolik potansiyele sahip olduğu, bunun da önemli oranda "fitness"a katkı sağladığı ortaya konulmuştur (88).

f. Şiddetli ve / veya Tekrarlayan Enfeksiyonların Nedeni

Diğer ekstraintestinal patojenler gibi ST131 suşları da, bakteriyemi, pnömoni ve idrar yolu, karın içi ve yara enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olur. ST131'in diğer *E. coli* suşlarına göre daha ciddi klinik sonuçlar ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Yapılan çalışmalarda ST131'in persistan veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına ve yüksek sıklıkta sepsise neden olduğu belirlenmiştir (44, 57). ST131'in özellikle H30-Rx alt klonunun sepsis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Avustralya'da yapılan bir çalışmaya göre, piyelonefrit izolatlarının %30'u, sistit ve dışkı izolatlarının ise sırasıyla %13'ü ve %4'ünün ST131 izolatı olduğu belirlenmiştir (50). İngiltere'de yapılan diğer bir çalışmada ST131 prevalansını, bakteriyemi izolatlarında %21, idrar izolatlarında %7 olarak belirlemişlerdir (89). Bunun yanında, ST131 ile diğer *E. coli* suşları arasında anlamlı fark saptayamayan çalışmalar da mevcuttur (90).

E. coli ST131 Tespiti için Yöntemler

"Multi-lokus" sekans tiplendirme (MLST):

MLST ilk olarak 1998'de Maiden ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (91). MLST, belirli bir türün tüm izolatlarında mevcut olan bir dizi "house keeping'' genlerinin (tipik olarak yedi veya daha fazla) 400 ila 500 bp bölgelerindeki nükleotid dizilerini karşılaştırır. Her "house keeping'' geni için, bir bakteri türünde mevcut olan farklı dizilere farklı alel sayıları atanır ve her izolat için, lokusların her birindeki sayı dizilimine göre sekans tipi belirlenir (92, 93).

MLST genellikle bakteriler arasındaki evrimsel ilişkileri incelemek için kullanılır. Aynı sekans tipine sahip izolatlar arasında ortak bir ataya işaret eder. Farklı laboratuvarlar ve coğrafik bölgelerden elde edilen izolatların karşılaştırmalarında bir referans yöntem olarak kullanılmaktadır (92). MLST, farklı türlerin popülasyon yapılarını belirler ve bazı global antimikrobiyal dirençli sekans tiplerinin veya klonların tanımlanmasını sağlar. MLST, salgın durumlarında izolatlar arasındaki genetik değişiklikleri tespit etmek için yetersizdir. Ayrıca, oldukça zahmetli ve pahalı bir işlemdir (29).

MLST, ST131'in saptanması için altın standart bir yöntemdir. *E. coli* ST131'i tanımlamak için kullanılan iki MLST şeması vardır. Achtman şeması *adk* (adenilat kinaz), *fumC* (fumarat hidratase), *gyrB* (DNA giraz), *icd* (izositrat / izopropilmalat dehidrogenaz), *mdh* (malat dehidrojenaz), *purA* (adenilsosüksinat dehidrojenaz) ve *recA* (ATP / GTP bağlanma motifi) olmak üzere yedi "house keeping" geni kullanır. Pasteur şeması ise, *dinB* (DNA polimeraz), *icdA* (isocitrate dehydrogenase), *pabB* (p -aminobenzoat sintazı), *polB* (polimeraz II [Pol II]), *putP* (prolin geçirgenliği), *trpA* (triptofan sintaz alt birimi A), *trpB* (triptofan sintaz alt birimi B) ve *uidA* (beta-glukuronidaz) olmak üzere sekiz "house keeping" geni kullanır. Çoğu araştırmacı ST131'i rutin olarak tanımlamak için Achtman MLST şemasını tercih eder (4).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):

E. coli ST131 izolatını tespit etmek amacıyla çeşitli PZR tarama yöntemleri mevcuttur. Clermont ve arkadaşları 2007 yılında, *rfb* lokusunun 5' kısmını, allel

spesifik PZR ile amplifiye ederek O25b-ST131 klonunu tespit etmişlerdir (94). Clermont ve arkadaşları 2009 yılında başka bir yöntem kullanarak *pabB* genini allel spesifik PZR ile amplifiye ederek O25b-ST131 klonunu tanımlamıştır (95). Johnson ve arkadaşları ise, *mdh* ve *gyrB* genlerinin PZR temelli spesifik tek nükleotid polimorfizm ile ST131'i tespit etmişlerdir (36). Gerçek zamanlı PZR ile Tchesnokova ve arkadaşları *E. coli* ST131 klonunu belirlemişlerdir (96). Johnson ve arkadaşları O16 *rfb* varyantını, ST131'e özgü *mdh* ve *gyrB* genleri ile birleştirerek, ST131'in iki serogrubunu (O25b ve O16) ayırt edebilen yeni bir PZR yöntemi geliştirmişlerdir (58).

Matriks Aracılı Lazer Desorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Zamanlı-Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF MS):

Son yıllarda mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmaya başlanan, otomatize identifikasyon sistemi olan MALDI-TOF MS, mikroorganizmaların kendilerine özgü proteomik parmak izi pik kalıplarına göre tanımlama yapmaktadır. Mikroorganizmalara ait protein, şeker, peptid gibi biyomoleküllerin ve polimer, dendrimer, makromolekül gibi büyük organik moleküllerin iyonize edildikten sonra iyonların uçuş zamanlarına dayanarak protein profilleri çıkarılmaktadır. Ortaya çıkan grafik görüntülerinin veri tabanındaki organizmalarla uyumuna göre mikroorganizmalar cins ve tür bazında tanımlanabilmektedir (11).

MALDI-TOF MS kullanılarak elde edilen spektrumlardaki piklerin değerlendirilmesi ile *E. coli* ST131 klonu, bakterinin tür düzeyinde tanımlanması esnasında ek maliyet gerektirmeden hızlı ve kolay bir şekilde tespit edilebilir. Lafolia ve arkadaşları yakın zamanda MALDI-TOF MS ile *E. coli* ST131 klonuna özgü 9713 ve 10474 Da'daki piklerin varlığını araştırmışlardır (97). Matsumara ve arkadaşları 9714 ve 4858 Da'da tanımladığı piklerle ST131 klonunu tespit etmişlerdir (98). Sauget ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 9716 ve 4858 Da piklerini araştırarak B2 grubunu belirlemişlerdir (99).

Araştırmacılar, *E.coli* ST131'in tanımlanması için MALDI-TOF MS'yi değerlendirmişler ve önceden MLST ile tanımlanmış ST131 (O25b ve O16 serotipleri) izolatlarının, diğer sekans türlerinden MALDI-TOF MS ile başarılı bir

şekilde ayrıldığını gözlemlemiş, duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %91.5 olarak belirlemişlerdir (100). Aktaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise MALDI-TOF MS'in PZR ile uyumunu karşılaştırmış, duyarlılığı %92.6 ve özgüllüğü %100 olarak tespit etmiştir. (11).

Toplum Kaynaklı ve Hastane kaynaklı Enfeksiyonlar

Toplum kaynaklı enfeksiyon; önemli bir bağışıklık yetmezliği bulunmayan toplum bireylerinde günlük yaşam koşulları sırasında ortaya çıkan enfeksiyon tablosu olarak tanımlanır (101).

Hastane enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında toplum kaynaklı enfeksiyonlarda, mantar ve çok ilaca dirençli bakteriler nadiren görülür, virüs ve daha duyarlı bakteriler toplum kaynaklı enfeksiyonda daha yaygındır. Genel olarak, etkili bir tedavi seçenekleri vardır; prognoz hastane enfeksiyonundan daha iyidir. Ancak son yıllarda toplum kaynaklı patojenlerde ilaç direnci sürekli değişmekte, bu da tedaviyi daha zor hale getirmektedir.

Toplum kaynaklı enfeksiyonların; %46'sı solunum yolu enfeksiyonları, %11'i idrar yolu enfeksiyonları, %11'isindirim sistemi enfeksiyonları ve %8'inin ise cilt-yumuşak doku enfeksiyonları olduğu bildirilmiştir (102).

Hastane enfeksiyonları, hastanede veya başka bir sağlık kuruluşundaki bakım sürecinde gelişen ve hasta sağlık kuruluşuna başvurduğu sırada bulunmayan veya kuluçka döneminde olmayan, refakatçi ve ziyaretçilerde de görülebilen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (103).

Tüm dünyada hasta güvenliğini tehdit eden hastane enfeksiyonları, önemli bir sağlık sorunu olarak, hastaneye yatan hastaların karşılaştığı, istenmedik olaylar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. "Centers for Disease Prevention and Control" (CDC) raporuna göre, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1.7 milyon sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon geliştiği, bu enfeksiyonların sonucunda ise 99.000 ölümün olduğu bildirilmektedir (104).

En sık görülen enfeksiyon tipleri arasında santral kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları ve ventilatörle ilişkili pnömoni yer alır (105).

Hastane enfeksiyonları, hastanede yatış süresinin uzaması, iş kaybının ortaya çıkması, ilaç kullanımının artması, izolasyon ihtiyacı olması, ekstra laboratuvar ya da diğer tanı yöntemlerinin kullanımı gibi nedenlerle ekonomik yükü de artırmaktadır. Ayrıca hastalarda fonksiyonel bozukluklara, duygusal strese, yaşam kalitesinin düşmesine veya ölüme neden olabilmektedir (106).

Hastane enfeksiyonları etkenleri hastane florasında yer alan dirençli mikroorganizmalardır. Bunlara örnek olarak metisilin dirençli *S.aureus*, enterokoklar, çoklu dirençli gram-negatif basiller verilebilir. Bu nedenle hastane enfeksiyonlarının tedavisi zordur, geniş spektrumlu ve pahalı antibiyotikler ile uzun süreli tedavi gerektirir (107).

Friedman 2002 yılında toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar için bir yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflamaya göre;

Toplum Kaynaklı enfeksiyonlar; hastaneye başvuru esnasında var olan veya yatıştan ilk 48 saatte gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır.

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar; hastaneye kabul esnasında ya da ilk 48 saat içerisinde gelişen enfeksiyonlar aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birini karşılıyorsa sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır.

1. Enfeksiyondan önceki 30 gün içerisinde; sağlık hizmeti veren kuruluşlar ya da aile/arkadaşlar tarafından yara bakımı veya spesifik sağlık hizmeti almak; iv kemoterapi-medikal tedavi almak, hemodiyaliz kliniği/hastaneye başvurmak
2. Enfeksiyondan önceki 90 gün içerisinde akut tedavi amaçlı iki ya da daha fazla gün hospitalize edilen hastalar
3. Bakımevinde uzun süreli kalmak

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar; hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar yer alır (108).

E. coli ST131 klonunun toplum kaynaklı klon olduğu belirlenmiş, ancak tüm dünyada yayılmasıyla birlikte hastane kaynaklı enfeksiyonlardan da bildirimi hızlanmıştır (6, 7). Young ve arkadaşlarının 213 toplum başlangıçlı idrar *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada, sağlık bakımı ile ilişkili izolatların %27.7'sini, toplum kaynaklı izolatların %26.9'unu ST131 klonu olarak belirlemişlerdir (109).

Kore'de Kim ve arkadaşlarının GSBL pozitif *E. coli* izolatları ile yaptıkları bir çalışmada, ST131 oranını toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda sırasıyla; %49 ve %44 tespit etmişlerdir (110). Kore'de GSBL pozitif *E. coli* izolatları ile yapılan diğer bir çalışmada, hastane kaynaklı izolatların %46'sı, toplum kaynaklı izolatların ise %28'i ST131 olarak saptanmıştır (6). Ayrıca Morgand ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, toplum kaynaklı izolatların %67'sini, hastane kaynaklı izolatların %62'sini ST131 olarak tespit etmişlerdir (7).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız prospektif ve tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamızın tasarımı, Microbiology Investigation Criteria for Reporting Objectively (MICRO) kılavuzuna uygun olarak yapılmıştır (MICRO, The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) kılavuzunun modifikasyonudur) (111, 112).

Uluslararası etik kurallarına uyulmuş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 19/06/2018 tarihli 2015 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bakteriyel İzolatlar

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran-Eylül 2018 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden (idrar, kan, yara vb.) izole edilen *E. coli* izolatları çalışmaya alındı. 2017 yılı içinde, bir yıllık süreçte *E.coli* izolatı saptanan hasta sayısı 3000 kişi, 2018 yılı için de ön görülerek %5 hata payı ile örneklem büyüklüğü %95-99 güven aralığında 341-544 *E.coli* izolatı olarak hesaplandı. Çalışmaya %99 güven seviyesini karşılayacak şekilde 700 izolat dahil edildi.

Hasta örnekleri değerlendirilirken yaş ve cinsiyet farkı gözetmeden, tüm servis ve polikliniklerden izole edilen *E. coli* izolatları incelendi. Aynı hastadan tekrarlayan üremeler olduğunda ilk izolat çalışmaya alındı.

