

Derleme

Türkiye’de *Streptococcus pyogenes* Suşlarında *emm* Genotiplerinin Dağılımı ve Aşıyla Uyumu

(The distribution of *emm* genotypes in *Streptococcus pyogenes* strains and vaccine compliance in Turkey)

Firat Zafer MENGELOĞLU, Tekin TAŞ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BOLU

ÖZET

Gram-pozitif bakteriyel bir patojen olan *Streptococcus pyogenes*, başta akut farenjit olmak üzere nekrotizan fasiit, yumuşak doku enfeksiyonları, glomerulonefrit, akut romatizmal ateş ve streptokokal toksik şok sendromu gibi ciddi hastalıklara neden olabilirler.

Emm geni tarafından kodlanan M proteini, *S. pyogenes* suşlarının önemli bir virulans faktörüdür ve *S. pyogenes*'e karşı oluşan antikor yanıtından büyük oranda sorumludur. *S. pyogenes* suşları *emm* genotipine göre sınıflandırılmaktadır. Günümüzde 124 tipi tanımlanmış olan *emm* geni dizisi, standart olarak DNA sekans analizi yöntemi ile belirlenmektedir.

Ülkemizde Ankara, İstanbul, Zonguldak ve Konya’da *emm* genotiplerinin dağılımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. *emm* geni tiplendirilebilen toplam izolat sayısı 287 olan bu çalışmalara göre en sık saptanan genotipler; *emm1* (%25,1), *emm12* (%25,1), *emm3* (%12,0), *emm89* (%10,9), *emm4* (%8,6) ve *emm77* (%5,1) olarak görülmektedir.

S. pyogenes için çok değerlikli aşı geliştirme çalışmaları yürütülmektedir. Türkiye’de 26-valanlı aşının kapsama oranı %77,0’dır (%74-%77,7). Dünyanın bazı bölgelerinde sık görülen *emm* tiplerinin aşı kapsamında olmaması araştırmacıları yeni aşı geliştirmeye yöneltmiştir ve 30-valanlı olan bu yeni aşıda Türkiye’de sık bulunan *emm4* genotipi aşı kapsamına alınmış ve sonuç olarak kapsama oranı %91,9’a çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pyogenes; *emm*; 26-valan; 30-valan; Türkiye

ABSTRACT

Streptococcus pyogenes, a gram-positive bacterial pathogen, may cause particularly acute as well as necrotizing fasciitis, soft tissue infections, glomerulonephritis, acute rheumatic fever and streptococcal toxic shock syndrome.

M protein, encoded by *emm* gene, is an emergent virulence factor of *S. pyogenes* strains and is mostly responsible for the antibody response against this pathogen. *S. pyogenes* strains are classified according to *emm* genotypes. *emm* gene sequences of which 124 types have been defined to date are determined by DNA sequence analysis as a standard method.

Studies in Ankara, İstanbul, Zonguldak and Konya were conducted on the distribution of *emm* genotypes in Turkey. According to these studies in which a total of 287 isolates which could be typed, the most common genotypes were *emm1* (25.1%), *emm12* (25.1%), *emm3* (12.0%), *emm89* (10.9%), *emm4* (8.6%) and *emm77* (5.1%), respectively.

Trials are currently conducted for developing multi-valent vaccine. In Turkey, the coverage rate of 26-valent vaccine is 77.0% (74.0-77.7%). The uncovering the common *emm* types in some regions of the world has led the researchers to develop new vaccines and the genotype *emm4* which is common in Turkey isolates are included in this new 30-valent vaccine and in conclusion, the coverage rate has increased to 91.9%.

Key Words: Pyogenes; *emm*; 26-valent; 30-valent; Turkey

GİRİŞ

Streptococcus pyogenes dünya genelinde yılda yaklaşık 600 milyon farenjit olgusundan sorumlu gram-pozitif bakteriyel patojendir. *S. pyogenes* suşları akut farenjite ek olarak nekrotizan fasiit, yumuşak doku enfeksiyonları, glomerulonefrit, akut romatizmal ateş ve streptokokal toksik şok sendromu gibi ciddi hastalıklara neden olabilirler. Bu yüzden bu patojenler majör bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir^{1,2}.

M proteini *S. pyogenes* suşlarının önemli bir virulans faktörüdür ve *S. pyogenes*'e karşı oluşan antikor yanıtından en çok sorumlu kısmıdır. M proteini *emm* geni tarafından kodlanmaktadır. *S. pyogenes* suşları *emm* genotipine göre sınıflandırılmaktadır. *emm* geni dizisi günümüzde standart olarak

DNA sekans analizi yöntemi ile belirlenmekte ve epidemiyolojik çalışmalarda genotiplendirme amacıyla kullanılmaktadır³. Günümüzde 124 *emm* tipi tanımlanmış durumdadır³.

Türkiye’de Ankara, İstanbul, Zonguldak ve Konya’da *emm* genotiplerinin dağılımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır⁴⁻⁷. *emm* geni tiplendirilebilen toplam izolat sayısı 287 olan bu çalışmalara göre en sık saptanan genotipler; *emm1* (%25,1), *emm12* (%25,1), *emm3* (%12,0), *emm89* (%10,9), *emm4* (%8,6) ve *emm77* (%5,1) olarak görülmektedir (Tablo 1)⁴⁻⁷.

Tüm *S. pyogenes* suşları tarafından üretilen ve konak organizmada koruyucu bağışıklığa neden olan M proteini aşı çalışmaları için uygun bir molekül olarak değerlendirilmiştir^{1,8,9}. *S. pyogenes* için çok değerlikli aşı geliştirme çalışmaları yürütülmektedir^{8,9}.

Söz konusu aşılarından biri 26-valanlı diğeri ise 30-valanlı olup sıklıkla streptokokal farenjit ve invazif enfeksiyonlara neden olan *emm* tiplerini kapsamaktadır^{8,9}.

Yazışma adresi:

Dr. Firat Zafer MENGELOĞLU
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu
e-mail: mengeloglu@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 21.12.2012
Yayına kabul tarihi : 20.07.2013

Tablo 1. Ülkemizde Yapılmış Çalışmalarda en sık Saptanan *emm* Genotiplerinin Dağılımı (%)

<i>emm</i> tipi	Ankara çalışması ⁴ 2006 (n=91)	İstanbul çalışması ⁵ 2009 (n=61)	Zonguldak çalışması ⁶ 2010 (n=112)	Konya çalışması ⁷ 2011 (n=23)	Türkiye geneli
<i>emm1</i>	12,1	22,9	12,5	21,7	25,1
<i>emm12</i>	16,5		25,9		25,1
<i>emm3</i>	15,4	11,5			12,0
<i>emm89</i>			14,3	13,0	10,9
<i>emm4</i>		10,0	8,0		8,6
<i>emm77</i>			8,0		5,1
<i>emm5</i>		8,2			2,9
<i>emm29</i>	5,5				2,9
<i>emm75</i>	5,5				2,9
<i>emm6</i>	4,3				2,3
<i>emm18</i>				8,7	1,1
<i>emm19</i>				8,7	1,1

Tablo 2. *S. pyogenes* Aşılarının Bölgelere Göre *emm* Genotiplerini Kapsama Oranları

Bölge	26-valanlı aşı kapsama oranı (%)	30-valanlı aşı kapsama oranı (%)
Türkiye ⁴⁻⁷ (n=287)	77,0	91,9
Yüksek gelirli ülkeler ² (n=32143)	72,8	~92*
Güney Amerika ² (n=757)	71,9	
Orta Doğu ² (n=1219)	63,2	
Asya ² (n=2248)	60,5	
Afrika ² (n=331)	39,0	~37*
Dünya geneli ² (n=38081)	69,7	

*Steer ve ark.'nın yaptığı meta analizden yaklaşık olarak hesaplanarak tabloya eklenmiştir.

Steer ve ark.² yaptıkları sistematik derlemede 26-valanlı aşının bölgesel olarak kapsama oranlarını bildirmiştir; buna göre yüksek gelirli ülkelerde %72,8; Latin Amerika'da %71,9; Orta Doğu'da %63,2; Asya'da %60,5; Afrika'da %39,0; Pasifik'te %23,9 ve genel ortalama %69,7 izolatın aşı kapsamında olduğunu belirtmiştir (Tablo 2).

Türkiye'de bu oran %77,0'dır (%74-77,7)⁴⁻⁷. Söz konusu aşının içeriğinde bulunan bazı *emm* tiplerinin "ihtiyaç dışı" olması; bazı bölgelerde sık görülen *emm* tiplerinin ise aşı kapsamında olmaması araştırmacıları yeni aşı geliştirmeye yöneltmiştir. Dale ve ark.⁹ 30-valanlı yeni aşı geliştirmişlerdir. Bu aşıda 26-valanlı aşıda bulunan *emm1.2*, *emm43*, *emm13*, *emm59*, *emm33*, *emm101* ve *emm76* tipleri çıkarılmış; aşıya *emm4*, *emm73*, *emm58*, *emm44*, *emm78*, *emm118*, *emm82*, *emm83*, *emm81*, *emm87* ve *emm49* tipleri eklenmiştir. Bu yeni şablona göre Türkiye'de sık bulunan *emm4*, *emm44* ve *emm118* genotipleri aşı kapsamına alınmış olmaktadır⁹.

İstanbul'da yapılan çalışmada⁵ izolatların %77,0'ı 26-valanlı aşı kapsamında iken, 30-valanlı aşıda bu oran %93,4'e; Zonguldak'ta yapılan çalışmada⁶ %77,7'den %91,1'e çıkmış olmaktadır.

Yeni aşı ile yüksek gelirli ülkeler için %72,8 olan kapsama oranının %92 civarına çıkmış olduğu görülmektedir. Buna göre 30-valanlı aşının dünya genelini değil de yüksek gelirli ülkeleri kapsamayı hedef aldığı düşünülebilir. Ülkemiz için de kapsama oranının artmış olması bu olası hedefin olumlu sonucu olarak görülebilir.

Sonuç olarak Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda 26-valanlı aşı kapsamı oranları birbirine çok yakın çıkmıştır; 30-valanlı yeni aşının Türkiye'de çok daha iyi bir kapsama alanına sahip olduğu görülmektedir.

Yazarın beyanı: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.
(Conflict of interest statement: None declared)

REFERANSLAR

1. Shea PR, Ewbank AL, Gonzalez-Lugo JH, et al. Group A Streptococcus *emm* gene types in pharyngeal isolates, Ontario, Canada, 2002-2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17:2010-7.
2. Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, Carapetis JR. Global *emm* type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009;9:611-6.
3. CDC. *emm* types. (http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/types_emm103-124.htm) (Erişim tarihi: 10.09.2012).
4. Akça G. Boğaz enfeksiyonu nedeni olan A grubu beta hemolitik streptokokların M protein tiplerinin "*emm*" gen sekans analizi ile belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Doktora Tezi, Ankara, 2006. (<http://tez2.yok.gov.tr/>)
5. Erkin Çakmak A. İstanbul'da 2007-2009 döneminde çocuk hastaların boğaz kültürlerinden izole edilen A grubu beta hemolitik streptokokların M protein (*emm*) geni tiplendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp

- Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009. (<http://tez2.yok.gov.tr/>).
6. Mengeloğlu FZ, Aktaş E, Otlı B, et al. Hasta ve taşıyıcılardan izole edilen grup A streptokoklarda *emm* geni tiplerinin, toksin gen profilinin ve klonal ilişkinin araştırılması. (Poster bildirisi, Poster No:259) 34. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 2010, Girne, KKTC.
7. Arslan U, Oryaşın E, Eskin Z, et al. *Streptococcus pyogenes* suşlarında *emm* genotip dağılımı. (Poster Bildirisi, Poster No: 030). 7. Ulusal Tanısal ve Moleküler Mikrobiyoloji Kongresi, 2012, Ankara.
8. Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Beall B, Dale JB. Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. *Infect Immun* 2002;70:2171-7.
9. Dale JB, Penfound TA, Chiang EY, Walton WJ. New 30-valent M protein-based vaccine evokes cross-opsonic antibodies against non-vaccine serotypes of group A streptococci. *Vaccine* 2011;29:8175-8.