

BÖLÜM 22

MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİ NEDEN GEREKLİ, YÖNTEMLERDEKİ GELİŞMELER NELERDİR?

Rıza DURMAZ¹
Ülker ÇUHACI²

Moleküler epidemiyoloji terimi 1970'lerde ve 1980'lerin başında üç ayrı alanda kullanılmaya başlandı: kanser epidemiyolojisi, çevresel epidemiyoloji ve bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojisi. Bu bölümde, insanlardaki bakteriyel enfeksiyonların moleküler epidemiyolojisi üzerinde durulacaktır. Moleküler epidemiyoloji, popülasyondaki bir enfeksiyonun seyrini izlemek ve bulaşmanın yanı sıra patojenlerin popülasyon yapısını ve evrimini anlamak için moleküler veya genetik belirteçler kullanan bir disiplindir. Diğer bir ifadeyle moleküler epidemiyoloji, moleküler tiplendirme yöntemleri kullanılarak insan ve hayvanlardaki hastalıkların dağılımı ve belirleyicilerinin incelenmesidir. Bir tür içerisindeki mikroorganizmaların farklı genotiplerinin belirlenmesi olarak ifade edilen moleküler tiplendirme bugünlerde mikrobiyoloji laboratuvarlarında yürütülmekte olan işlemlerin bir parçası haline gelmiştir. Genotiplendirmesi yapılan suşlar kendi aralarında ve izole edildikleri konak/kaynak verileriyle karşılaştırılarak, aynı tür içindeki izolatlardan epidemiyolojik olarak ilişkili olanların

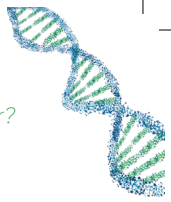
olmayanlardan ayrımı sağlanabilmektedir. Moleküler epidemiyolojinin temel amacı, tanımlanmış bir çevre içinde, konaklarla etkileşime giren mikroorganizmaların genotipik özelliklerine bakılarak konaklar arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi doğrulamak veya dışlamaktır. Enfeksiyon hastalıklarının moleküler epidemiyolojisi, patojenlerin yerel veya uluslararası düzeyde yayılmasını izlemek için suş tiplemesinden çok daha fazlasıdır. Bir moleküler epidemiyolojik çalışma, konağın enfeksiyona duyarlılığını yansıtan biyobelirteçlerin araştırılmasını da amaçlamaktadır¹⁻³.

Moleküler Epidemiyoloji Neden Gereklidir

Moleküler epidemiyolojik incelemelerle salgınların kaynakları, yayılma yolları, hastane, kurum, ülke, bölge veya küresel seviyede yayılımları hakkında yararlı bilgiler elde edilmektedir. Bugün moleküler yöntemler sayesinde bir toplumdaki tüberküloz vakaları arasındaki yakın dönemde gerçekleşmiş olan yeni bulaş, geçmişteki bir enfeksiyonun re-aktivasyonundan ayırt edebilmektedir. Cinsiyet, yaş,

¹ Prof. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., rdurmaz@ybu.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ulkerchuhaci@yiu.edu.tr

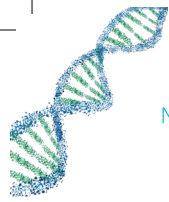


Sonuç

Mikrobiyal tiplendirmede, belirlenen amaca uygun olarak bazı fenotipik ve genotipik özelliklerden yararlanılmaktadır. Biyotiplendirme, serotiplendirme, bakteriyofaj tiplendirmesi, bakteriyosin tiplendirmesi, antibiyotiklere duyarlılık profilinin incelenmesi, multi-lokus enzim elektroforezi ve kütle spektrometri gibi fenotiplendirme yöntemleri geçmişte uzun süre kullanılmıştır. Bu yöntemlerden bugün halen değişik düzeylerde yararlanılmakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda önemli dezavantajlarla karşılaşmaktadır. Bu durum araştırmacıları ayırım gücü daha yüksek, salgınların saptanması ve sürveyans çalışmalarına olanak sağlayan moleküler tiplendirme yöntemlerini kullanmaya yöneltmiştir. Tam genom dizisini çıkarmaya olanak veren yeni nesil dizileme sistemlerindeki teknolojik ilerlemeler, bu yöntemleri birçok Avrupa ülkesinde büyük salgınlardaki suşların karakterizasyonunda kullanılabilir hale getirmiştir. Ancak tam genom dizileme hala rutin sürveyansta kullanılmayacak kadar pahalı, zahmetli ve zaman alıcı bir işlemdir.