Bakteri Tanımlaması ve Duyarlılık Testleri

Rutin tanımlama işlemleri için MALDI-TOF MS Microflex LT (Bruker Daltonics, Almanya) platformu ve MALDI Biotyper 3.1 yazılımı (Bruker Daltonics, Almanya) veya konvansiyonel yöntemler kullanıldı.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, BD Phoenix otomatize AST sistemi (Becton Dickinson, ABD) veya Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı ve

“European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi (20). İdrar örnekleri için; ampisilin, gentamisin, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol, piperasilin-tazobaktam, nitrofurantoin, fosfomisin, norfloksasin ampisilin-sulbaktam, aztreonam, amoksisilin-klavunat, sefuroksim, seftazidim, seftriakson, ertapenem, siprofloksasin, imipenem, meropenem, sefepim idrar dışı örnekler için; ampisilin, gentamisin amoksisilin-klavunat, piperasilin-tazobaktam, sefuroksim, seftriakson, seftazidim, amikasin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, imipenem, meropenem, ertapenem, sefepim, piperasilin, tigesiklin, ampisilin-sulbaktam, aztreonam, sefoksitin, netilmisin antibiyotiklerine duyarlılık testi yapıldı. Gerekli durumlarda GSBL doğrulaması çift disk sinerji testi kullanılarak gerçekleştirildi (20). Sonuçlar excel dosyasına kaydedildi.

MALDI -TOF MS ile ST131 Varlığının Araştırılması

Yüksek riskli *E. coli* ST131 klonunun tespiti, laboratuvarımızda bakteri tiplendirilmesinde rutin olarak kullanılan MALDI -TOF MS sistemi ile Lafolie ve ark., ve Matsumura ve ark.’nın tanımladığı yöntemler esas alınarak yapıldı. Bir modifikasyon olarak, Mueller-Hinton agar yerine chromagar ve kanlı agardan izole edilen izolatlar kullanıldı. MALDI-TOF MS ile analiz, formik asit ekstraksiyonu sonrasında Microflex LT platformunda (Bruker Daltonics, Almanya) yapıldı. Kütle spektrumları, 2,000 ila 20,000 Da kütle aralığı üzerinde 60 Hz'lik bir lazer frekansında doğrusal pozitif iyon modunda çalışan flexControl 3.4 yazılım platformu ile elde edildi. Kütle spektrumlarının analizi, flexAnalysis 3.4 yazılımının spektrum görünümü kullanılarak gerçekleştirildi. ST131 olan ve ST131 olmayan izolatları ayırt eden pikler, spesifik spektrumların görsel olarak karşılaştırılması ile tanımlandı. Yaklaşık olarak 9713, 4857 ve 10475 m/z'de ST131 izolatları ayıran piklerin varlığı araştırıldı ve her izolatın kütle spektrumları not edildi. Kontrol suşu olarak MLST ile tanımlanmış ST131 olan ve ST131 olmayan izolatlar kullanıldı. Sonuçlar excel dosyasına kaydedildi.

Hastalarla İlgili Bilgilerin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), servis ve başvurduğu poliklinik, materyal türü, mevcut risk faktörleri, izole edilen etkenin antibiyotik duyarlılık test sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi.

İzolatların kaynağı, Friedman'nın tanımladığı kriterlere göre, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı eşliğinde toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili olarak belirlendi (108).

Hastaneye başvuru esnasında var olan veya yatıştan sonra ilk 48 saatte gelişen enfeksiyonlar toplum kaynaklı olarak tanımlandı. Hastaneye kabul esnasında ya da ilk 48 saat içerisinde gelişen, ancak enfeksiyondan önceki 30 gün içerisinde; sağlık hizmeti veren kuruluşlar ya da aile/arkadaşlar tarafından yara bakımı veya spesifik sağlık hizmeti alan, iv kemoterapi-medikal tedavi gören, hemodiyaliz kliniği/hastaneye başvuran, enfeksiyondan önceki 90 gün içerisinde akut tedavi amaçlı iki ya da daha fazla gün hospitalize edilen ve bakımevinde uzun süreli kalan hastalarda gelişen enfeksiyonlar diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar olarak tanımlandı. Hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar, hastane kaynaklı enfeksiyonlar olarak tanımlandı.

Risk faktörlerinin analizi için olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri dikkate alındı. Hastalarda diyabet, kronik akciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı (siroz), immunsupresyon (malignite, HIV, steroid kullanımı-doz, romatizmal hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı), transplant, son bir ay içinde antibiyotik kullanımı (penisilin, birinci kuşak sefalosporin, ikinci kuşak sefalosorin, üçüncü kuşak sefalosporin, karbapenem, florokinolon, herhangi bir antibiyotik), son bir yıl içerisinde hastaneye yatış öyküsü, son bir yıl içerisinde operasyon öyküsü araştırıldı. Risk faktörleri belirlenirken literatürdeki çalışmalardan yararlanıldı (110, 113, 114).

Toplanan veriler için form oluşturuldu (Ek 1). Formdaki hasta bilgileri excel dosyasına kaydedildi.

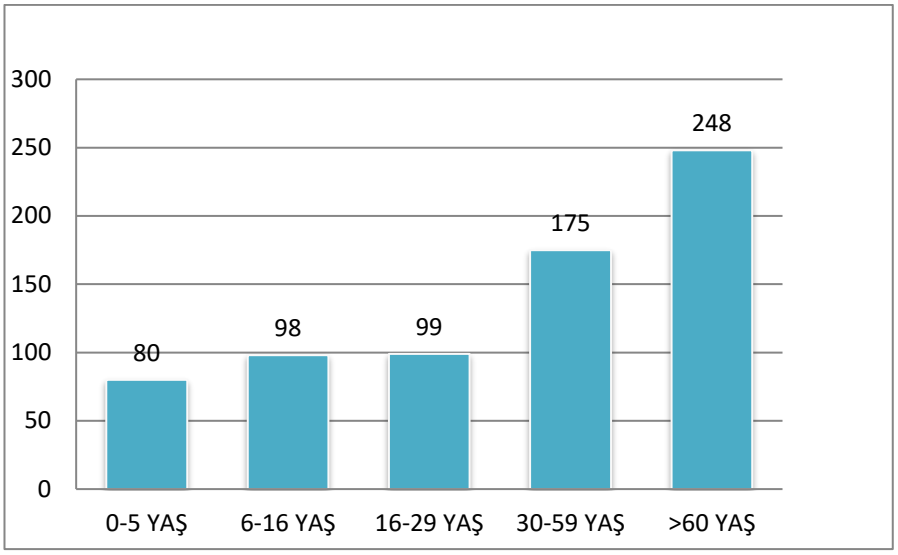
İstatistiksel Analiz

Hasta takip formlarıyla toplanan veriler Microsoft Excel programına kaydedildi. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. İkiden çok gruplarda sayısal değişken gruplarda normal dağılım koşulunu sağlamadığından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

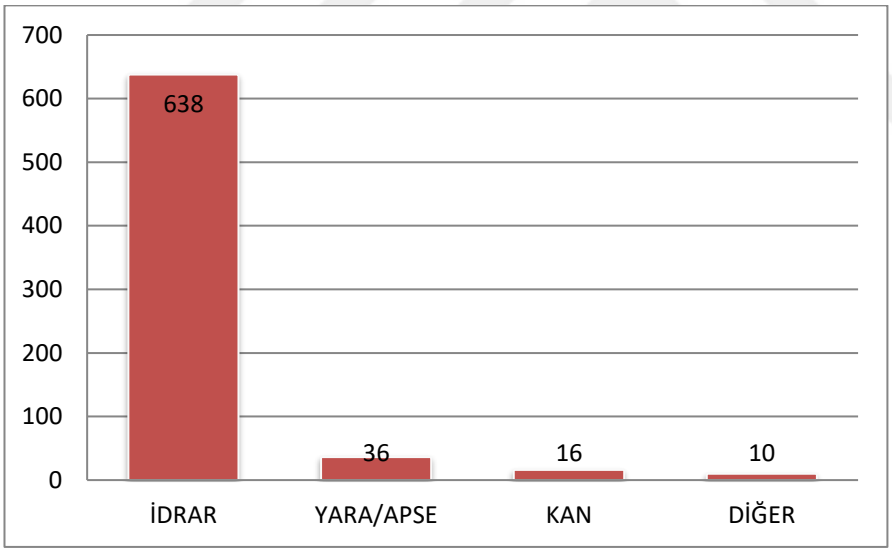
BULGULAR

İzolat Özellikleri

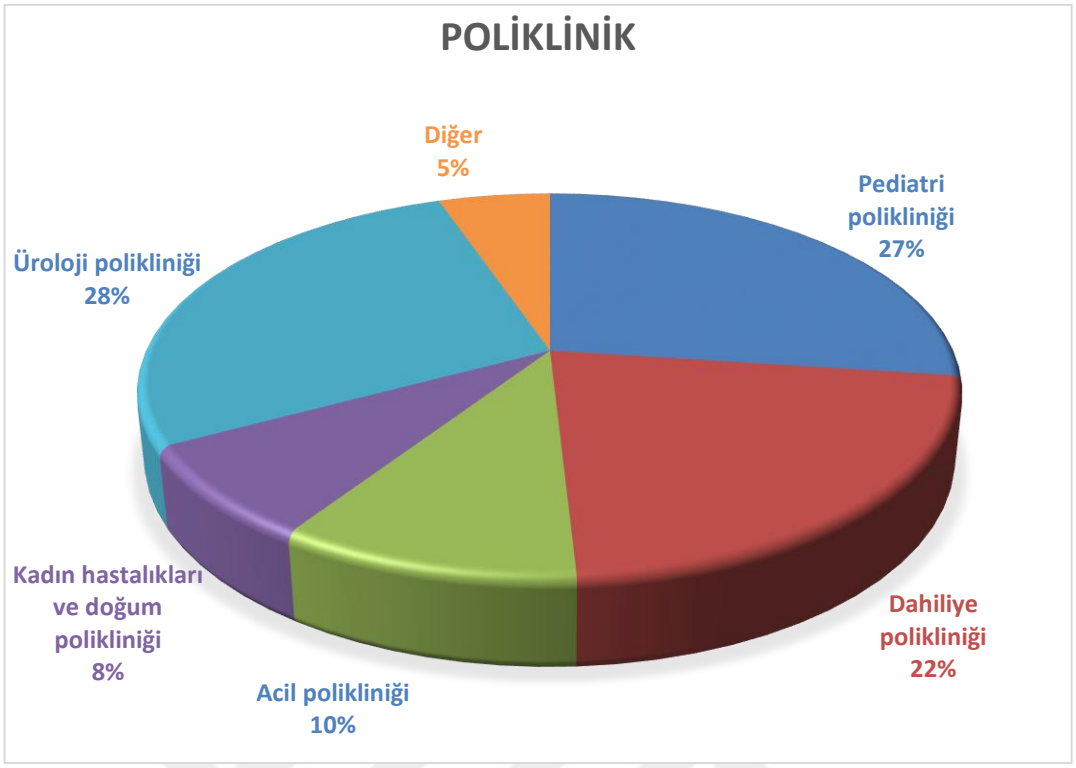
Bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran-Eylül 2018 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 700 klinik *E. coli* izolatı dahil edilmiştir. Hastalar 0 ile 91 yaş arasında olup ortalama yaş 42±27,9 olarak saptanmıştır. İzolatların, 550'si (%78,6) kadın, 150'si (%21,4) erkek hastalara ait klinik örneklerden izole edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı ve *E. coli* izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı Şekil 3 ve 4'de gösterilmiştir. 700 izolatın 572'si polikliniklerden, 128'i servislerden gönderilen örneklerden izole edilmiştir. İzolatların gönderildikleri birimlere göre dağılımı Şekil 5 ve 6'te gösterilmiştir.



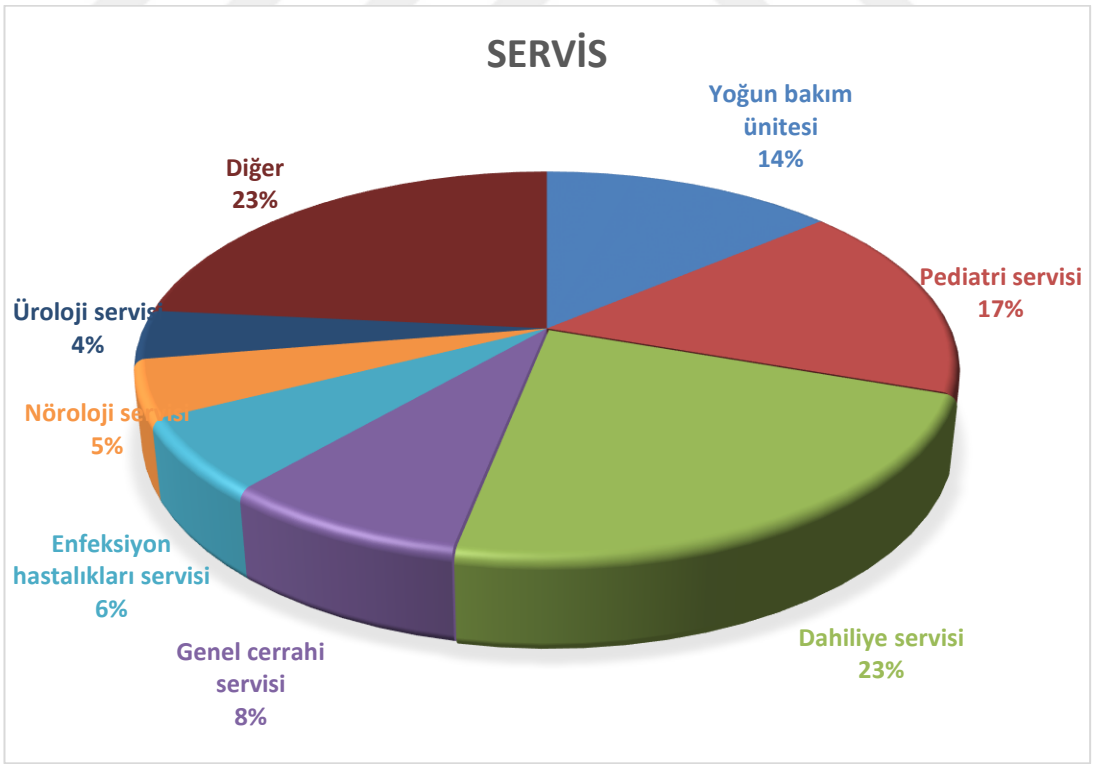
Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı



Şekil 4. Çalışmaya alınan *E. coli* izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı
Diğer: Balgam, trakeal aspirat, biopsi, kulak



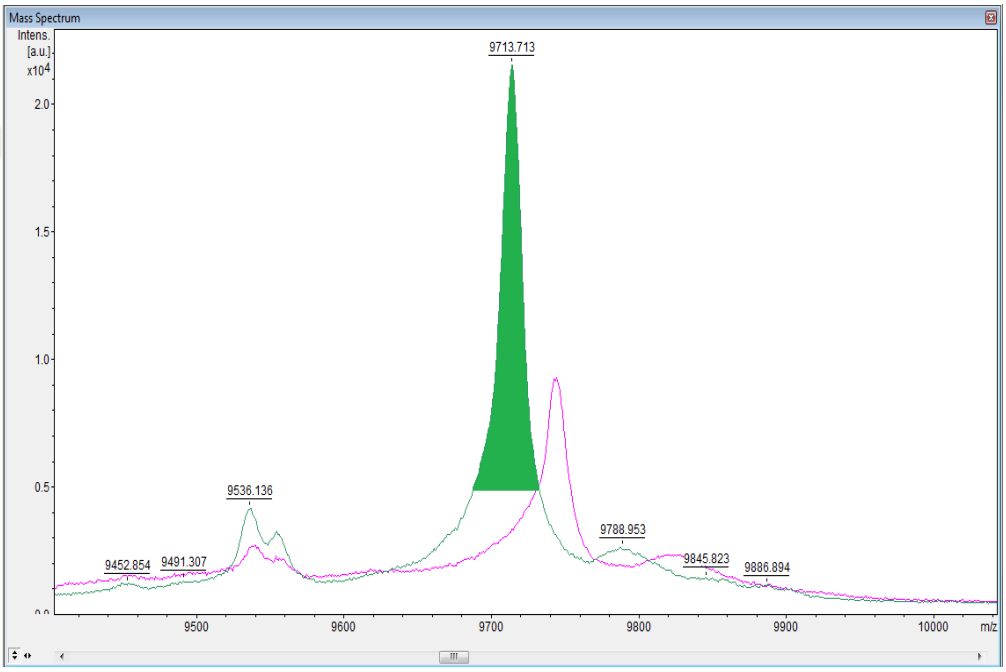
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastaların polikliniklere göre dağılımı



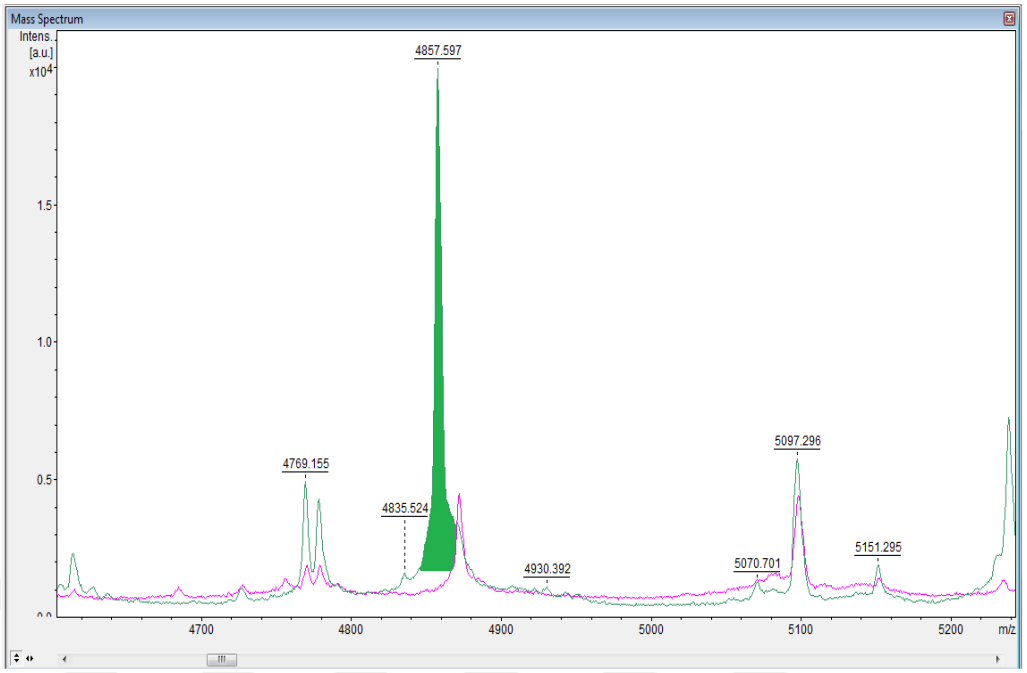
Şekil 6. Çalışmaya alınan hastaların servislere göre dağılımı

MALDI -TOF MS ile ST131 Tanımlanması

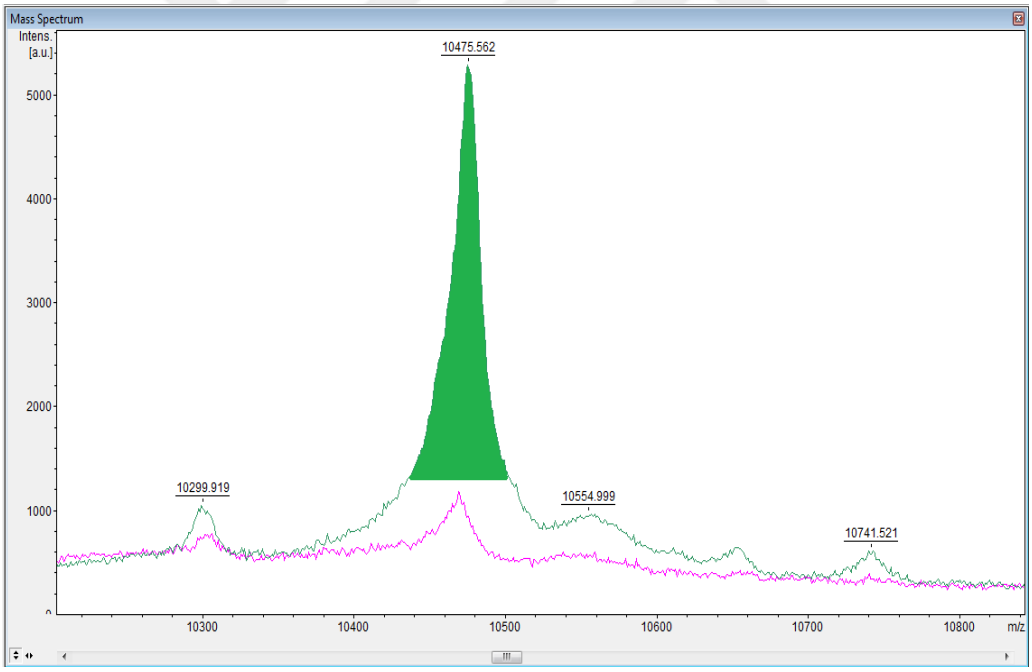
700 *E. coli* izolatından 240 (%34.3) izolat, MALDI-TOF MS ile ST131 klonu olarak tanımlanmıştır. MALDI-TOF MS sistemi kullanılarak, ST131 olan ve ST131 olmayan izolatları ayırt eden pikler, spesifik spektrumların (yaklaşık olarak 9713, 4857 ve 10475 m/z'de) görsel olarak karşılaştırılması ile belirlenmiştir (Şekil 7) (Kütle spektrumları, flexControl 3.4 yazılım platformu ile elde edildi).



(a)



(b)



(c)

Şekil 7. MALDI-TOF MS ile ST131 ve ST131 dışı izolatlara ait özgül pikler

ST131 (Yeşil) ve ST131 dışı (Pembe). ST131 ayırt edici pikleri yaklaşık 9713 (a), 4857 (b) ve 10475 (c) m/z

Antibakteriyel Duyalılık Test Sonuçları

İzolatlarda duyarlılık test sonuçlarına göre saptanan direnç oranları amikasine %2, amoksisilin-klavunata %48, ampisiline %65, ampisilin-sulbaktama %39, aztreonama %34, sefepime %34, sefoksitine %20, seftazidime %36, seftriaksona %36, sefuroksime %40, siprofloksasine %45, fosfomisine %2, gentamisine %15, netilmisine %22, nitrofurantoine %2, norfloksasine %48, piperasiline %76, piperasilin-tazobaktama %1.7, trimetoprim/sulfametoksazole %37, tigesikline %1.5 olarak tespit edilmiştir. İzolatların altısında karbapenemlere (ertapenem %1, imipenem %0.4 ve meropenem %0.1) karşı direnç saptanmıştır. İzolatların 224'ünün (%32) GSBL ürettiği belirlenmiştir.

Örneklerdeki GSBL sayıları, idrar izolatlarında 188 (%29.4), yara-apse izolatlarında 22 (%61), kan izolatlarında 7 (%43.7), diğer izolatlarda 2 olarak belirlenmiştir .

ST131 ve ST131 dışı İzolatlarda Antimikrobiyal Direnç

ST131 ve ST131 dışı izolatlardaki antimikrobiyal direnç durumları Tablo 1'de gösterilmiştir. ST131 izolatlarının 135'i (%56.3) siprofloksasin dirençli olarak belirlenmiştir. En yüksek direnç oranları, piperasilin (%82.6) ampisilin (%69.9) ve norfloksasinde (%59.7) saptanmıştır. ST131 izolatlarındaki karbapenem direnç oranları ertapenem için %1.3, imipenem için %0.4 olarak belirlenmiş, meropeneme karşı direnç saptanmamıştır. Karbapenemler dışında en düşük direnç oranları amikasin (%3.8), nitrofurantoin (%1.8) ve fosfomisinde (% 4.1) belirlenmiş olup tigesikline karşı direnç saptanmamıştır.

ST131 izolatlarında, ST131 dışı izolatlara göre siprofloksasin, amikasin, amoksisilin-klavunat, aztreonam, sefepim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, norfloksasin, piperasilin-tazobaktam direnç oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. ST131 ile ST131 dışı izolatlarda antimikrobiyal direnç

	ST131			ST131 dışı				
	Dirençli n(%)	**Duyarlı n(%)**	**Toplam**	**Dirençli n(%)**	**Duyarlı n(%)**	**Toplam**	OR (%95 CI)	p
Amikasin	9 (%3.8)	231 (%96.2)	240	5 (%1.1)	455 (%98.9)	460	3,545 (1,175-10,700)	0,023
Amoksisilin-klavunat	130 (%54.2)	110 (%46.8)	240	195 (%44.9)	239 (%55,1)	434	1,448 (1,055-1,988)	0,022
Ampisilin	167 (%69.6)	73(%31)	240	293 (%63.7)	167 (%36.3)	460	1,304 (0,933-1,821)	0,119
Ampisilin-sulbaktam	105 (%44.1)	133 (%56.9)	238	169 (%37.1)	286 (%62,9)	455	1,336 (0,971-1,838)	0,075
Aztreonam	108 (%45.2)	131 (%55.8)	239	132 (%28.8)	326 (%71.2)	458	2,036 (1,471-2,819)	<0,001
Sefepim	108 (%45)	132 (%55)	240	131 (%28.5)	329 (%71.5)	460	2,055 (1,485-2,844)	<0,001
Sefoksitin	6 (%27.,3)	16 (%73.7)	22	6 (%16.7)	30 (%83.3)	36	1,875 (0,519-6,771)	0,505
Seftazidim	115 (%48.1)	124 (%52.9)	239	142 (%30.9)	318 (%69.1)	460	2,077 (1,506-2,865)	<0,001
Seftriakson	113 (%47.3)	126 (%53.7)	239	139 (%30.3)	320 (%69.7)	459	2,065 (1,495-2,851)	<0,001
Sefuroksim	122 (%51)	117 (%49)	239	161 (%35.1)	298 (%64.9)	459	1,930 (1,404-2,652)	<0,001
Siprofloksasin	135 (%56.3)	105 (%44.7)	240	184 (%40)	276 (%60)	460	1,929 (1,406-2,645)	<0,001
Ertapenem	3 (%1.3)	235 (%98.7)	238	4 (%0.9)	455 (%99,1)	459	1,452 (0,322-6,542)	0,695
Fosfomisin	9(%4.1)	208(%96.9)	217	7 (%1.7)	412 (%98.3)	419	2,547 (0,935-6,934)	0,059
Gentamisin	36 (%15)	204 (%85)	240	73 (%15.9)	386 (%84.1)	459	0,933 (0,605-1,440)	0,754
Meropenem	0 (%0)	240 (%100)	240	1(%0.2)	459 (%99.8)	460	-	1
Netilmisin	7 (%31.8)	15 (%69,2)	22	7 (%17.5)	33 (%82.5)	40	2,200 ()0,654-7,396	0,219
Nitrofurantoin	4 (%1.8)	213 (%98.2)	217	11 (%2.6)	408 (%97.4)	419	0,697 (0,219-	0,538

							2,214)	
Norfloksasin	129 (%59.7)	87 (%41.3)	216	180 (%43.1)	238 (%56.9)	418	1,961 (1,404-2,737)	<0,001
Piperasilin	19 (%82.6)	4 (%18.4)	23	29 (%72.5)	11 (%27.5)	40	1,802 (0,500-6,495)	0,364
Piperasilin-tazobaktam	57 (%23.8)	182 (%77.2)	239	63 (%13.7)	396 (%86.3)	459	1,969 (1,321-2,934)	0,001
TMP / SXT	83 (%34.7)	156 (%66.3)	239	178 (%38.8)	281 (%61.2)	459	0,840 (0,606-1,163)	0,294
Tigesiklin	0 (%0)	24 (%100)	24	1 (%2.4)	40 (%97.6)	41	-	1
İmipenem	1 (%0.4)	239 (%99.6)	240	2 (%0.4)	458 (%99.6)	460	0,958 (0,086-10,621)	1

TMP/SXT: trimetoprim-sulfametoksazol

GSBL üreten izolatların 106'sı (%47.3), GSBL üretmeyen izolatların 134'ü (%28.2) ST131 olarak tespit edilmiştir. ST131 oranları, GSBL üreten izolatlarda, GSBL üretmeyen izolatlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001). ST131 izolatlarının 106'sının (%44), ST131 dışı izolatların 118'inin (%25) GSBL ürettiği tespit edilmiştir. ST131 suşlarında, ST131 olmayan suşlara göre GSBL oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 2). Karbapenemaz üreten altı izolatın üçü ST131 olarak belirlenmiştir.

Örneklerdeki ST131 sayıları, idrar izolatlarında 218 (%34.1), yara-apse izolatlarında 12 (%33), kan izolatlarında 7 (%43.7), diğer izolatlarda 3 olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan izolatlardaki GSBL ve ST131 dağılımı

	GSBL		
	Pozitif	**Negatif**	**Toplam**
	n	n	
ST131	106	134	240
ST131 dışı	118	342	460
Toplam	224	476	700

ST131 Klonunun Risk Faktörleri ile İlişkisi

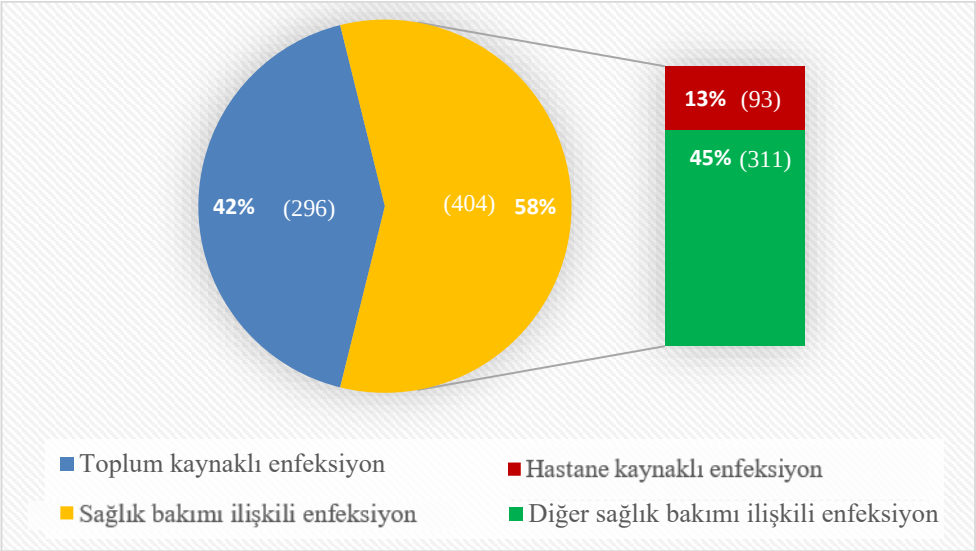
ST131 olan grupta erkek cinsiyet oranı, ST131 olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Diğer risk faktörlerinde ST131 ve ST131 dışı izolatlar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. ST131 varlığı için değerlendirilen olası risk faktörleri

Risk Faktörleri	**ST131 dışı**	**ST131**		
	Ort.±SD	Ort.±SD	OR %95 CI	p
Yaş	41,3±28,3	42,3±27,7	0,999 (0,993-1,004)	0,638
	n(%)	n(%)		p
Cinsiyet				
Kadın	381(%82.8)	169(%70.4)	0,494 (0,342-0,713)	<0,001
Erkek	79(%17.2)	71(%29.6)		
Diyabet	74(%16.1)	35(%14.6)	0,891 (0,576-1,378)	0,603
Kronik akciğer yetmezliği	13(%2.8)	2(%0.8)	0,289 (0,065-1,291)	0,084
Kronik böbrek yetmezliği	70(%15.2)	25(%10.4)	0,648 (0,398-1,053)	0,078
Karaciğer hastalığı (siroz)	7(%1.5)	3(%1.3)	0,819 (0,210-3,197)	1,000
Transplantasyon	7(%1.5)	1(%0.4)	0,271 (0,033-2,214)	0,275
İmmunsupresyon	52(%11.3)	17(%7.1)	0,598 (0,338-1,059)	0,075
Son bir ay antibiyotik kullanım öyküsü	84(%18.3)	54(%22.5)	1,300 (0,885-1,909)	0,181
Son bir yıl hastaneye yatış öyküsü	113(%24.6)	57(%23.8)	0,956 (0,664-1,378)	0,811
Son bir yıl operasyon öyküsü	70(%15.2)	25(%10.4)	0,648 (0,398-1,053)	0,078

Toplum ve Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlarda ST131 Klonu

Çalışmaya dahil edilen 700 izolatın enfeksiyon kaynağına göre dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.

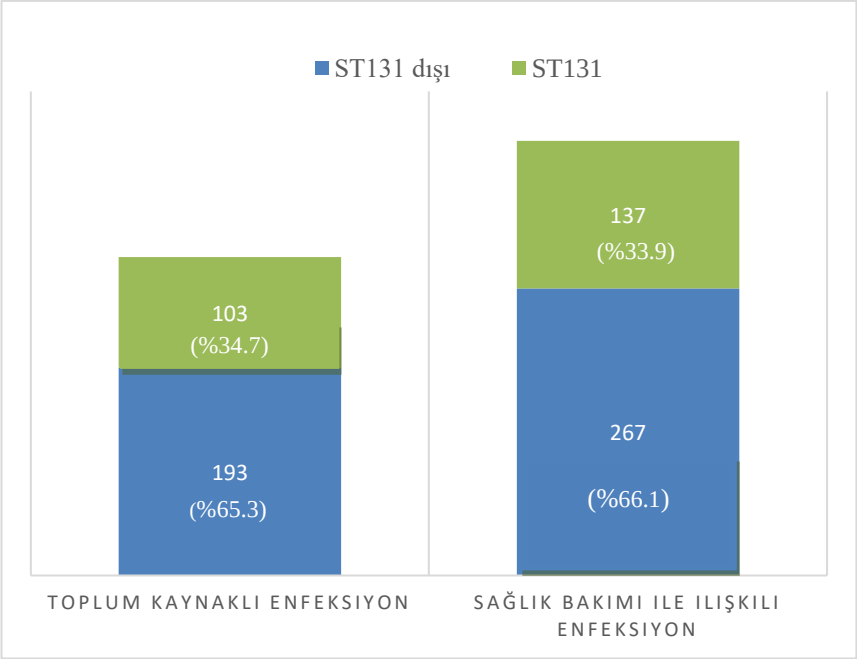


Şekil 8. İzolatların enfeksiyon kaynağına göre dağılımı

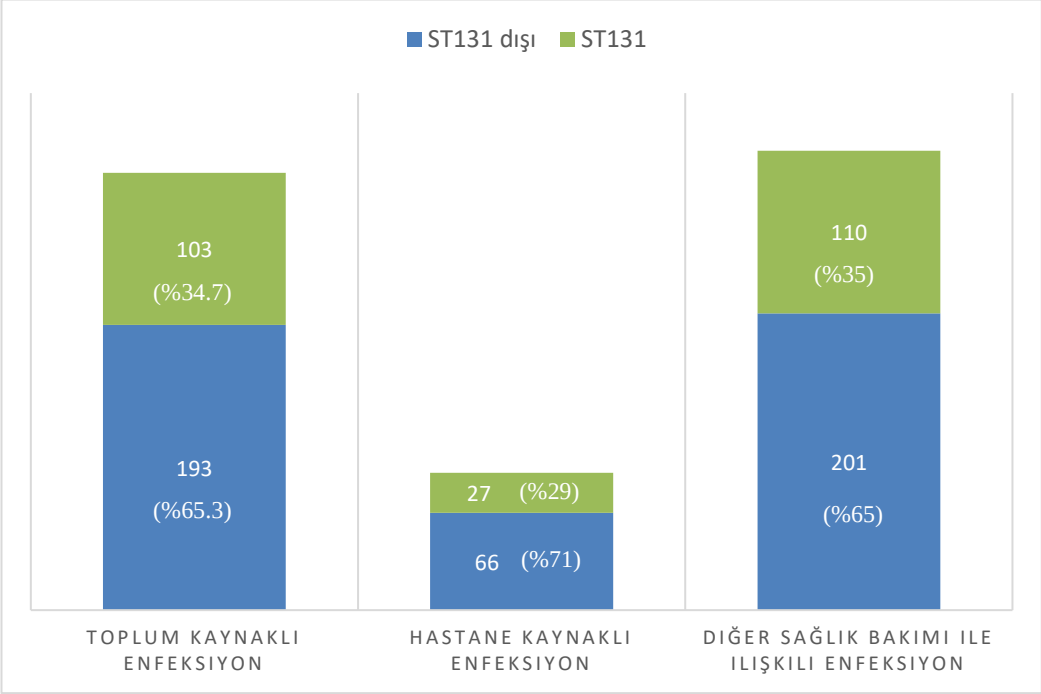
Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan elde edilen 93 izolatın 10'u çocuk, 26'sı dahiliye, 13'ü yoğun bakım, 10'u genel cerrahi, 7'si üroloji, 6'sı nöroloji, 5'i fizik tedavi ve 16'sı diğer servislerden gelmiştir.

Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan elde edilen izolatlar arasında ST131 sayı ve oranları Şekil 9'da gösterilmiştir. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardaki ST131 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.807). Toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan elde edilen izolatlar arasında ST131 sayı ve oranları Şekil 10'da gösterilmiştir. Toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ST131 oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.513).

.



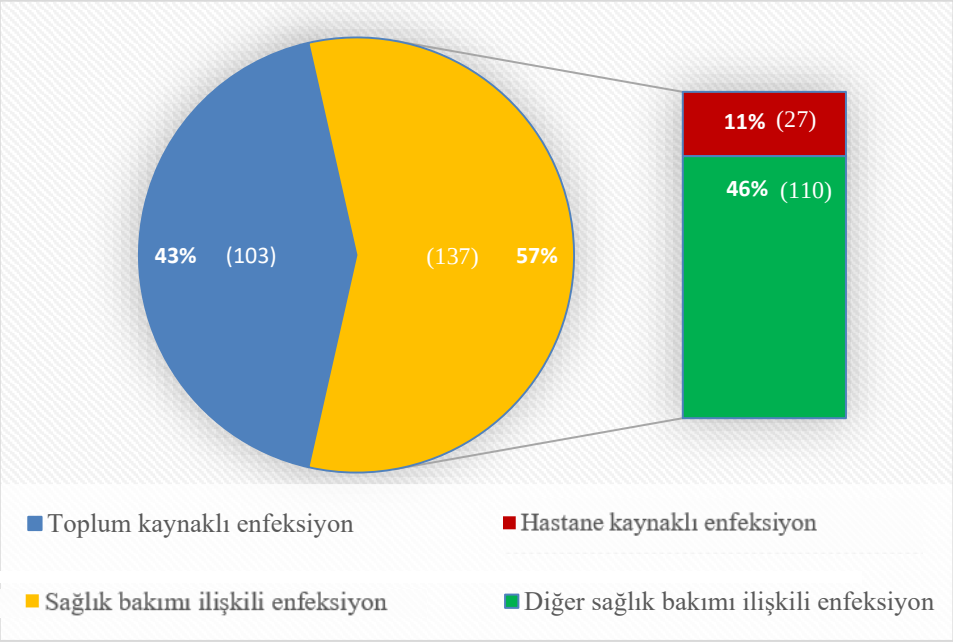
Şekil 9. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda ST131 sayı ve oranları



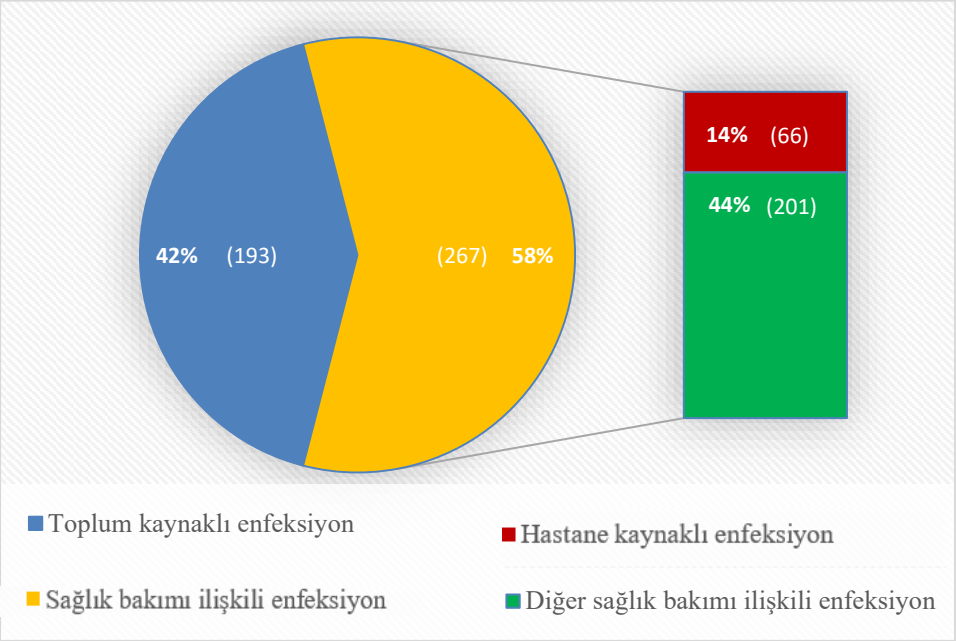
Şekil 10. Toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda ST131 sayıları ve oranları

ST131 izolatlarında toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon oran ve sayıları Şekil 11'de gösterilmiştir. ST131 olmayan izolatlardaki toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon oran ve sayıları Şekil 12'de gösterilmiştir. ST131 olan ve ST131 olmayan izolatlar arasında toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,807). ST131 olan ve ST131 olmayan izolatlar arasında toplum kaynaklı, hastane kaynaklı ve diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.513).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan elde edilen ST131 izolatlarının çocuk (4/10), dahiliye (6/26), yoğun bakım (5/13), çocuk yoğun bakım (2/4), enfeksiyon (1/2), genel cerrahi (3/10), kardiyoloji (1/4), nöroloji (3/6), ortopedi (1/2) ve üroloji (1/7) servislerinden izole edildiği tespit edilmiştir.



Şekil 11. ST131 izolatlarının enfeksiyon kaynağına göre dağılımı



Şekil 12. ST131 dışı izolatların enfeksiyon kaynağına göre dağılımı

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastanemizde çeşitli klinik örneklerden elde edilen *E. coli* izolatlarında ST131 klonu oldukça yüksek oranlarda (%34.3) tespit edilmiştir. GSBL üreten izolatlarda ST131 klonu oranı GSBL üretmeyen izolatlara göre daha yüksek bulunmuştur. ST131 klonuna ait izolatların, GSBL üretimi ve siprofloksasin başta olmak üzere çeşitli antibakteriyellere yüksek oranda direnç gösterdiği belirlenmiştir. Bu klonun toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar arasında benzer oranlarda olduğu gözlenmiştir.

E. coli ST131 prevalansı, coğrafi bölgeye ve popülasyona göre değişkenlik göstermekte olup klinik örneklerden izole edilen izolatların %12.5-%30'nun, GSBL üreten izolatların yaklaşık yarısının, florokinolon dirençli izolatların ise yaklaşık %80'inin ST131 klonu olduğu bildirilmektedir (5) . Türkiye'den 1996 ve 2012 yılları arasında *E. coli* idrar izolatları ile yapılan çalışmaları kapsayan bir meta-analiz araştırmasında, son on yılda GSBL üretiminde ve florokinolon direnç oranlarında artış eğilimi olduğunu bildirmiştir (115). İzmir'de, Yılmaz ve arkadaşları 2016 yılında idrar izolatları ile yaptıkları bir çalışmada *E. coli* izolatlarında GSBL oranını %24, siprofloksasin direncini %49.9 olarak belirlemişlerdir (116). Hacıseyitoğlu ve arkadaşları 2014 yılında 385 *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada GSBL oranını %55, GSBL üreten izolatlardaki siprofloksasin direncini %70.7 olarak tespit etmişlerdir (117). Hastanemizde Bayraktar ve arkadaşları kan izolatları ile yaptıkları çalışmada, *E. coli* suşlarındaki GSBL oranını %35 olarak tespit etmişlerdir (118). 2016 yılı UAMDSS sürveyans verilerine göre 4228 invazif *E.coli* izolatında GSBL oranı %47.8, siprofloksasin direnci %54.2 olarak oldukça yüksek oranlarda belirlenmiştir (10). 2016 yılında, Ogedey ve ark. yaptıkları çalışmada *E. col*i izolatlarında GSBL üretimini %34, GSBL üreten izolatlar arasında florokinolon direncini %83 olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada GSBL'lerin %97'sinin CTX-M enzimleri olduğunu ve bunların çoğunu CTX-M-15'in oluşturduğunu göstermişlerdir (119). İstanbul'da, Gönüllü ve arkadaşları 2008 yılında 1010 *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada, %6'sını GSBL üreticisi, bunların %86.8 CTX-M-1 grup olarak

belirlemişler ve CTX-M-15 beta-laktamaz genlerini taşıyan plazmidlerin büyük oranda IncFII grubu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (120). Bununla birlikte, ST131'in ülkemizde varlığı, oranları ve yayılması hakkında ülkemizden sınırlı sayıda araştırma mevcuttur.

Ülkemizde ilk kez 2008 yılında Yumuk ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları çalışmada GSBL üreten 17 *E. coli* izolatından birinin ST131 klonu olduğu bildirilmişlerdir (31). Daha sonra Can ve arkadaşları 2015 yılında, Ankara'dan 294 üriner *E.coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada ST131 oranını %12 bulurken, 2016 yılında çok ilaca dirençli 107 üriner *E.coli* izolatının dahil edildiği diğer bir çalışmalarında ise; ST131 oranını %24.3 olarak tespit etmişlerdir (113, 114). Hastanemizde yapılan bir çalışmada Aktaş ve arkadaşları, İstanbul'da ilk kez 2017 yılında, GSBL üreten 203 üriner *E.coli* izolatının %39.9'unu ST131 klonu olarak belirlemişler ve bu izolatlarda siprofloksasin direncinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11). Çizmeci ve arkadaşları İstanbul'da 2018 yılında, GSBL üreten 301 *E. coli* izolatında ST131 oranını %36.6 olarak tespit etmişlerdir (121). 2018 yılında İstanbul'da Demirci ve arkadaşları 101 *E. coli* üriner izolatı kapsayan çalışmalarında ST131 oranını %22, GSBL üreten izolatlarda ST131 oranını %31.3 olarak belirlemişlerdir (122). Bozcal ve arkadaşları İzmir'de 2018 yılında yaptıkları çalışmada, 97 ekstraintestinal *E. coli* kan izolatının %10'unu ST131 olarak tespit etmişlerdir (123). Tüm klinik örneklerden elde edilmiş 700 *E. coli* izolatının dahil edildiği çalışmamızda, ST131 klonu %34.3 (240) gibi oldukça yüksek oranda bulunmuştur. İzolatların 224'ünün (%32) GSBL ürettiği belirlenmiştir GSBL üreten izolatların 106'sı (%47.3), GSBL üretmeyen izolatların 134'ü (%28.2) ST131 olarak tespit edilmiş olup GSBL üreten izolatlarda ST131 oranı GSBL üretmeyen izolatlara göre anlamlı derece yüksek saptanmıştır. ST131 izolatlarının %44'ünün GSBL ürettiği ve bu oranın ST131 dışı izolatlardaki GSBL oranına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

E.coli izolatlarında antibiyotik direncinin yayılımına ST131 klonunun önemli ölçüde katkı sağladığı düşünülmektedir. Aktaş ve arkadaşları ST131 izolatlarında siprofloksasin direncinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11). Çizmeci ve arkadaşları siprofloksasin direncini, ST131 klonu olmayan izolatlarda

%53.4 olarak saptarken, ST131 izolatları arasında %78.2 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (121). 2015 yılında Cho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ST131 olan ve ST131 olmayan izolatların antibiyotik duyarlılığını karşılaştırılmış, siprofloksasin ve seftazidim direncinin ST131 izolatlarında anlamlı derecede yüksek olduğu tespit etmişlerdir (124). 2016 yılında Can ve arkadaşları ST131 izolatları arasında siprofloksasin, amoksisilin-klavunat, ampisilin-sulbaktam, aztreonam, levofloksasin, piperasilin-tazobaktam, sefazolin, sefotaksim, seftriakson direncini, ST131 dışındaki izolatlara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (125). Çalışmamızda ST131 izolatlarında siprofloksasin direnci oranı %56.3 olarak belirlenmiş olup, ST131 izolatlarında ST131 dışındaki izolatlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca ST131 izolatları arasında amikasin, amoksisilin-klavunat, aztreonam, sefepim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, norfloksasin, piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerindeki direnç oranlarının ST131 dışındaki izolatlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

ST131 izolatlarında bulunan, CTX-M beta-laktamazını kodlayan üç adet IncF plazmidi (pEK499, pEK516 ve pEK204) olduğu bilinmektedir (64). Plazmidlerden pEK499 plasmidi, FII ve FIA iki replikonunun birleşiminden oluşmakta ve 8 farklı antibiyotik sınıfından 10 ilaca direnç gösteren yaklaşık 185 gen içermektedir. Bu bölgede, $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$ ve $bla_{OXA\text{-}1}$ genleriyle birlikte, plazmid aracılı kinolon direncinden sorumlu *aac(6')-Ib-cr* geni de bulunmaktadır. *aac(6')-Ib-cr* geni aynı zamanda, aminoglikozid, amikasin ve tobramisin direncinde de rol oynamaktadır. pEK516 plasmidi, IncFII grubuna aittir ve yaklaşık 103 gen içerir, bunlardan yedi tanesi ($bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$, $bla_{OXA\text{-}1}$, $bla_{TEM\text{-}1}$, *aac (6') -Ib -cr*, *aac (3) -II* ,*catB4* ve *tetA*) amtimikrobiyal direçten sorumlu genler olup 22 kb'lik bir bölgede yer alır. PEK204 plasmidi, IncIl gibi farklı bir uyumsuz gruba ait olup yaklaşık 112 gen içerir (4, 64). Ankara'da 2018 yılında Atac ve arkadaşları 111 siprofloksasin dirençli *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada 64 izolatı ST131 olarak belirlemişler, ST131 izolatlarının %73'ünün CTX-M-15 ürettiğini, %75'inin *aac(6')-Ib-cr* geni taşıdığını saptamışlar ve ST131 dışı izolatlara göre bu oranları anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (126). Çalışmamızda ST131 grubunda siprofloksasin, norfloksasin, amikasin,

amoksisilin-klavunat, aztreonam, sefepim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, piperasilin-tazobaktam direnç oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, ST131 izolatlarının, antibiyotik direnç mekanizmasında rol alan pEK499, pEK516 ve pEK204 plazmidlerinden birini kazanmış olabileceği düşünülmüştür.

2008 yılında araştırmacılar, üç kıtayı kapsayan toplam dokuz ülkeden (İspanya, Fransa, Kanada (15A ve 15AR izolatları dahil olmak üzere), Portekiz, İsviçre, Lübnan, Hindistan, Kuveyt ve Kore) CTX-M-15 üreten *E. coli* izolatlarını toplayıp, MLST ile sekans tiplendirmesi sonucu çalışmaya katılan tüm ülkelerde var olduğu gösterilmiştir (8, 9). Ayrıca Birleşik Krallık'tan gelen ve A'dan E'ye tanımlanan izolatların daha sonra ST131 olduğu ortaya çıkmıştır (28). Araştırmacılar, ST131 klonunun toplum kaynaklı olarak ortaya çıktığını, aynı anda üç kıtada, dünyanın farklı bölgelerinde ortaya çıkmasının, kontamine gıda ve sulardan kaynaklanabileceğini ve ülkelerine dönen gezginler aracılığıyla çeşitli ülkelere yayılabileceğini göstermiştir (4).

İlk yapılan çalışmalarda ST131 klonu toplum kaynaklı bir suş olarak belirlense de, tüm dünyada yayılmasıyla sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Young ve arkadaşları, 213 idrar *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada, sağlık bakımı ile ilişkili izolatların %27.7'sini, toplum kaynaklı izolatların %26.9'unu ST131 klonu olarak belirlemişlerdir (109). Kore'de Kim ve arkadaşlarının GSBL pozitif *E. coli* izolatları ile yaptığı bir çalışmada, ST131 oranını toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda sırasıyla; %49 ve %44 olarak tespit etmişlerdir (110). Çalışmamızda toplum ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda ST131 oranlarını benzer oranlarda bulunmuş olup sırasıyla %34.7, % 33.9 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma ile ST131 klonunun, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu gibi hastane kaynaklı enfeksiyonları da kapsayan sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da yüksek oranlarda bulunduğu gözlenmiştir.

Son yıllarda, bu klonunun yoğun bakım, bakımevlerinde salgın ve enfeksiyonlar yapabildiği çalışmalarda gösterilmiştir (43, 44). Silwedel ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada ST131 suşunun yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 13 bebeği etkileyerek salgın yaptığını bildirmişlerdir (43). Yapılan

diğer bir çalışmada özellikle 65 yaşından büyük hastalar arasında ST131 prevalansının arttığı belirlenmiştir (44). Overdevest ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada, ST131 klonunun kolonizasyon süresinin ST131 olmayan izolatlara göre daha uzun olduğunu bildirmişler ve ST131 klonlarının tüm dünyada hızla yayılmasında uzamış kolonizasyon sürelerinin önemli rol oynadığını düşünmüşlerdir. Bakımevleri ve uzun süreli bakım kurumlarında enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanında dünya çapında ST131'in yayılmasını önleyecek etkili dekolonizasyon stratejilerinin geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (127). Yüksek direnç oranları ile seyreden bu klonun kontrolü güç salgınlar ile karşımıza çıkması endişe vericidir.

Yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda ve çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda son basamak ilaç olan karbapenemlere karşı direnç, ST131 klonunda ilk kez, 2012 yılında Bonnin ve arkadaşları tarafından bir ST131 *E.coli* izolatının NDM-1 karbapenemaz ürettiği gösterilerek bildirilmiştir (66). Peirano ve arkadaşlarının SMART küresel sürveyans çalışmasında 116 karbapenemaz üreten *E. coli* izolatının %35'inin florokinolon direnci, bla_{KPC} geni, *fimH30* soyu ile ilişkili olan ST131'e ait olduğu göstermişlerdir (62). Ülkemizde Gürpınar ve arkadaşları 157 kan izolatı ile yaptıkları çalışmada, ST131 izolatlarında en sık OXA-48 (%21) enzimini tespit etmişlerdir [yayınlanmamış veri (80)]. Çalışmamızda tüm izolatların altısında karbapenemlere karşı direnç saptanmıştır ve bu izolatların üçü ST131 olarak belirlenmiştir. Dünyanın birçok bölgesinde başarılı bir şekilde yayılım gösteren ST131 klonlarında karbapenemaz üretiminin, ülkemizde de görülmeye başlaması oldukça endişe vericidir, bu nedenle bölgemizde yüksek oranlarda bulunan ST131 varlığının yanında, bu izolatlarda karbapenemaz gen varlığının izlenmesi de önem taşımaktadır.

ST131 varlığının çeşitli risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmış olup Can ve arkadaşları son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı, son yıl içinde hastaneye yatış öyküsü ve son yıl içinde operasyon öyküsü olması ST131 enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörü olarak tespit etmişler ve aynı yıl yaptıkları diğer çalışmalarında, son bir yıl hastanede yatış öyküsünü *E. coli* ST131 H30-Rx enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörü olarak bulmuşlardır (113, 125). Hyunsoo ve arkadaşları araştırdıkları risk

faktörlerinden diyabet öyküsü varlığını ST131 enfeksiyonu ile ilişkili bulmuşlardır (110). Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet ST131 enfeksiyonları için anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiş olup diğer araştırılan risk faktörlerinde ST131 grubunda anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar bize, ST131 klonunun kazanılmasında, her bir çalışmada tümüyle farklı olan popülasyonların ve çalışılan farklı örnek türlerinin risk faktörlerinde farklılığa neden olabileceğini düşündürmektedir.

E. coli ST131 klonunun tespiti için MLST altın standart olmakla birlikte, pahalı ve zaman alıcı olan MLST dışında çeşitli yöntemler de bulunmaktadır. *E. coli* ST131 sekans tipine özgü alellerin hedeflendiği PZR çalışmaları ile çok daha kısa sürede, daha az maliyetle ve yüksek doğrulukla bu klonu tanımlamak mümkün olmuştur (3, 11). Son zamanlarda yeni bir yöntem olarak MALDI-TOF kütle spektrometresi kullanılarak elde edilen spektrumlardaki piklerin değerlendirilmesi ile *E. coli* ST131 klonu, bakterinin tür düzeyinde tanımlanması esnasında ek maliyet gerektirmeden hızlı ve kolay bir şekilde tespit edilebilmektedir (4, 100). Japonya'dan yapılan bir çalışmada, önceden MLST ile tanımlanmış ST131 (O25b ve O16 serotipleri) izolatlarını, diğer sekans türlerinden MALDI-TOF MS ile başarılı bir şekilde ayrıldığını gözlemlemişler, duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %98.2 olarak belirlemişlerdir (100). Aktaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MALDI-TOF MS'in PZR ile uyumu karşılaştırmış, duyarlılığı %92.6 ve özgüllüğü %100 olarak tespit etmişlerdir (11). Biz de çalışmamızda ST131 tespitinde, daha önceki çalışmalarda duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek bulunan MALDI-TOF MS'i kullandık.

Araştırmamızın prospektif olarak tasarlanmış olması, GSBL pozitif ve GSBL negatif tüm klinik örneklerin dahil edildiği bölgemizden yapılan ilk çalışma olması, literatürdeki diğer yayınlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek sayıda izolatın değerlendirilmiş olması ve ST131 varlığının toplum ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardan elde edilen izolatlar arasında araştırılması çalışmamızın güçlü yönleridir.

Çalışmamız kapsamında GSBL pozitif izolatlarda enzim tipinin belirlenmemiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir; ancak konu ile ilgili hastanemizden daha önce yapılan, GSBL izolatlarında ST131 varlığının araştırıldığı çalışmada ST131 izolatlarında CTX-M ve CTX-M-15

oranlarının ST131 dışı izolatlara oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (11). Bununla birlikte ST131 alt klonlarının saptanmamış olması, virülans faktörleri ve dirençle ilişkili plazmidlerin tespit edilmemiş olması çalışmamızın diğer kısıtlılıkları arasında olup bu konularla ilgili ileri çalışmalar bu klonun bölgemizdeki varlığı ve önemi ile ilgili bilgilere önemli katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

- Bu çalışma, ST131 klonunun GSBL pozitif ve GSBL negatif tüm klinik *E. coli* izolatları dahil edilerek araştırıldığı İstanbul'dan yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda, klinik *E. coli* izolatları arasında yüksek oranlarda ST131 klonu tespit edilmiştir.
- ST131 klonuna ait izolatlarda GSBL üretimi, siprofloksasin ve çeşitli antimikrobiyallere direnç yüksek bulunmuştur.
- Bölgemizde ilk kez karbapenemaz üreten *E. coli* izolatlarında ST131 klonunun tespit edilmesi dikkat çekicidir.
- ST131 klonunun, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu kadar sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda da yüksek oranlarda tespit edilmiş olması enfeksiyon kontrolü açısından endişe vericidir.
- Yüksek riskli, direnç ile ilişkili *E. coli* ST131 klonunun bölgemizde dolaşımına dair elde edilecek veriler, ampirik tedavilerin seçimi için klinik karar verme süreçlerinin yönlendirilmesi ve gerekli stratejik planlamanın yapılabilmesi ve bu yolla dirençli bakterilerin yayılımının önlenmesi enfeksiyon kontrolü açısından önem taşımaktadır. Bulgularımız ülkemizde ST131 klonu ile ilgili sınırlı bilgiye katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. 2014 W. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014. Available from: .(http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/.

2. Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences. 2015;370(1670):20140080.

3. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiology Reviews. 2011;35(5):736-55.

4. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. Escherichia coli ST131: the quintessential example of an international multiresistant high-risk clone. Advances in applied microbiology. 90: Elsevier; 2015. p. 109-54.

5. Banerjee R, Johnson JR. A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of Escherichia coli ST131. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014:AAC. 02824-14.

6. Park SH, Byun JH, Choi SM, Lee DG, Kim SH, Kwon JC, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in the community and hospital in Korea: emergence of ST131 producing CTX-M-15. BMC infectious diseases. 2012;12:149.

7. Morgand M, Vimont S, Bleibtreu A, Boyd A, Thien HV, Zahar JR, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infections in children: are community-acquired strains different from nosocomial strains? International journal of medical microbiology : IJMM. 2014;304(8):970-6.

8. Coque TM, Novais Â, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum β-lactamase CTX-M-15. Emerging infectious diseases. 2008;14(2):195.

9. Nicolas-Chanoine M-H, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, et al. Intercontinental emergence of Escherichia coli clone O25: H4-ST131 producing CTX-M-15. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008;61(2):273-81.

10. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi Y, Raporu THSK, Sağlık Bakanlığı Ankara. Ulusal antimikrobiyal direnç sürveyans sistemi 2016 yıllık raporu. 2016. Available from: http://uamdss.thsk.gov.tr.

11. Aktaş E, Otlu B, Erdemir D, Ekici H, Bulut E. A First Insight into Escherichia coli ST131 High-Risk Clone Among Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Urine Isolates in Istanbul with the Use of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass-Spectrometry and Real-Time PCR. Microbial Drug Resistance. 2017;23(8):1032-6.

12. McBride WJH. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition. CSIRO; 2010.

13. Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K. American Society for Microbiology. Manual of clinical microbiology 11th ed Washington, DC: ASM. 2015.

14. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. Postgraduate medical journal. 2005;81(952):83-6.

15. GİRAY B, UÇAR FB, AYDEMİR SŞ. Characterization of uropathogenic Escherichia coli strains obtained from urology outpatient clinic of Ege Medical Faculty in İzmir. Turkish Journal of Medical Sciences. 2012;42(Sup. 1):1328-37.

16. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic escherichia coli. Nature reviews microbiology. 2004;2(2):123.

17. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi: Nobel Tıp; 2002.

18. Pazarlı O, Cömert F, Külah C, Aktaş E, Köktürk F. Kinolon Dirençli Escherichia coli ve Klebsiella spp. izolatlarında direnç sağlayan gen mutasyonlarının ve direnç genlerinin araştırılması.

19. Balcı U, Turhan Ö, Öğünç D, Günseren F, Yalçın AN. Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamaz Üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae ile Oluşan Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Mortalite. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2014;27(1).

20. Testing ECoAS. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms, version 2. EUCAST, Växjö, Sweden. 2017.

21. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(3):969-76.

22. Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Current opinion in microbiology. 2006;9(5):466-75.

23. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. The Lancet Infectious diseases. 2008;8(3):159-66.

24. Brisse S, Diancourt L, Laouénan C, Vigan M, Caro V, Arlet G, et al. Phylogenetic distribution of CTX-M-and non-extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli isolates: group B2 isolates, except clone ST131, rarely produce CTX-M enzymes. Journal of clinical microbiology. 2012;50(9):2974-81.

25. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. Journal of clinical microbiology. 1995;33(9):2233.

26. Pitout JD, Church DL, Gregson DB, Chow BL, McCracken M, Mulvey MR, et al. Molecular epidemiology of CTX-M-producing Escherichia coli in the Calgary Health Region: emergence of CTX-M-15-producing isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007;51(4):1281-6.

27. Woodford N, Ward M, Kaufmann M, Turton J, Fagan E, James D, et al. Community and hospital spread of Escherichia coli producing CTX-M extended-spectrum β-lactamases in the UK. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2004;54(4):735-43.

28. Lau SH, Kaufmann ME, Livermore DM, Woodford N, Willshaw GA, Cheasty T, et al. UK epidemic Escherichia coli strains A–E, with CTX-M-15 β-lactamase, all belong to the international O25: H4-ST131 clone. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008;62(6):1241-4.

29. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):565-91.

30. Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, Marchese A. European emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli clonal groups O25: H4-ST 131 and O15: K52: H1 causing community-acquired uncomplicated cystitis. Journal of clinical microbiology. 2008;46(8):2605-12.

31. Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine M-H, Sotto A, Lavigne J-P. Turkey: a further country concerned by community-acquired Escherichia coli clone O25-ST131 producing CTX-M-15. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008;62(2):284-8.

32. Literacka E, Bedenic B, Baraniak A, Fiett J, Tonkic M, Jajic-Bencic I, et al. blaCTX-M genes in Escherichia coli strains from Croatian hospitals are located in new (blaCTX-M-3a) and widely spread (blaCTX-M-3a and blaCTX-M-15) genetic structures. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(4):1630-5.

33. Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J-i, Ito K, Arakawa Y. Change in the prevalence of extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli in Japan by clonal spread. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008;63(1):72-9.

34. Peirano G, Pitout JD. Molecular epidemiology of Escherichia coli producing CTX-M β-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25: H4. International journal of antimicrobial agents. 2010;35(4):316-21.

35. Naseer U, Haldorsen B, Tofteland S, Hegstad K, Scheutz F, Simonsen GS, et al. Molecular characterization of CTX-M-15-producing clinical isolates of Escherichia coli reveals the spread of multidrug-resistant ST131 (O25: H4) and ST964 (O102: H6) strains in Norway. Apmis. 2009;117(7):526-36.

36. Johnson JR, Menard M, Johnston B, Kuskowski MA, Nichol K, Zhanel GG. Epidemic clonal groups of Escherichia coli as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(7):2733-9.

37. Leflon-Guibout V, Blanco J, Amaqdouf K, Mora A, Guize L, Nicolas-Chanoine MH. Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal

Escherichia coli isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. J Clin Microbiol. 2008;46(12):3900-5.

38. Pitout JD, Campbell L, Church DL, Wang PW, Guttman DS, Gregson DB. Using a commercial DiversiLab semiautomated repetitive sequence-based PCR typing technique for identification of Escherichia coli clone ST131 producing CTX-M-15. Journal of clinical microbiology. 2009;47(4):1212-5.

39. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD. Community-onset extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli: importance of international travel. Journal of Infection. 2008;57(6):441-8.

40. Peirano G, Laupland KB, Gregson DB, Pitout JD. Colonization of returning travelers with CTX-M-producing Escherichia coli. Journal of travel medicine. 2011;18(5):299-303.

41. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. Escherichia coli sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant E. coli infections in the United States. Clinical infectious diseases. 2010;51(3):286-94.

42. Dobrindt U. (Patho-) genomics of Escherichia coli. International Journal of Medical Microbiology. 2005;295(6-7):357-71.

43. Silwedel C, Vogel U, Claus H, Glaser K, Speer C, Wirbelauer J. Outbreak of multidrug-resistant Escherichia coli sequence type 131 in a neonatal intensive care unit: Efficient active surveillance prevented fatal outcome. Journal of Hospital Infection. 2016;93(2):181-6.

44. Banerjee R, Johnston B, Lohse C, Porter SB, Clabots C, Johnson JR. Escherichia coli sequence type 131 is a dominant, antimicrobial-resistant clonal group associated with healthcare and elderly hosts. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2013;34(4):361-9.

45. Nicolas-Chanoine M-H, Bertrand X, Madec J-Y. Escherichia coli ST131, an intriguing clonal group. Clinical microbiology reviews. 2014;27(3):543-74.

46. Platell JL, Cobbold RN, Johnson JR, Heisig A, Heisig P, Clabots C, et al. Commonality among fluoroquinolone-resistant sequence type ST131 extraintestinal Escherichia coli isolates from humans and companion animals in Australia. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011:AAC. 00306-11.

47. Dahbi G, Mora A, López C, Alonso MP, Mamani R, Marzoa J, et al. Emergence of new variants of ST131 clonal group among extraintestinal pathogenic Escherichia coli producing extended-spectrum β-lactamases. International journal of antimicrobial agents. 2013;42(4):347-51.

48. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Hotta G, Matsushima A, Ito Y, et al. Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST405 clonal groups among extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli in Japan. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2012;67(11):2612-20.

49. Olesen B, Hansen DS, Nilsson F, Frimodt-Møller J, Leihof RF, Struve C, et al. Prevalence and characteristics of the epidemic multi-resistant Escherichia coli ST131 clonal group among extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing E. coli in Copenhagen. Journal of clinical microbiology. 2013:JCM. 00346-13.

50. Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, Kong F, Anderson P, Gilbert GL. Escherichia coli sequence type 131 (ST131) as a prominent cause of antibiotic resistance among urinary Escherichia coli isolates from reproductive-age women. Journal of clinical microbiology. 2013:JCM. 01315-13.

51. Blanc V, Leflon-Guibout V, Blanco J, Haenni M, Madec J-Y, Rafignon G, et al. Prevalence of day-care centre children (France) with faecal CTX-M-producing Escherichia coli comprising O25b: H4 and O16: H5 ST131 strains. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69(5):1231-7.

52. Johnson JR, Tchesnokova V, Johnston B, Clabots C, Roberts PL, Billig M, et al. Abrupt emergence of a single dominant multidrug-resistant strain of Escherichia coli. The Journal of infectious diseases. 2013;207(6):919-28.

53. Colpan A, Johnston B, Porter S, Clabots C, Anway R, Thao L, et al. Escherichia coli Sequence type 131 (ST131) subclone H 30 as an emergent multidrug-resistant pathogen among US veterans. Clinical infectious diseases. 2013;57(9):1256-65.

54. Price LB, Johnson JR, Aziz M, Clabots C, Johnston B, Tchesnokova V, et al. The epidemic of extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli ST131 is driven by a single highly pathogenic subclone, H30-Rx. MBio. 2013;4(6):e00377-13.

55. Banerjee R, Robicsek A, Kuskowski MA, Porter S, Johnston BD, Sokurenko E, et al. Molecular epidemiology of Escherichia coli sequence type ST131 and its H30 and H30-Rx subclones among extended-spectrum beta-lactamase-positive and-negative E. coli clinical isolates from the Chicago region (2007-2010). Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013:AAC. 01604-13.

56. Banerjee R, Johnston B, Lohse C, Chattopadhyay S, Tchesnokova V, Sokurenko EV, et al. The clonal distribution and diversity of extraintestinal Escherichia coli varies according to patient characteristics. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013:AAC. 01065-13.

57. Tchesnokova V, Billig M, Chattopadhyay S, Linardopoulou E, Aprikian P, Roberts PL, et al. Potential for predictive diagnostics of Escherichia coli infections based on the clonal association of antimicrobial resistance and clinical outcome. Journal of clinical microbiology. 2013:JCM. 00984-13.

58. Johnson JR, Clermont O, Johnston B, Clabots C, Tchesnokova V, Sokurenko E, et al. Rapid and specific detection, molecular epidemiology, and experimental virulence of the O16 subgroup within Escherichia coli sequence type 131. Journal of clinical microbiology. 2014:JCM. 03502-13.

59. Zhong Y-M, Liu W-E, Liang X-H, Li Y-M, Jian Z-J, Hawkey PM. Emergence and spread of O16-ST131 and O25b-ST131 clones among faecal CTX-M-producing Escherichia coli in healthy individuals in Hunan Province, China. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015;70(8):2223-7.

60. Li B, Lu Y, Lan F, He Q, Li C, Cao Y. Prevalence and characteristics of ST131 clone among unselected clinical Escherichia coli in a Chinese university hospital. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2017;6(1):118.

61. Peirano G, van der Bij AK, Freeman JL, Poirel L, Nordmann P, Costello M, et al. Characteristics of Escherichia coli sequence type 131 isolates that produce extended-spectrum β-lactamases: global distribution of the H30-Rx sublineage. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(7):3762-7.

62. Peirano G, Bradford PA, Kazmierczak KM, Badal RE, Hackel M, Hoban DJ, et al. Global incidence of carbapenemase-producing Escherichia coli ST131. Emerging infectious diseases. 2014;20(11):1928.

63. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(6):2227-38.

64. Woodford N, Carattoli A, Karisik E, Underwood A, Ellington MJ, Livermore DM. Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major Escherichia coli lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25: H4-ST131 clone. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(10):4472-82.

65. Villa L, García-Fernández A, Fortini D, Carattoli A. Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010;65(12):2518-29.

66. Bonnin RA, Poirel L, Carattoli A, Nordmann P. Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from Escherichia coli ST131. PloS one. 2012;7(4):e34752.

67. Mantengoli E, Luzzaro F, Pecile P, Cecconi D, Cavallo A, Attala L, et al. Escherichia coli ST131 producing extended-spectrum β-lactamases plus VIM-1 carbapenemase: further narrowing of treatment options. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(5):690-1.

68. Morris D, Boyle F, Ludden C, Condon I, Hale J, O'Connell N, et al. Production of KPC-2 carbapenemase by an Escherichia coli clinical isolate belonging to the international ST131 clone. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(10):4935-6.

69. Naas T, Cuzon G, Gaillot O, Courcol R, Nordmann P. When carbapenem-hydrolyzing β-lactamase KPC meets Escherichia coli ST131 in France. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(10):4933-4.

70. Kim YA, Qureshi ZA, Adams-Haduch JM, Park YS, Shutt KA, Doi Y. Features of Infections Due to Klebsiella pneumoniae Carbapenemase–Producing Escherichia coli: Emergence of Sequence Type 131. Clinical infectious diseases. 2012;55(2):224-31.

71. Accogli M, Giani T, Monaco M, Giufrè M, García-Fernández A, Conte V, et al. Emergence of Escherichia coli ST131 sub-clone H30 producing VIM-1 and KPC-3 carbapenemases, Italy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69(8):2293-6.

72. Ma L, Siu LK, Lin J-C, Wu T-L, Fung C-P, Wang J-T, et al. Updated molecular epidemiology of carbapenem-non-susceptible Escherichia coli in Taiwan: first identification of KPC-2 or NDM-1-producing E. coli in Taiwan. BMC infectious diseases. 2013;13(1):599.

73. Cai JC, Zhang R, Hu YY, Zhou HW, Chen G-X. Emergence of Escherichia coli sequence type 131 isolates producing KPC-2 carbapenemase in China. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(2):1146-52.

74. Dimou V, Dhanji H, Pike R, Livermore DM, Woodford N. Characterization of Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in the UK. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2012;67(7):1660-5.

75. Morris D, McGarry E, Cotter M, Passet V, Lynch M, Ludden C, et al. Detection of OXA-48 carbapenemase in the pandemic clone Escherichia coli O25b: H4-ST131 in the course of investigation of an outbreak of OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(7):4030-1.

76. Agabou A, Pantel A, Ouchenane Z, Lezzar N, Khemissi S, Satta D, et al. First description of OXA-48-producing Escherichia coli and the pandemic clone ST131 from patients hospitalised at a military hospital in Algeria. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2014;33(9):1641-6.

77. Fernández J, Montero I, Fleites A, Rodicio MR. Cluster of Escherichia coli isolates producing a plasmid-mediated OXA-48 β-lactamase in a Spanish hospital in 2012. Journal of clinical microbiology. 2014;52(9):3414-7.

78. Yan J-J, Tsai L-H, Wu J-J. Emergence of the IMP-8 metallo-β-lactamase in the Escherichia coli ST131 clone in Taiwan. International journal of antimicrobial agents. 2012;40(3):281-2.

79. O'Hara JA, Hu F, Ahn C, Nelson J, Rivera JI, Pasculle AW, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing Escherichia coli: occurrence of ST131-fimH30 subclone harboring pKpQIL-like IncFIIk plasmid. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(7):4234-7.

80. GÜRPINAR Ö. Kinolon Dirençli ve Duyarlı İnvaziv Escherichia Coli Kan İzolatlarında St131/H30 Klon/Subklonunun Virülans ile İlişkisi. 2018.

81. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS microbiology reviews. 2011;35(5):736-55.

82. Baquero F, Tedim A-SP, Coque TM. Antibiotic resistance shaping multi-level population biology of bacteria. Frontiers in microbiology. 2013;4:15.

83. Johnson JR, Miller S, Johnston B, Clabots C, DebRoy C. Sharing of Escherichia coli sequence type ST131 and other multidrug-resistant and urovirulent E. coli strains among dogs and cats within a household. Journal of clinical microbiology. 2009;47(11):3721-5.

84. Ender PT, Gajanana D, Johnston B, Clabots C, Tamarkin FJ, Johnson JR. Transmission of an extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli (sequence type ST131) strain between a father and daughter resulting in septic shock and emphysematous pyelonephritis. Journal of clinical microbiology. 2009;47(11):3780-2.

85. Owens RC, Johnson JR, Stogsdill P, Yarmus L, Lolans K, Quinn J. Community transmission in the United States of a CTX-M-15-producing sequence type ST131 Escherichia coli strain resulting in death. Journal of clinical microbiology. 2011;49(9):3406-8.

86. Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum β-lactamase–producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clinical infectious diseases. 2012;55(7):967-75.

87. Blanco J, Mora A, Mamani R, López C, Blanco M, Dahbi G, et al. Four main virotypes among extended-spectrum β-lactamase-producing isolates of Escherichia coli O25b: H4-B2-ST131: bacterial, epidemiological, and clinical characteristics. Journal of clinical microbiology. 2013:JCM. 01555-13.

88. Gibreel TM, Dodgson AR, Cheesbrough J, Bolton FJ, Fox AJ, Upton M. High metabolic potential may contribute to the success of ST131uropathogenicEscherichia coli. Journal of clinical microbiology. 2012:JCM. 01423-12.

89. Alhashash F, Weston V, Diggle M, McNally A. Multidrug-resistant Escherichia coli bacteremia. Emerging infectious diseases. 2013;19(10):1699.

90. Chung H-C, Lai C-H, Lin J-N, Huang C-K, Liang S-H, Chen W-F, et al. Bacteremia caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli sequence type ST131 and non-ST131 clones: comparison of demographic data, clinical features, and mortality. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(2):618-22.

91. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95(6):3140-5.

92. Sullivan CB, Diggle MA, Clarke SC. Multilocus sequence typing. Molecular biotechnology. 2005;29(3):245.

93. Singh A, Goering RV, Simjee S, Foley SL, Zervos MJ. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. Clinical Microbiology Reviews. 2006;19(3):512-30.

94. Clermont O, Johnson JR, Menard M, Denamur E. Determination of Escherichia coli O types by allele-specific polymerase chain reaction: application to the O types involved in human septicemia. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2007;57(2):129-36.

95. Clermont O, Dhanji H, Upton M, Gibreel T, Fox A, Boyd D, et al. Rapid detection of the O25b-ST131 clone of Escherichia coli encompassing the CTX-M-15-producing strains. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009;64(2):274-7.

96. Tchesnokova VL, Ottley LL, Sakamoto K, Fierer J, Sokurenko E, Liss MA. Rapid identification of rectal multidrug-resistant Escherichia coli before transrectal prostate biopsy. Urology. 2015;86(6):1200-5.

97. Lafolie J, Sauget M, Cabrolier N, Hocquet D, Bertrand X. Detection of Escherichia coli sequence type 131 by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: implications for infection control policies? Journal of Hospital Infection. 2015;90(3):208-12.

98. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Tanaka M, Takakura S, Ichiyama S. Detection of Escherichia coli sequence type 131 clonal group among extended-spectrum β-lactamase-producing E. coli using VITEK MS Plus matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. Journal of microbiological methods. 2015;119:7-9.

99. Sauget M, Nicolas-Chanoine M-H, Cabrolier N, Bertrand X, Hocquet D. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry assigns Escherichia coli to the phylogroups A, B1, B2 and D. International Journal of Medical Microbiology. 2014;304(8):977-83.

100. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Tanaka M, Machida K, Ito Y, et al. Detection of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli ST131 and ST405 clonal groups by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. Journal of clinical microbiology. 2014:JCM. 03196-13.

101. Mert A. Toplum Kökenli Enfeksiyonu Olan Hastaya Klinik Yaklafl› m.

102. Liu Y-N. Importance of standardized treatment on community-acquired infection. Community Acquired Infection. 2014;1(1):4.

103. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American journal of infection control. 1988;16(3):128-40.

104. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. New England Journal of Medicine. 2010;362(19):1804-13.

105. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2017;7(5):478-82.

106. Ertek M. Hastane enfeksiyonları: Türkiye verileri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2008;60:9-14.

107. Aşcıoğlu s. Hastane enfeksiyonları.

108. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care–associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Annals of internal medicine. 2002;137(10):791-7.

109. Kim YA, Kim JJ, Kim H, Lee K. Community-onset extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli sequence type 131 at two Korean community hospitals: The spread of multidrug-resistant E. coli to the community via healthcare facilities. International journal of

infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2017;54:39-42.

110. Kim H, Kim YA, Park YS, Choi MH, Lee GI, Lee K. Risk factors and molecular features of sequence type (ST) 131 extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in community-onset bacteremia. Scientific reports. 2017;7(1):14640.

111. Turner P, Fox-Lewis A, Shrestha P, Dance DAB, Wangrangsimakul T, Cusack TP, et al. Microbiology Investigation Criteria for Reporting Objectively (MICRO): a framework for the reporting and interpretation of clinical microbiology data. BMC medicine. 2019;17(1):70.

112. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Annals of internal medicine. 2007;147(8):573-7.

113. Can F, Azap OK, Seref C, Ispir P, Arslan H, Ergonul O. Emerging Escherichia coli O25b/ST131 clone predicts treatment failure in urinary tract infections. Clinical Infectious Diseases. 2014;60(4):523-7.

114. Can F, Kurt-Azap Ö, İspir P, Nurtop E, Seref C, Loçlar İ, et al. The clinical impact of ST131 H30-Rx subclone in urinary tract infections due to multidrug-resistant Escherichia coli. Journal of global antimicrobial resistance. 2016;4:49-52.

115. Aykan SB, Ciftci IH. [Antibiotic resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis]. Mikrobiyoloji bulteni. 2013;47(4):603-18.

116. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, Şamlıoğlu P, Şirin MC, Derici YK, et al. Antimicrobial susceptibilities of Escherichia coli isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008–2014). Turkish journal of urology. 2016;42(1):32.

117. HACISEYİTOĞLU D, Yasemin Ç, BAŞGÖNÜL S, Serdar Ö. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu.

118. Bayraktar B, Pelit S, Bulut E, Aktaþ E. Trend in Antibiotic Resistance of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia Coli and Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infections. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. 2019;53(1):70-5.

119. Deniz Ögedey E, Cömert F, Köktürk F, Külah C, Aktaþ E. Detection of CTX-M Enzymes in ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamases) Producing Escherichia coli and Klebsiella spp Isolates. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2016;46(2):88-96.

120. Gonullu N, Aktas Z, Kayacan CB, Salcioglu M, Carattoli A, Yong DE, et al. Dissemination of CTX-M-15 β-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of Escherichia coli in a university hospital in Istanbul, Turkey. Journal of clinical microbiology. 2008;46(3):1110-2.

121. Cizmeci Z, Otlu B, Aktas E, Ordekci S, Acikgoz O, Gulec N. [Investigation of high-risk ST131 clone in ESBL-producing Escherichia coli isolates isolated from urine and non-urinary clinical specimens with MALDI-TOF MS and real time PCR]. Mikrobiyoloji bulteni. 2018;52(1):13-22.

122. Demirci M, Ünlü Ö, Tosun Aİ. Detection of O25b-ST131 clone, CTX-M-1 and CTX-M-15 genes via real-time PCR in Escherichia coli strains in patients with UTIs obtained from a university hospital in Istanbul. Journal of infection and public health. 2019.

123. Bozcal E, Eldem V, Aydemir S, Skurnik M. The relationship between phylogenetic classification, virulence and antibiotic resistance of extraintestinal pathogenic Escherichia coli in İzmir province, Turkey. PeerJ. 2018;6:e5470.

124. Cho SY, Kang CI, Cha MK, Wi YM, Ha YE, Chung DR, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Escherichia coli Sequence Type 131. Microbial drug resistance (Larchmont, NY). 2015;21(4):463-9.

125. Can F, Kurt-Azap O, Nurtop E, Ispir P, Seref C, Ergonul O. Molecular epidemiology of bloodstream-associated Escherichia coli ST131 H30-Rx subclone infection in a region with high quinolone resistance. Journal of medical microbiology. 2016;65(4):306-10.

126. Atac N, Kurt-Azap O, Dolapci I, Yesilkaya A, Ergonul O, Gonen M, et al. The Role of AcrAB-TolC Efflux Pumps on Quinolone Resistance of E. coli ST131. Current microbiology. 2018;75(12):1661-6.

127. Overdevest I, Haverkate M, Veenemans J, Hendriks Y, Verhulst C, Mulders A, et al. Prolonged colonisation with Escherichia coli O25:ST131 versus other extended-spectrum beta-

lactamase-producing E. coli in a long-term care facility with high endemic level of rectal colonisation, the Netherlands, 2013 to 2014. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2016;21(42).

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Nur Kına

Doğum yeri ve tarihi: Akşehir 27.03.1990

Uyruğu: T. C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu

İletişim adresi ve telefonu :19 mayıs mah. Dr. Şevketbey sok. Işık apt. No:20

Daire:3 nuranliacik@hotmail.com 05054177311

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015-2019: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

2007-2014: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2007: Afyon Zafer Anadolu Lisesi

1996-2004: Akşehir Adile Hanım İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2014-2014: Pratisyen Dr.

2015: Asistan Dr.

IV- Mesleki Deneyimi

Yunak İzzet Baysal Devlet Hastanesi (Pratisyen Dr.)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC)

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1. Barış, A., et al. "Evaluation of Mascia Brunelli rapid antigen test in the diagnosis of group A streptococcal pharyngitis." *Mikrobiyoloji bulteni* 51.1 (2017): 73-78.
2. Bayraktar, Banu, et al. "Comparison of Carba NP-Direct, Carbapenem Inactivation Method, and β-CARBA Tests for Detection of Carbapenemase Production in Enterobacteriaceae." *Microbial Drug Resistance* 25.1 (2018): 97-102.
3. Alp, Emel Ekşi, et al. "The Importance of Rapid Antigen Testing for Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis: A Single Center Experience." *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi* 12.3 (2018)
4. Topalc, Ummuhan Su, et al. "The evaluation of urine samples by Gram staining and matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in rapid diagnosis of urinary tract infections." The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital 51.4 (2017): 298-302.
5. Barış A, **Anlıaçık N**, Bulut M E, Deniz R, Yücel E, Aktaş E .Boğaz Sürüntü Örneklerinde A grubu beta-hemolitik streptokokların Tespitinde Mascia Brunelli HızlıAantijen Testinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2016
6. Bayraktar B., Barış A., **Kına N**., Çelik A., Zengin H. Tüberküloz Direkt Tanısında Gerçek-zamanlı PCR testi COBAS Taqman MTB'nin değerlendirilmesi. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2017
7. Banu Bayraktar, Ayşe Barış, Gülşah Malkoçoğlu, Duygu Erdemir, **Nur Kına** Enterobacteriacea izolatlarında karbapenemaz üretiminin tespitinde Karbapenem İnaktivasyon Metodu (CIM), CARBA NP ve β-CARBA testlerinin karşılaştırması . 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2017
8. Bulut M.E., **Kına N**., Yavuz Özer V., Aktaş E., Bayraktar B. Boğaz sürüntü örneklerinde A grubu beta-hemolitik streptokokların tespitinde BD hızlı antijen testinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2017

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

-Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

-Gıda ve Su kaynaklı Enfeksiyon Etkenleri Uygulamalı Eğitimi-Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara 2019

-Geçmişten Günümüze PZT ve Yeni Nesil DNA Dizi Analizi Kursu-Ankara Mikrobiyoloji Derneği, Ankara 2018

-Laboratuvar yönetimi, Klimud bahar okulu, Eskişehir 2017

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

EKLER

EK 1

Hasta Bilgileri
Hasta no /Gün.Ay.Yıl
1.Hasta Adı Soyadı
2. TC kimlik no

3.Örnek no

4. Servis

5.Doğum Tarihi

6.Cinsiyet

Mikrobiyoloji Laboratuarı Verileri

7.Bakteri Adı

8.Örnek türü

Klinik Veriler

Friedman kriterleri

9.Toplum kaynaklı enfeksiyonlar
-Hastaneye başvuru esnasında var olan veya yatıştan ilk 48 saatte gelişen enfeksiyonlardır

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar
-Hastaneye yatıştan ilk 48 saat sonra gelişen enfeksiyonlar

Diğer sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar
Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar; hastaneye kabul esnasında ya da ilk 48 saat içerisinde gelişen enfeksiyonlar aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi birini karşılıyorsa sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır.

- Enfeksiyondan önceki 30 gün içerisinde; sağlık hizmeti veren kuruluşlar ya da aile/arkadaşlar tarafından yara bakımı veya spesifik sağlık hizmeti almak; iv kemoterapi-medikal tedavi almak, hemodiyaliz kliniği/hastaneye başvurmak
- Enfeksiyondan önceki 90 gün içerisinde akut tedavi amaçlı iki ya da daha fazla gün hospitalize edilen hastalar
- Bakımevinde uzun süreli kalmak

10. SERVİS ☐ **POLİKLİNİK** ☐

11. Risk faktörleri
Yaş
Kadın/Erkek
Diyabet

Kronik akciğer yetmezliği
Kronik böbrek yetmezliği
Karaciğer Hastalığı (siroz)
Transplant
İmmunsupresyon (malignite, HIV, steroid kullanımı-doz, romatizmal hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı)
Son bir ay içinde antibiyotik kullanımı (penisilin, birinci kuşak sefalosporin, ikinci kuşak sefalosorin, üçüncü kuşak sefalosporin, karbapenem, florokinolon, herhangi bir antibiyotik)
Son bir yıl içerisinde hastaneye yatış öyküsü
Son bir yıl içerisinde operasyon öyküsü

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2015 **Tarih: 19/06/2018**
Konu: Onay Yazısı

Doç.Dr.Elif AKTAŞ SEPETÇİ

"Klinik E.coli izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun araştırılması" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Klinik E.coli izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun araştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Elif AKTAŞ SEPETÇİ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Mikrobiyoloji Kliniği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Klinik E.coli izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun araştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.05.2018		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygundur
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:1015**	**Tarih: 19/06/2018**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	**Endokrinoloji**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	**Biyokimya**	**Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD**	E	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırmak	**Çocuk**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD**	E	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.H.Kübra Elçioğlu	**Farmakoloji**	**Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD**	E	K X	E	H X	E X	H	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	**Halk Sağlığı**	**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	**Fizyoloji**	**Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	**Etik Deontoloji**	**SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Klinik E.coli izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun araştırılması**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	**Tekstil**	**Serbest Üye**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	**Nöroloji**	**Bilim Üniv.Nöroloji ABD**	E☐	K X	E☐	H X	E	H X	
Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman	**Dermatoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Av.Ülker Kuğu	**Hukuk**	**İl sağlık Müdürlüğü**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza: