



Hipervirülan *Klebsiella pneumoniae* Savaşının Gizemi: Yersinyabaktin

Vatansever C¹, Ataç N¹, Albayrak Ö¹, Doğan Ö¹, Şahin E.Ö², Kılıçoğlu K.B², Demiray A², Ergönül Ö³, Gönen M^{1,4}, Can F¹.

¹Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

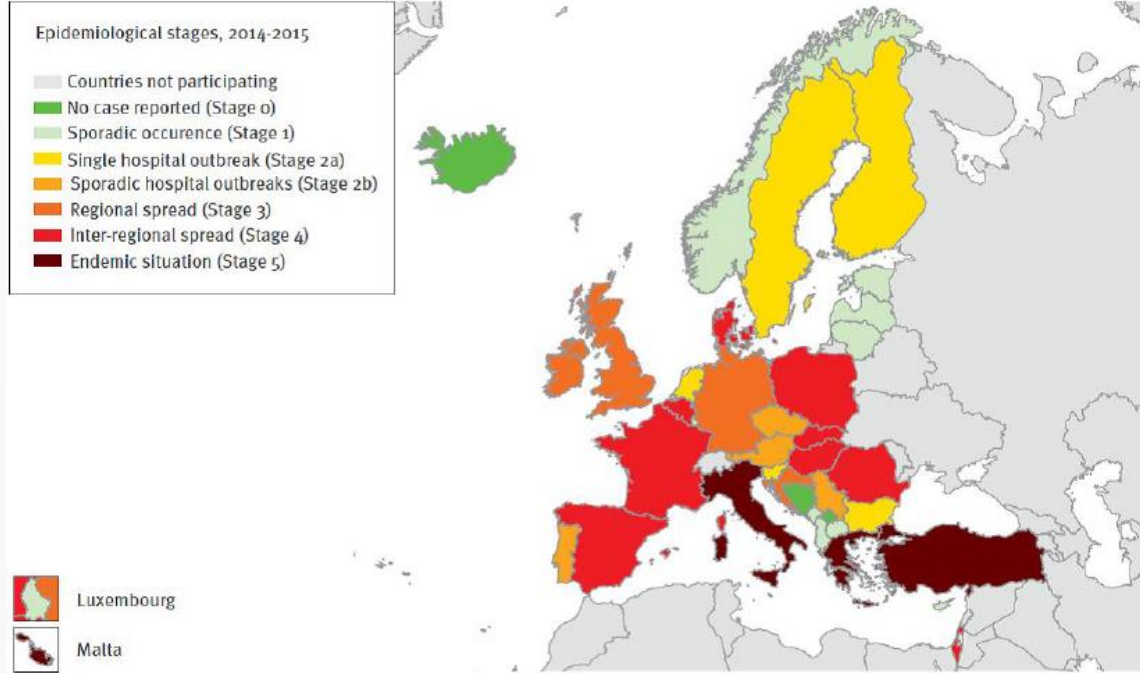
³Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴Koç Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği

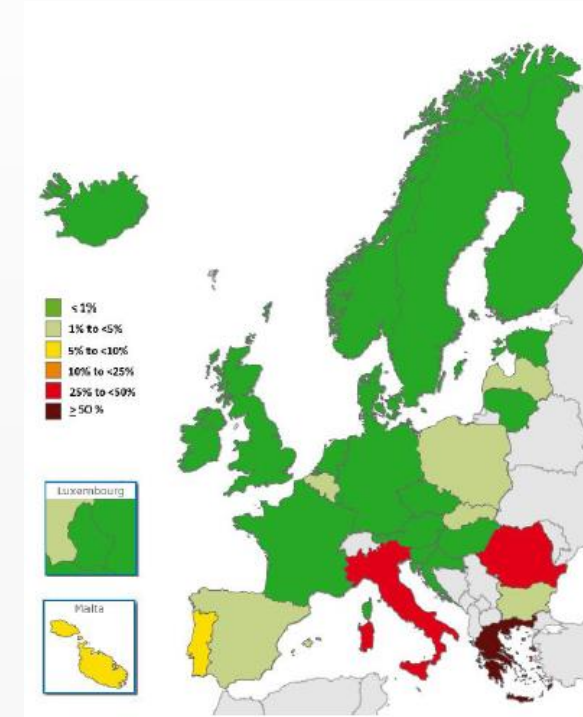


XX. TÜRK KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON
HASTALIKLARI KONGRESİ
Antalya, 13-16 Mart 2019

Klebsiella pneumoniae'da Çoklu İlaç Direnci



Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae* ve *E. coli*) ortaya çıkması görüldüğü 38 Avrupa ülkesi, **Mayıs 2015**, ECDC.