Kaynaklar

- Riley LW, Blanton RE. Advances in molecular epidemiology of infectious diseases: Definitions, approaches, and scope of the field. *Microbiol Spectr* 2018;6(6),10.1128.
- Durmaz R. Moleküler epidemiyolojik tiplendirme yöntemlerinin hastane enfeksiyonlarında kullanımı, pp: 303-327. In: Doğanay M, Unal S, Çetinaya Şardan Y (eds), *Hastane Enfeksiyonları Kitabı*. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2013.
- Tummler B. Molecular epidemiology in current times. *Env Microbiol* 2020;22(12): 4909-18.
- Honardoost M, Rajabpour A, Vakili L. Molecular epidemiology; New but impressive. *Med J Islam Repub Iran* 2018;32: 53.
- Kayabas U, Bayraktar M, Otlu B, Ugras M, Ersoy Y, Bayindir Y, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* because of inadequate disinfection procedures in a urology unit: a pulsed-field gel electrophoresis-based epidemiologic study. *Am J Infect Control* 2008;36(1): 33-8.
- Wroblewski D, Saylors A, Haas W, Cummings K, Cukrovany A, Connors J, et al. The Use of culture, molecular methods and whole genome sequencing to detect the source of an outbreak of Legionnaire's disease in New York State. *Int J Infect Dis* 2022;116: 96-97.
- Lu J, du Plessis L, Liu Z, Hill V, Kang M, Lin H, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China. *Cell* 2020;181(5): 997-1003.e9.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(16): 2027-34.
- GISAID. Traking of variant. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>. Erişim tarihi: 10.05.2022
- Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med* 2020;26(5): 483-95.
- Tommy Tsan-Yuk Lam, Na Jia, Ya-Wei Zhang, Marcus Ho-Hin Shum, Jia-Fu Jiang, Hua-Chen Zhu, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *Nature* 2020;583: 282-85.
- Liu P, Jiang JZ, Wan XF, Hua Y, Li L, Zhou J, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog* 2020;16(5): e1008421.
- Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet* 2015;47(3): 242-49.
- Torok ME, Peacock SJ, pp 36-38. In: Persing DH, Tenover FC, Hayden RT, Ieven M, Miller MB, Nolte FS, (eds), *Molecular Microbiology Diagnostic Principles and Practice*. 2016, 3th ed. ASM Press, Washington, DC.
- Palaniappan RU, Zhang Y, Chiu D, Torres A, Debroy C, Whittam TS, et al. Differentiation of *Escherichia coli* pathotypes by oligonucleotide spotted array. *J Clin Microbiol* 2006;44(4): 1495-501.
- Denamur E, Clermont O, Bonacorsi S, Gordon D. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2021;19: 37-54.
- Croxen MA, Finlay BB. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 2010;8: 26-38.
- Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2018;64(3): 251-54.
- Mead PS, Hills SL, Brooks JT. Zika virus as a sexually transmitted pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31(1): 39-44.
- Thorson AE, Deen GF, Bernstein KT, Liu WJ, Yamba F, Habib N, et al. Persistence of Ebola virus in semen among Ebola virus disease survivors in Sierra Leone: A cohort study of frequency, duration, and risk factors. *PLoS Med* 2021;18(2): e1003273.
- Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial infection. *Crit Care Med* 2021;49(2): 169-87.
- Nutman A, Marchaim D. How to: molecular investigation of a hospital outbreak. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(6): 688-695.
- Casanova J-L, Abel L. The human genetic determinism of lifethreatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity? *Human Genetics* 2020;139: 681-694.
- Lewnard JA, Reingold AL. Emerging challenges and opportunities in infectious disease epidemiology. *Am J Epidemiol* 2019;188(5): 873-82.
- Ranjbar R, Karami A, Farshad S, Giammanco GM, Mammina C. Typing methods used in the molecular epidemiology of microbial pathogens: a how-to guide. *New Microbiol* 2014;37(1): 1-15.
- Villa L, Carattoli A. Plasmid typing and classification. *Methods Mol Biol* 2020;2075: 309-21.
- Lin T, Lin L, Zhang F. Review on molecular typing methods of pathogens. *Open J Med Microbiol* 2014;4: 147-52.
- Lopez-Canovas L, Martinez Benitez MB, Herrera Isidron JA,



- Flores Soto E. Pulsed field gel electrophoresis: Past, present, and future. *Anal Biochem* 2019;573: 17-29.
29. Neoh HM, Tan XE, Sapri HF, Tan TL. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the "gold standard" for bacteria typing and current alternatives. *Infect Genet Evol*. 2019;74: 103935.
30. Tolar B, Joseph LA, Schroeder MN, Stroika S, Ribot EM, Hise KB, et al. An overview of PulseNet USA databases. *Foodborne Pathog Dis* 2019;16(7): 457-62.
31. Jeon S, Lim N, Park S, Park M, Kim S. Comparison of PFGE, IS6110-RFLP, and 24-locus MIRU-VNTR for molecular epidemiologic typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known epidemic connections. *J Microbiol Biotechnol* 2018;28(2): 338-46.
32. Pusparini N, Waturangi DE, Usia T, Nikastrri E. Genetic diversity of *Escherichia coli* isolated from ice cube production sites. *BMC Res Notes* 2018;11(1): 659.
33. Borba MP, Ballarini AE, Witusk JPD, Lavin P, Van Der Sand S. Evaluation of BOX-PCR and REP-PCR as molecular typing tools for Antarctic *Streptomyces*. *Curr Microbiol* 2020;77(11): 3573-81.
34. Vuylsteke M, Peleman J, Van Eijk M. AFLP technology for DNA fingerprinting. *Nat Protoc* 2007;2: 1387-98.
35. Farnad MS, Momtaz H, Mosavari N, Khosravi Y, Tadayon, K. Insight into population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the multiethnic province of Alborz, Iran. *Iran J Microbiol* 2021;13(1): 58-64.
36. Martín B, Bover-Cid S, Aymerich T. MLVA subtyping of *Listeria monocytogenes* isolates from meat products and meat processing plants. *Food Res Int* 2018;106: 225-32.
37. Christophe BL, Mott M, da Cunha G, Caierão J, D Azevedo P, Dias C. Characterisation of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease in adults following the introduction of PCV10 in Brazil. *J Med Microbiol* 2018;67(5): 687-94.
38. Svahn AJ, Chang SL, Rockett RJ, Cliff OM, Wang Q, Arnott A, et al. Genome-wide networks reveal emergence of epidemic strains of *Salmonella* Enteritidis. *Int J Infect Dis* 2022;17: 65-73.
39. Konstantinovski MM, Veldkamp KE, Lavrijsen APM, Bosch T, Kraakman MEM, Nooij S, et al. Hospital transmission of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* evaluated by whole-genome sequencing. *J Med Microbiol* 2021;70(7): 001384.
40. Thawornwattana Y, Mahasirimongkol S, Yanai H, Maung H, Cui Z, Chongsuvivatwong V, et al. Revised nomenclature and SNP barcode for *Mycobacterium tuberculosis* lineage 2. *Microb Genom* 2021;7(11): 000697.
41. Silva LA, Coronato B, Schlackman J, Marsh JW, Ezeonwuka C, Fernandes A. et al. *Neisseria meningitidis* disease-associated clones in Amazonas State, Brazil. *Infect Dis* 2018;50(9): 697-704.
42. Feijao P, Yao HT, Fornika D, Gardy J, Hsiao W, Chauve C, et al. MentaliST - A fast MLST caller for large MLST schemes. *Microb Genom* 2018;4(2): e000146.
43. Blanc DS, Magalhães B, Koenig I, Senn L, Grandbastien B. Comparison of whole genome (wg-) and core genome (cg-) MLST (BioNumerics™) versus SNP variant calling for epidemiological investigation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol* 2020;11: 1729.
44. Michael Dunne W, Jr Pouseele H, Monecke S, Ehrlich R, van Belkum A. Epidemiology of transmissible diseases: Array hybridization and next generation sequencing as universal nucleic acid-mediated typing tools. *Infect Genet Evol* 2018;63: 332-45.
45. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol* 2021;82(11): 801-811.
46. McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation sequencing technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9(11): a036798.
47. Field N, Cohen T, Struelens MJ, Palm D, Cookson B, Glynn JR, et al. Strengthening the Reporting of Molecular Epidemiology for Infectious Diseases (STROME-ID): an extension of the STROBE statement. *Lancet Infect Dis* 2014;14(4): 341-52.