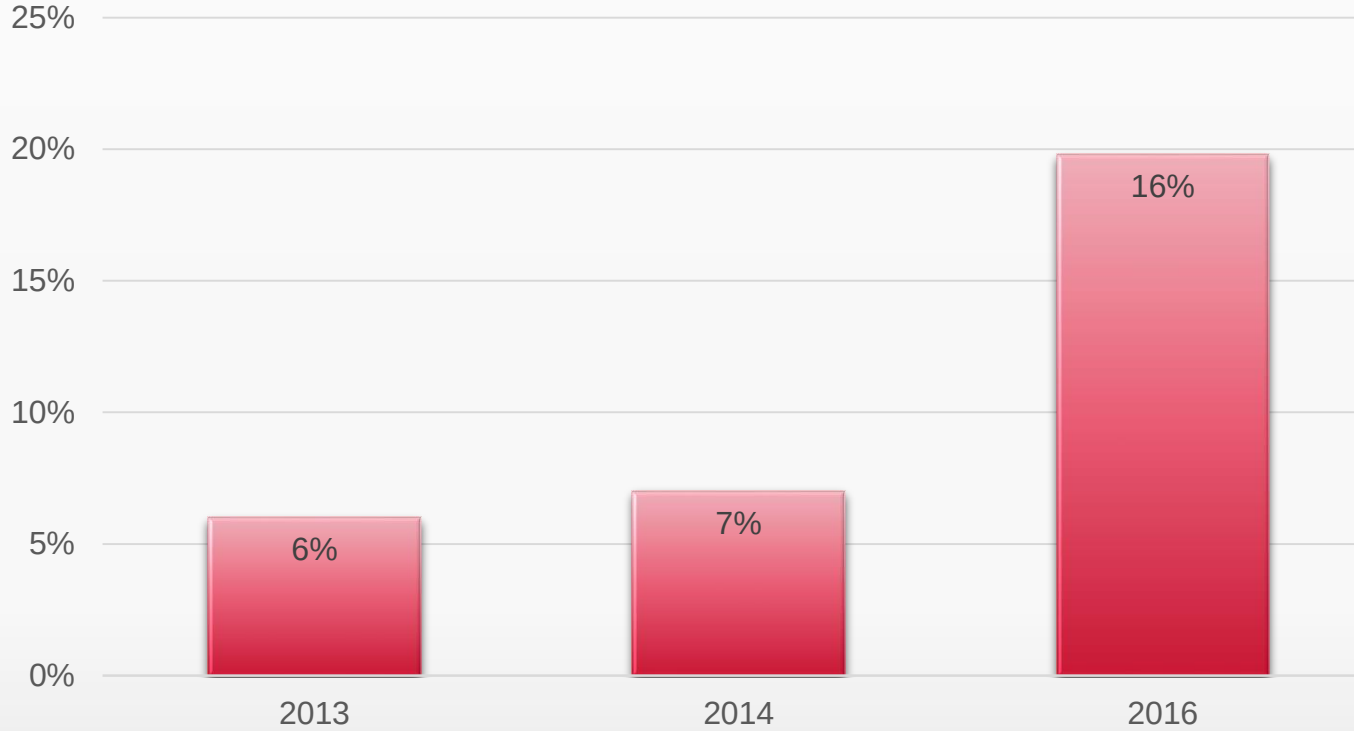


Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* yüzdesi, **2016**, ECDC.

Klebsiella pneumoniae'da Kolistin Direnci

- Çoklu ilaç dirençli *K. pneumoniae* tedavisinde **son çare olarak kullanılan kolistin**, kolistin dirençli *K. pneumoniae*'ların ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır.

K. pneumoniae'de kolistin direnç oranı, Türkiye



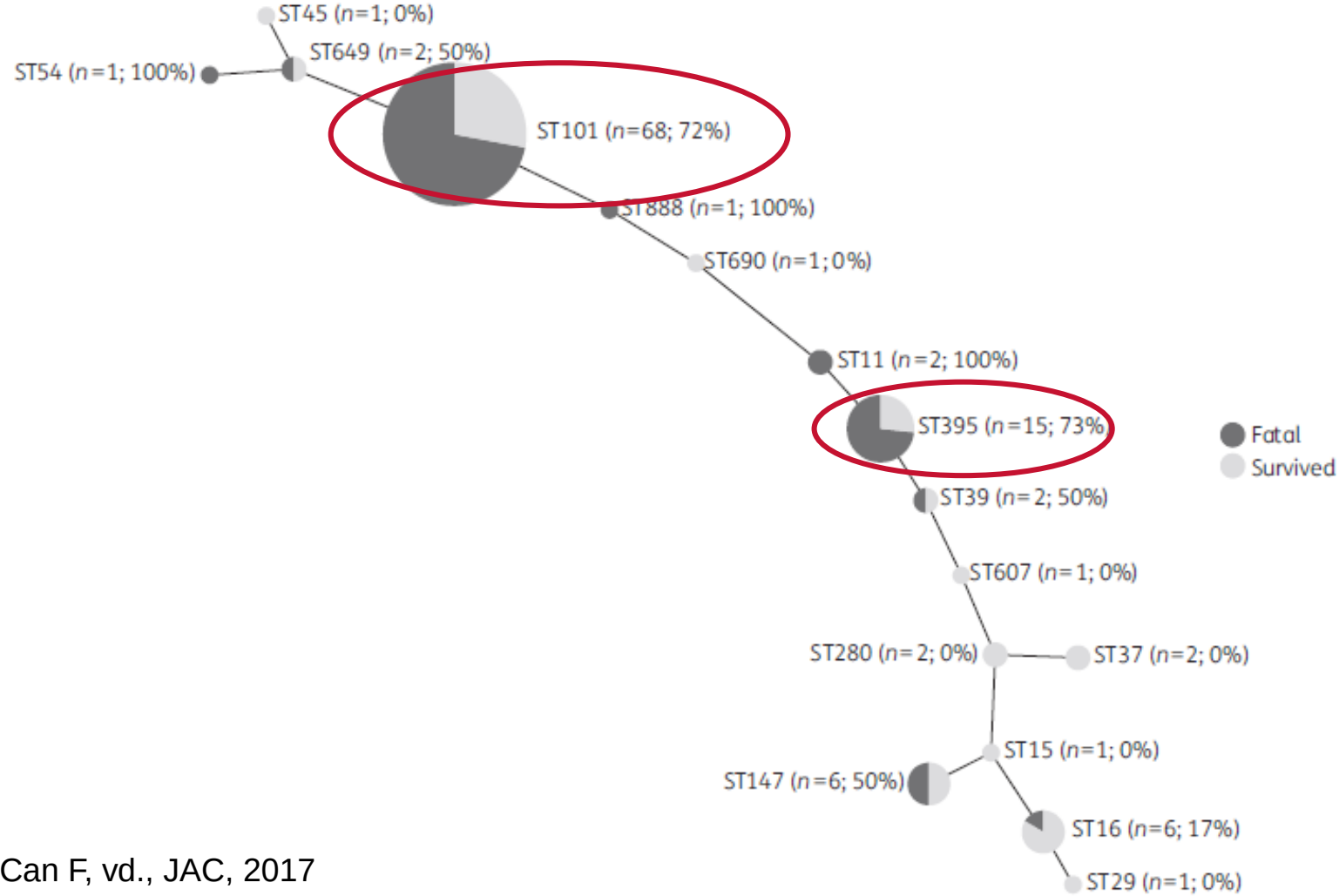
Ergönül Ö, vd., 2016; Aydın M, vd., 2018



K.pneumoniae'nin Hipervirülan Klonları

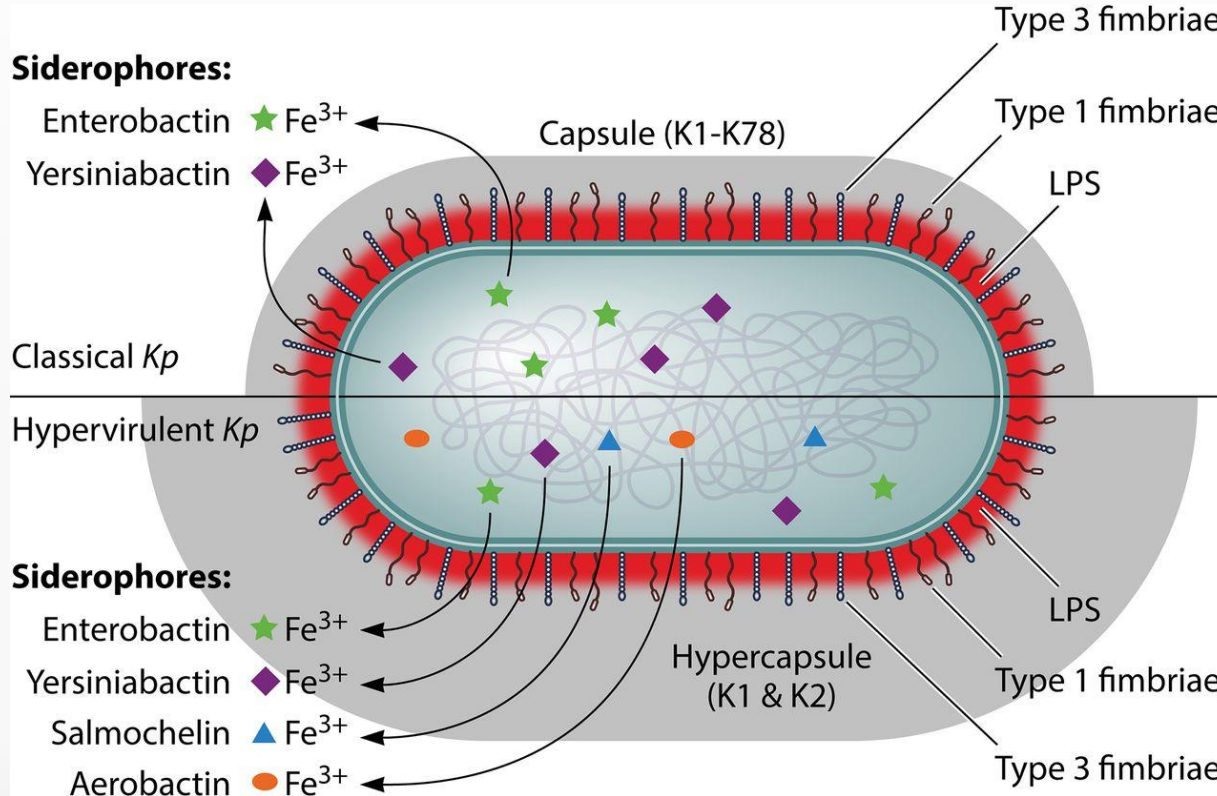
- Dünya genelinde önemli enfeksiyonlara sebep olan *K. pneumoniae*'nin hipervirülan klonları;

- ST258
- ST395
- ST11
- ST86
- ST395
- ST23
- ST101

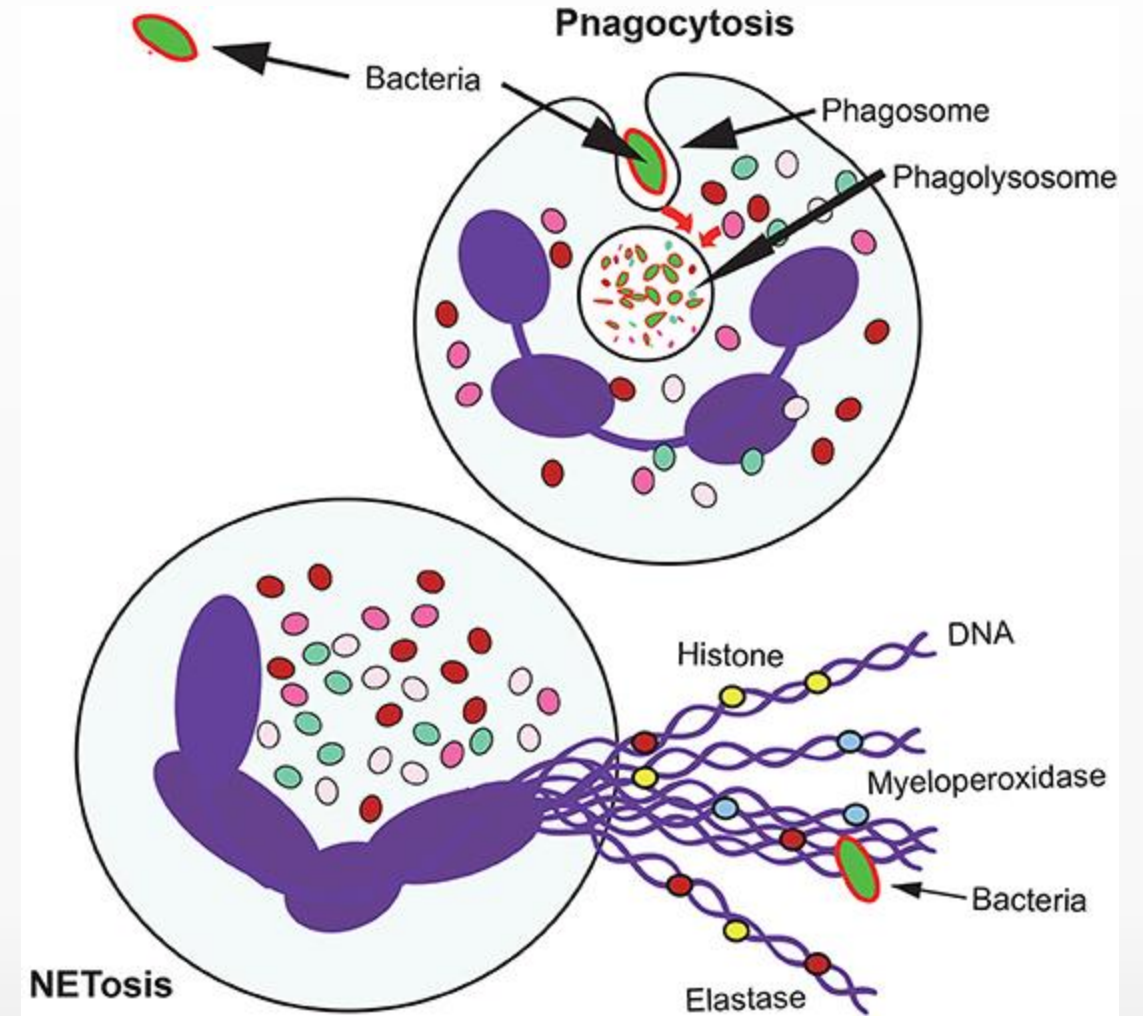


Can F, vd., JAC, 2017

K. pneumoniae'nin Virölans Mekanizması ve İmmün Sistem Yanıtı



- K. pneumoniae* taşıdığı farklı virölans faktörleri ile invazif enfeksiyonlara yol açar.



- NET'lerin görevi, bakterileri yakalamak ve konakçı hücrelere verilen zararı minimize ederek hücre dışı ölümü teşvik etmektir.

AMAÇ

- Bu çalışmanın amacı ülkemizde farklı merkezlerden kolistin dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu tanısı almış hastalardan izole edilen ST101 *K. pneumoniae*'nin virölans faktörlerinin gösterilmesi ve bu faktörlerin nötrofil yanıtına dirençteki rollerinin belirlenmesidir.



YÖNTEM



Türkiye’de bir çok farklı merkez kolistin dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonu olan 142 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

2015

2018



Hastaların demografik ve klinik bilgileri izlem sürecinde toplanmıştır.

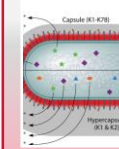


Kolistin Antibiyotik Duyarlılık Testi

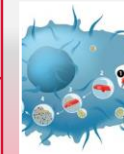


OXA-KPC karba m

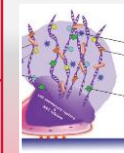
Tip1 ve Tip3 adhezin (FimH-1, mrkD)
Enterobaktin biyosentezi (entB)
Ayrobaktin reseptörü (iutA)
Yersinyabaktin reseptörü (fyuA)
Yersinyabaktin biyosentezi (ybtS)
Demir alım mekanizmasından sorumlu operon (kfu)
Mukoid fenotip A (rmpA)
Kapsül Tip1, Tip2 ve Tip5 (magA, K2Wzy, K5wzx)
Lipopplisakkarit biyosentezi (wabG)
Allantoin mekanizması (allS)



13 virülans gen analizi



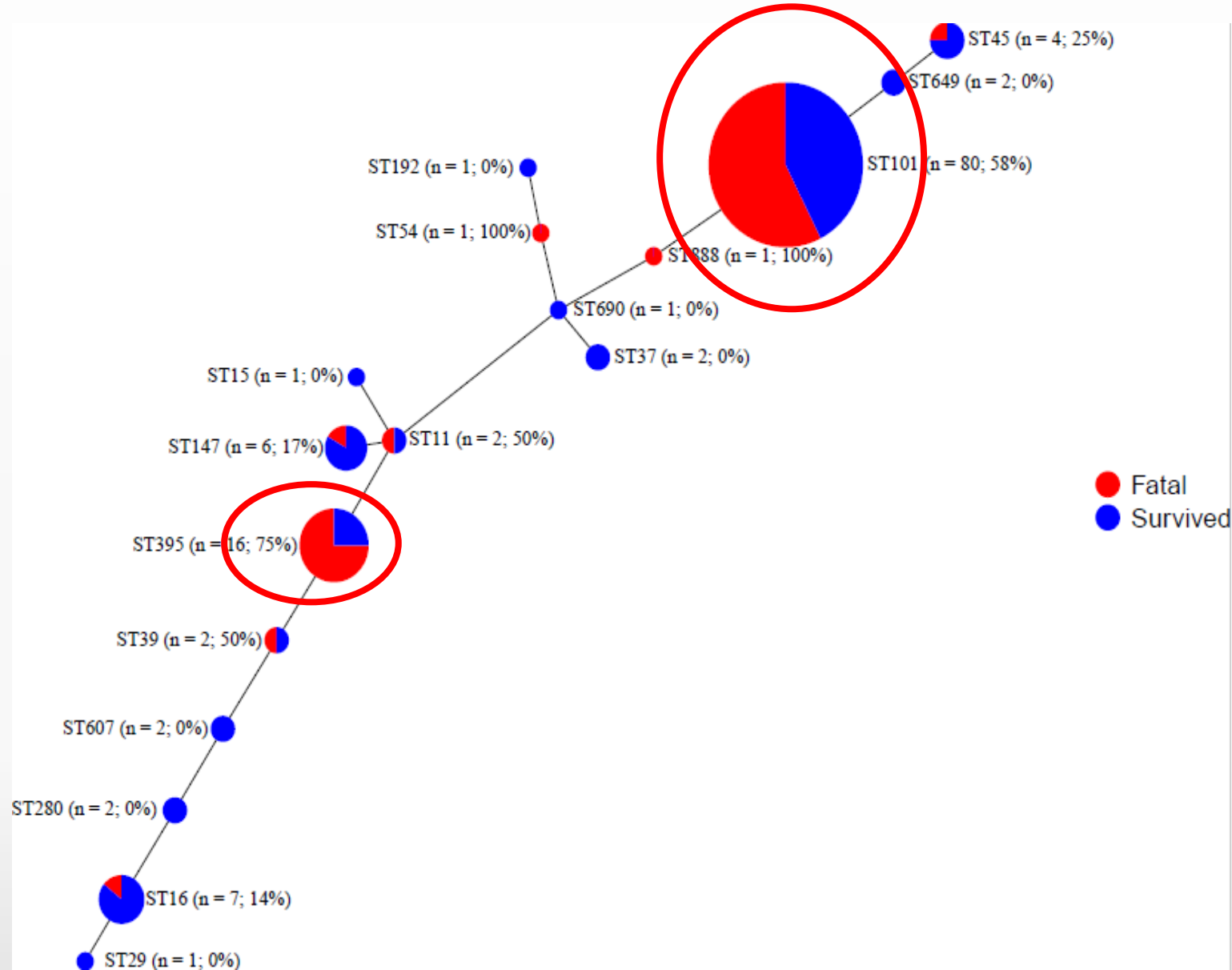
Fagositoz Analizi



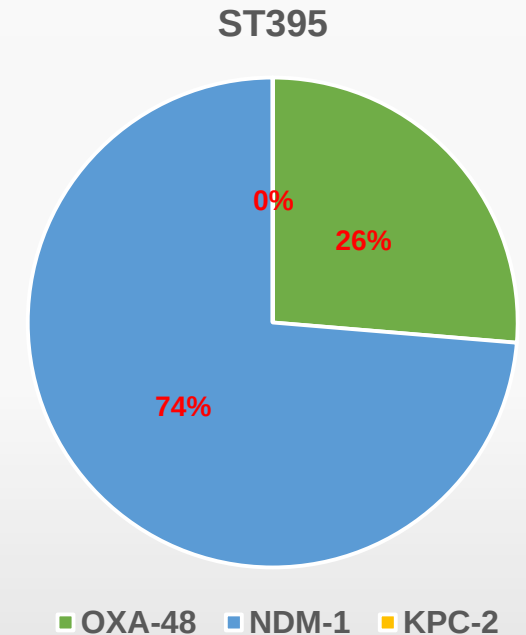
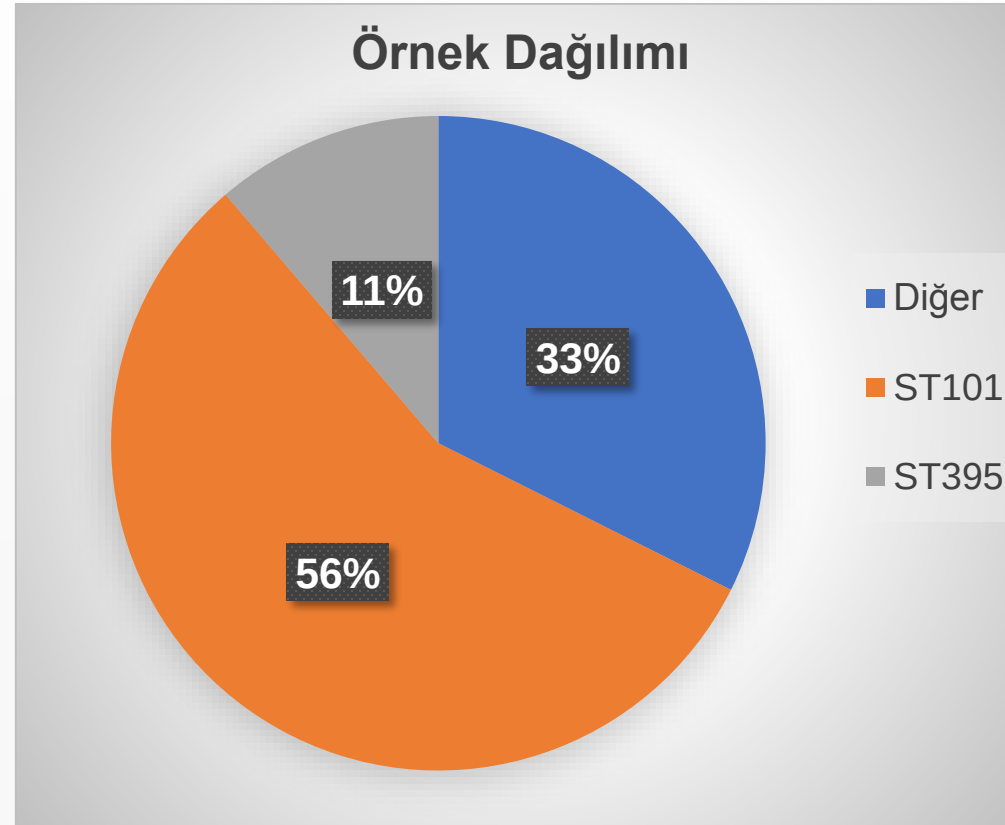
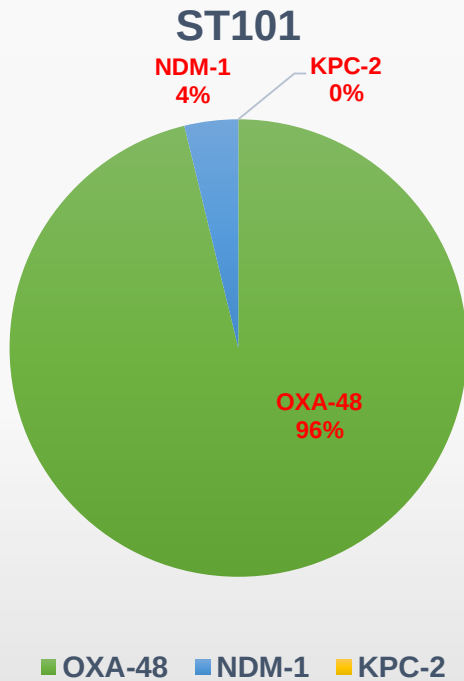
NETosis Analizi

BULGULAR

Hasta Sayısı	Toplam (n=142)	ST101 n=79	ST395 n=16	Diğerleri * (n=46)
Cinsiyet (Kadın)	60 (42)	34 (43)	7 (44)	19 (41)
Bakterimi	61 (43)	33 (41)	10 (63)	18 (39)
p		P=0.852	P=0.14	
VİP	67 (47)	44 (55)	9 (56)	14 (30)
p		P=0.009	P=0.07	
Mortality	95 (67)	61 (76)	12 (75)	22 (48)
p		P=0.002	P=0.08	
30-day mortality	72(51)	46 (58)	12 (75)	14 (30)
p		P=0.005	P=0.001	
Yoğun Bakım	119 (84)	68 (86)	15 (94)	36 (78)
p		P=0.323	P=0.26	



BULGULAR- Hipervirülan Klonlar



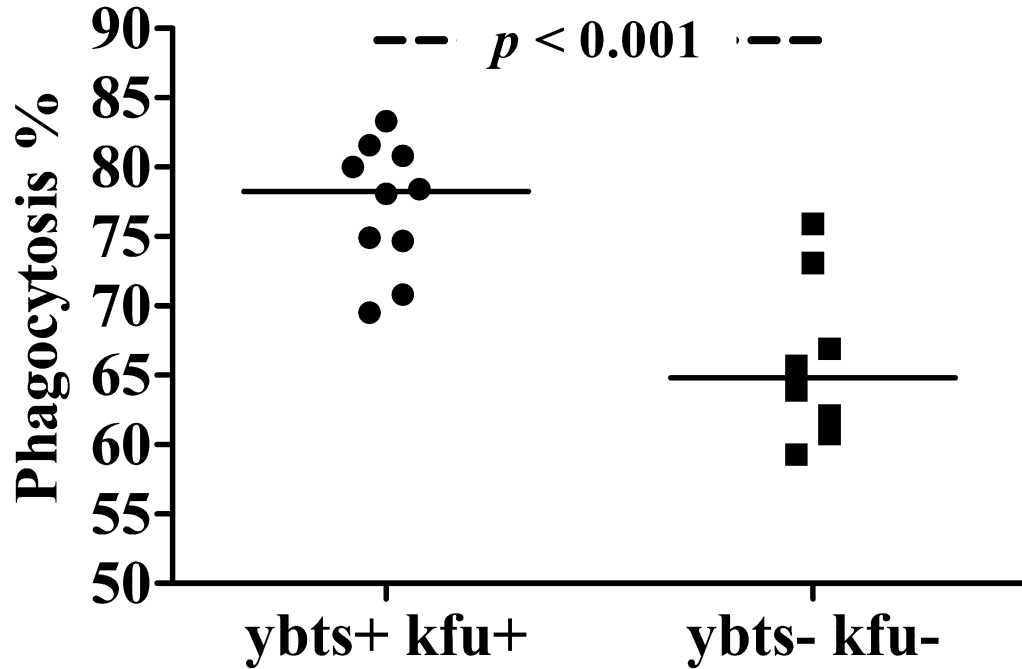
BULGULAR-Virölans Faktörler

- Demir alım mekanizmasıyla ilişkili virulans faktörleri, ybts ve kfu, ST101 klonunda belirgin olarak daha yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.001$).
- ybts ve kfu ;
 - 99% ST101
 - 94% ST395

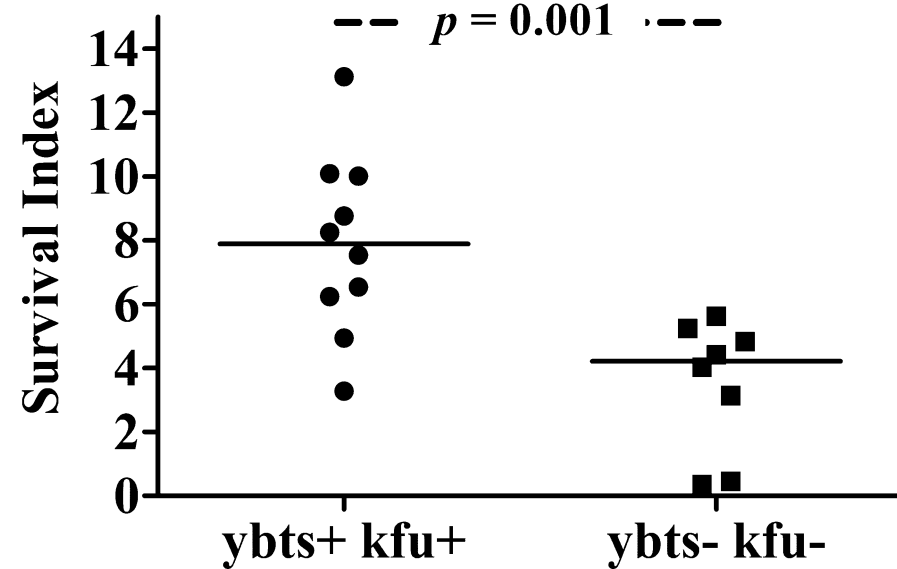
	Kapsül Tipi n (%)			Allontoin metabolizması	Demir Metabolizması				Adhezin		Mukoid Tip		Karbapenemaz		
	WabG	K2Wz y	K5wzx	AlIS	FyuA	Kfu	lutA	ybts	entB	mrkD	FimH	Rmp A	MagA	OXA-48	NDM-1
ST101 N=80 p	80 (100)	31 (39)	0	0	79 (99)	79 (99)	4 (5)	79 (99)	80 (100)	79 (99)	79 (99)	71 (89)	6 (8)	76 (95)	3 (4)
	0.365	0.707			0.553	<0.001	0.285	<0.001		0.059	0.024	0.005	1	P=0.00	P<0.001
ST395 n=16 p	16 (100)	9 (56)	0	0	15 (94)	15 (94)	1 (6)	15 (94)	15 (100)	15 (94)	16 (100)	14 (88)	0	5 (31)	14 (88)
	1	0.401			1	0.012	1	0.012		1	0.315	0.194	0.565	P=0.002	P<0.001
Others n=46*	46 (98)	20 (43)	0	0	45 (96)	28 (60)	5 (11)	28 (60)	47 (100)	43 (92)	42 (89)	32 (68)	23 (49)	36 (77)	14 (30)

BULGULAR- Fagositoz

- Fagositoz deneyleri sonucuna göre, ybts ve kfu pozitif izolatların negatif olanlara göre daha yüksek oranda fagositoza uğradığı bulunmuştur (%77 ve %64) ($p < 0.001$).



- Buna karşın ybts ve kfu pozitif izolatların nötrofillerde yaşam indeksi (survival indeks), ybts negative olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (7,8 ve 3,9) ($p=0.001$).



BULGULAR- NETosis

- Konfokal mikroskopi sonuçları ybts pozitif izolatların nötrofillerde yoğun NET oluşumunu indüklediğini göstermiştir.

K. pneumoniae
ATCC 800931

YbtS(-)

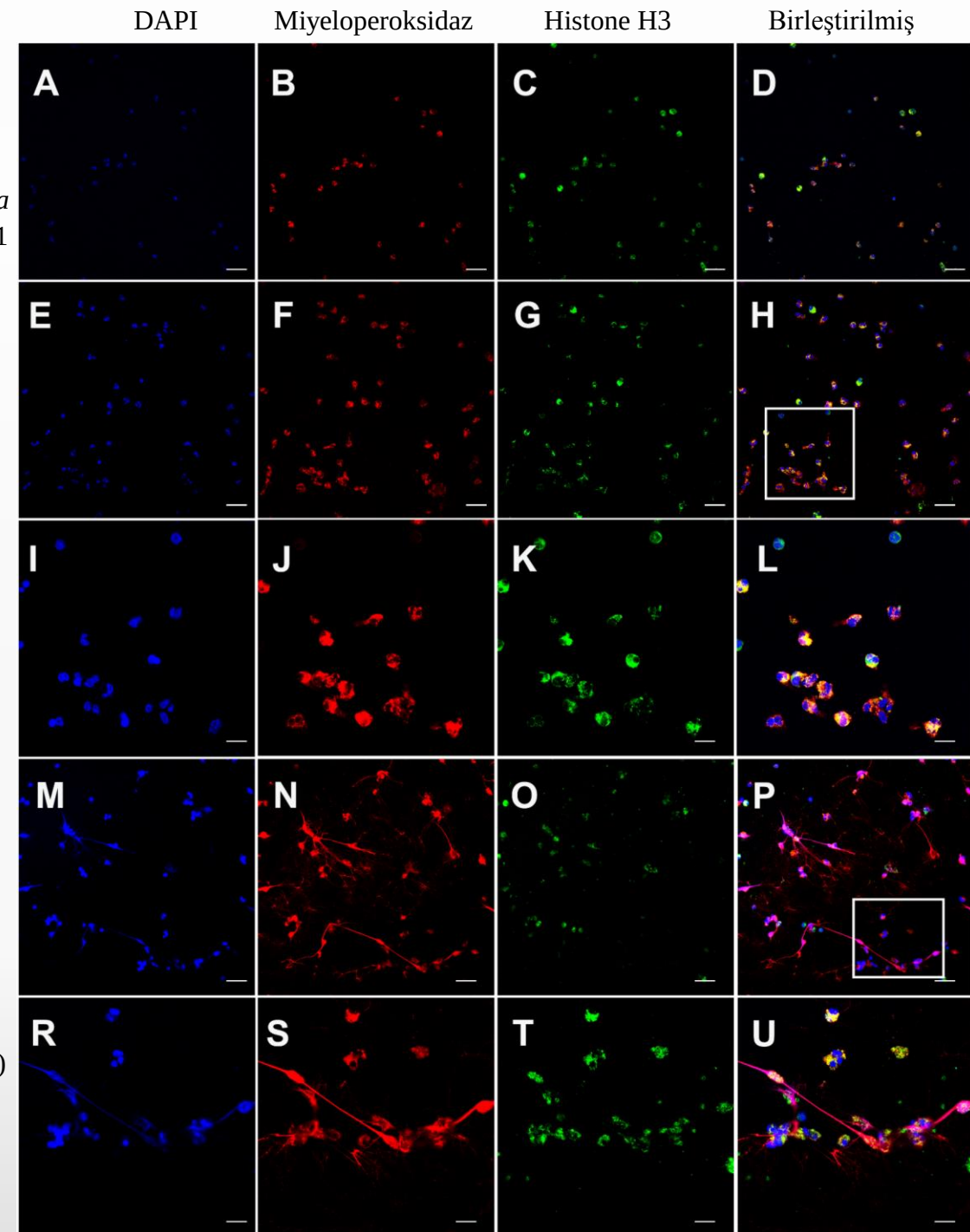
YbtS(-)
Hv.Kp

YbtS(-)
Hv.Kp

YbtS(+)

YbtS(+)
Hv.Kp

YbtS(+)
Hv.Kp



Şekil 1. *K. pneumoniae* (A-D) 63X, YbtS (+) (E-H) 63X , YbtS (+) (I-L) 100X, YbtS (-) (M-P) 63X, YbtS (-) (R-U) 100X, bakterileri nötrofiller ile birlikte kültüre edildi. Bakterilerin DAPI (Mavi; A, E, L, M), Histon H3 (H3,Yeşil; B, F, J, K) ve Miyeloperoksidaz (MPO, Kırmızı; C, G, K, O) ile boyandı. Birleştirilmiş (D, H, L, P) görüntü, Nötrofil Ekstraselüler Tuzakları (NET'ler) göstermektedir. *K. pneumoniae* ATCC suşları negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

SONUÇ

- **Demir alım mekanizmaları** kolistin dirençli *K.pneumoniae*'nin önemli virölans faktörüdür.
- Bu virölans faktöre sahip olan kolistin dirençli ST101 *K.pneumoniae* daha **fazla fagosit olmasına rağmen, hayatta kalımı daha yüksektir.**
- ST101 *K.pneumoniae*'nin **demir alım mekanizmaları** aracılığı ile nötrofillerin fagositik aktivitesine **karşı kendini koruyarak NET oluşumunu ve dolayısıyla inflamasyonu arttırır.**

Teşekkürler...



Prof. Dr. Füsün CAN
Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL
Dr. Özlem DOĞAN

Nazlı ATAÇ
Berna ÖZER
Özgür ALBAYRAK



KOÇ
UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE