

Kolistin Maruziyetinde *Acinetobacter baumannii*: Direnç ve Virülans Mekanizmalarının Metagenomik, Transkriptomik ve Fenotipik Analizi

Jale Boral^{1,2}, Cansel Vatansever¹, Gulin Ozcan^{1,2}, Şiran Keske^{1,3,4}, Şirin Menekşe⁵, Önder Ergönül^{1,3,4}, Mehmet Gönen^{1,6}, Füsün Can^{1,7}

¹ Koç Üniversitesi – İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUISCID), İstanbul, Türkiye

² Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

³ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, İstanbul, Türkiye

⁴ VKV Amerikan Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Kartal Koşuyolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

⁶ Koç Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği ABD, İstanbul, Türkiye

⁷ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, İstanbul, Türkiye



Acinetobacter baumannii Kolistin Direnci ve Virülans Faktörleri

Karbapenem Direnci

2015

2018

%86

%93



Kolistin Direnci

2015

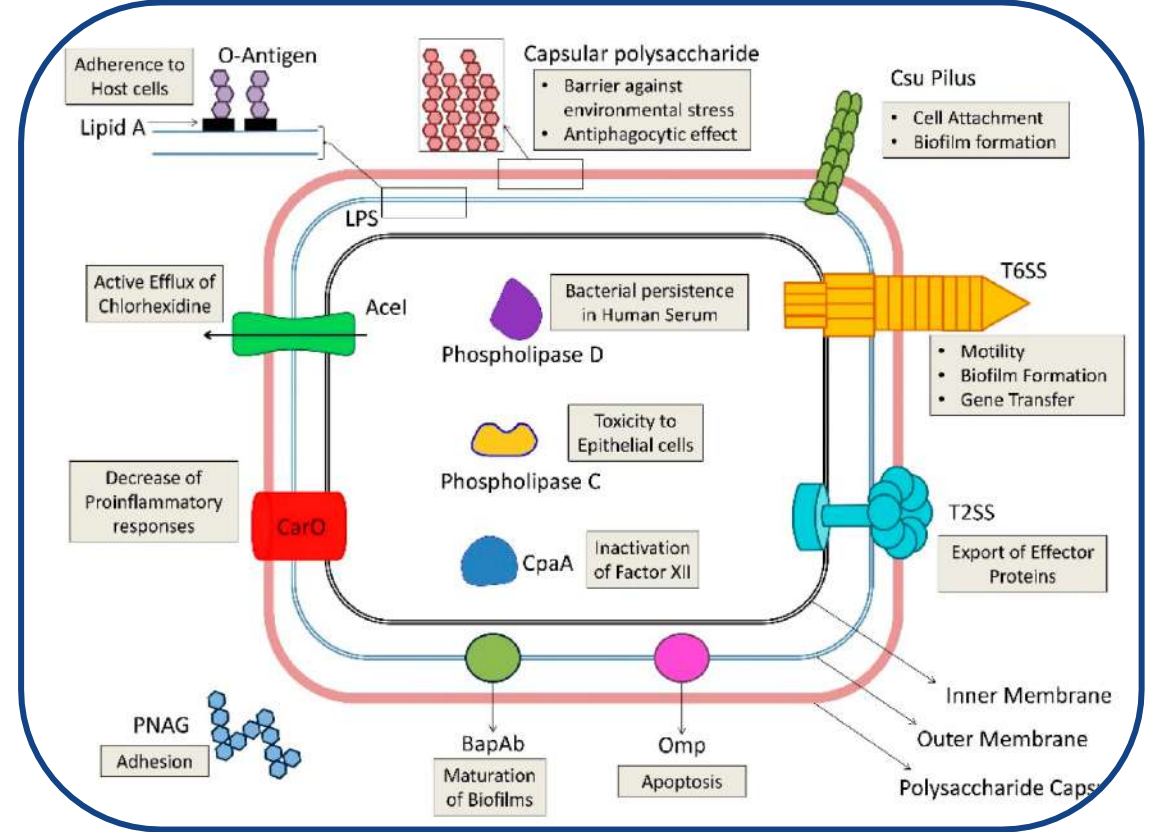
2018

%1.4

%7



A.baumannii virülans mekanizmaları



- Adherans
- Serum direnci
- Kapsül oluşumu
- Sekresyon sistemleri
- Biyofilm
- Quorum sensing



Antibiyotik Tolerant Hücreler

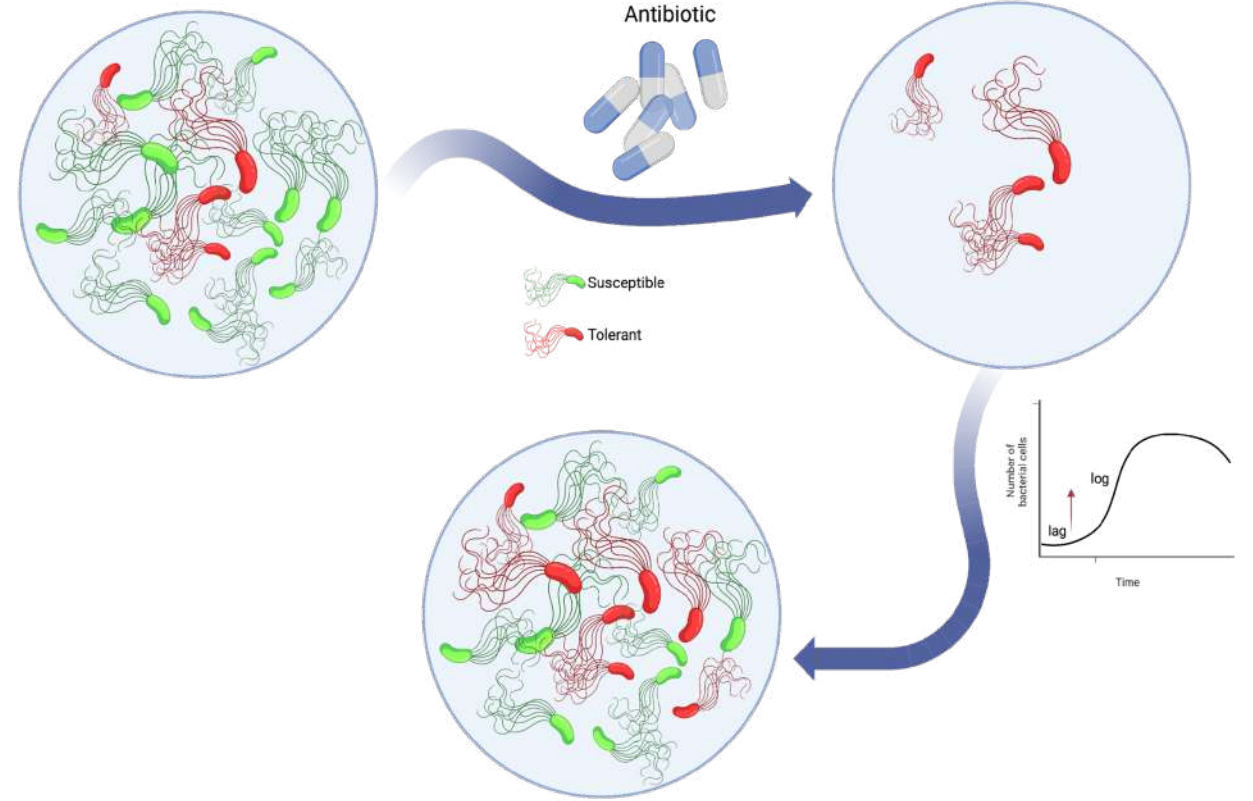
Tolerant hücreler;

- Yüksek antibiyotik maruziyetinde canlılığını devam ettirir
- Uzun lag fazı
- Duyarlı hücrelerdir
- Genotipik direnç görülmez

Tolerant



Direnç



Genotipik olarak direnç genine sahip **olmamasına** rağmen, **gen anlatımındaki farklılıklar** sayesinde antibiyotik direnç gelişiminde önemli bir tehdit oluşturular.



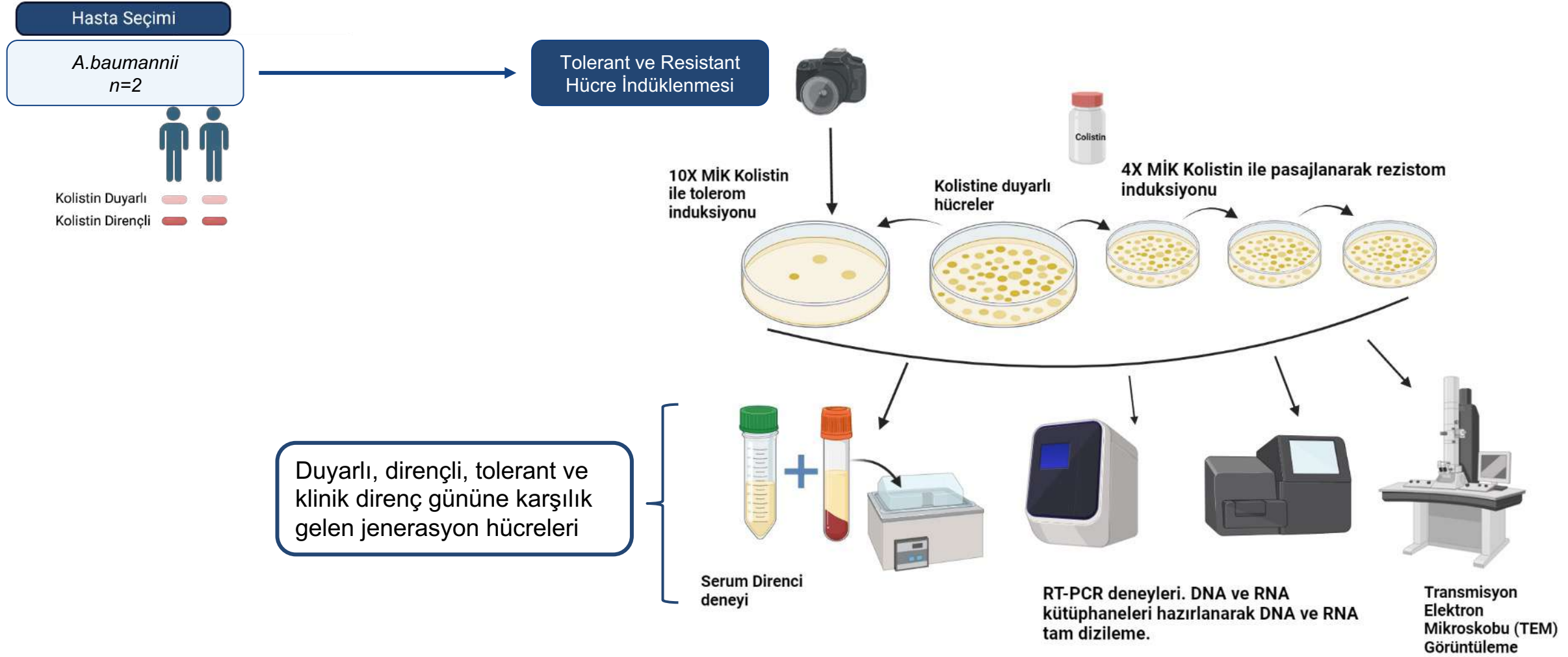
AMAÇ

- *Acinetobacter baumannii*'nin kolistine direnç kazanım sürecinde antibiyotik stresine uyum kapasitesinin kolistin direnci ve virülans mekanizmaları yönünden analizi





YÖNTEM



* Direnç geliştirmeyen örneklerde rezistom induksiyonu 50. güne kadar devam ettirilmiştir

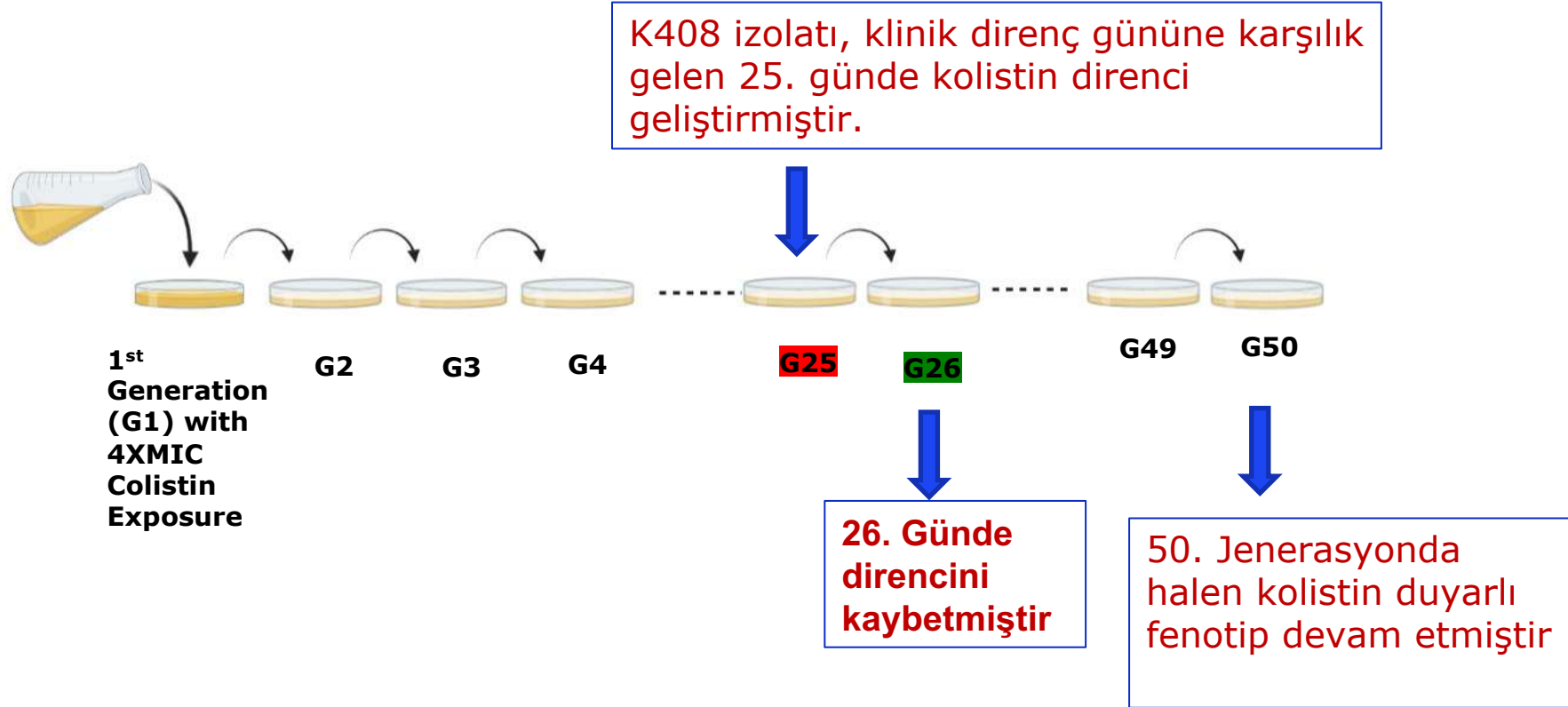


Bulgular

- **Tolerom İndüksiyonu :**

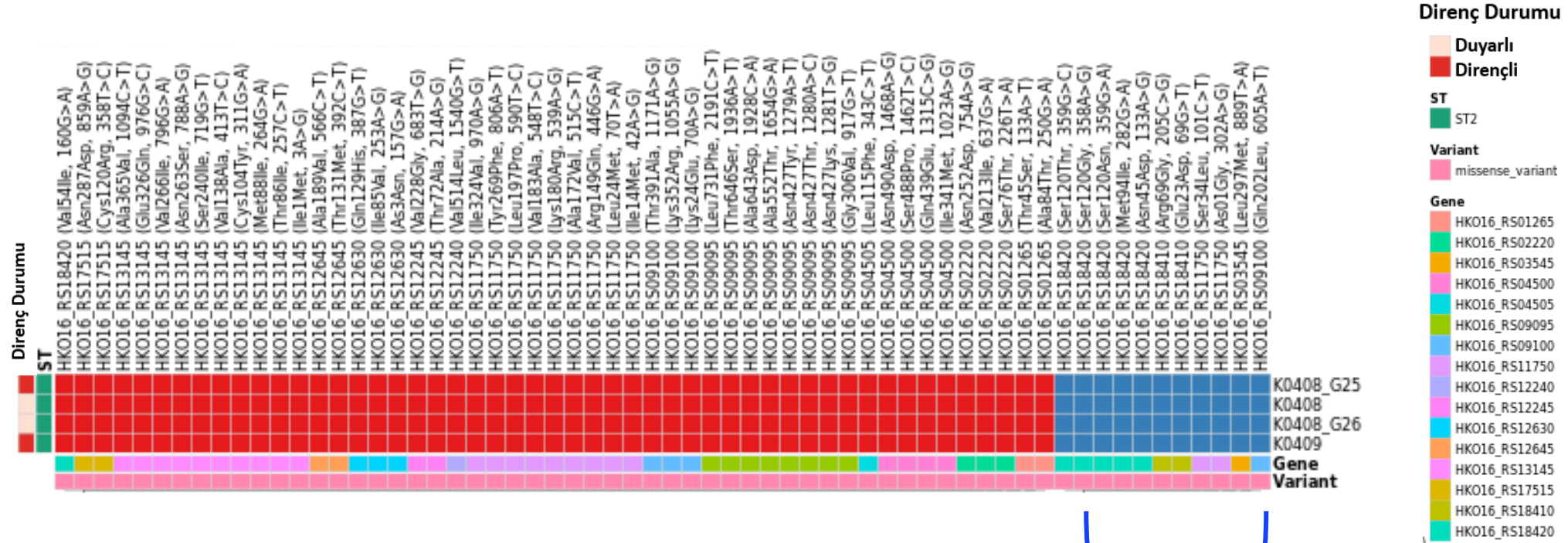
K408 ve **K1007** hücreleri tolerant hücreler geliştirmiştir.

- **Rezistom İndüksiyonu :** K1007 izolatı 50 günlük 4XMİK Kolistin pasajı sonunda kolistine direnç göstermemiştir.





Virülans ile ilişkilendirilen genlerin Karşılaştırmalı Metagenomik Analizi

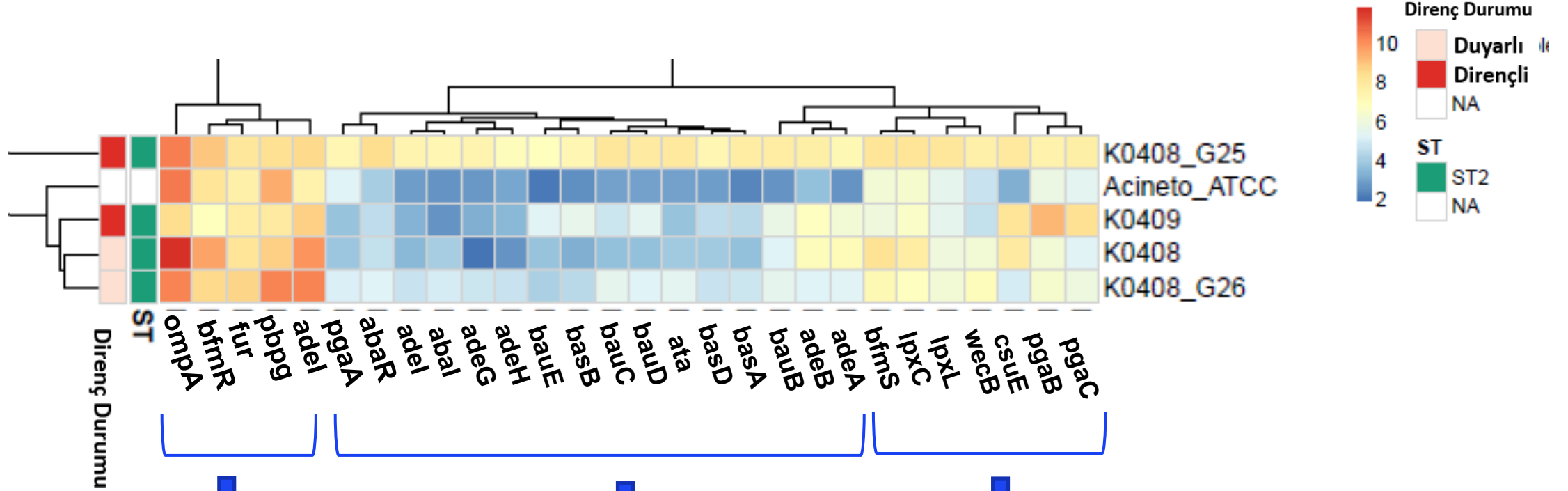


Duyarlı ve dirençli ve tolerant izolatlar aynı genotipik değişikliklere sahiptir

- Quorum sensing regülatörler
- Kapsül oluşumuyla ilişkili genler



Virülans ile İlişkilendirilen genlerin Karşılaştırmalı Transkriptomik Veri Analizi



- Dış membran proteinleri
- Quorum sensing regülatörleri
- Serum direnciyle ilişkili genler

- Demir Alım mekanizma genleri
- RND Eflüks Pompası İlişkili Genler
- Aderansla ilişkili genler

- LPS formasyonu ile ilişkili genler
- Kapsül oluşumu ile ilişkili genler
- Biyofilm oluşumu ile ilişkili genler

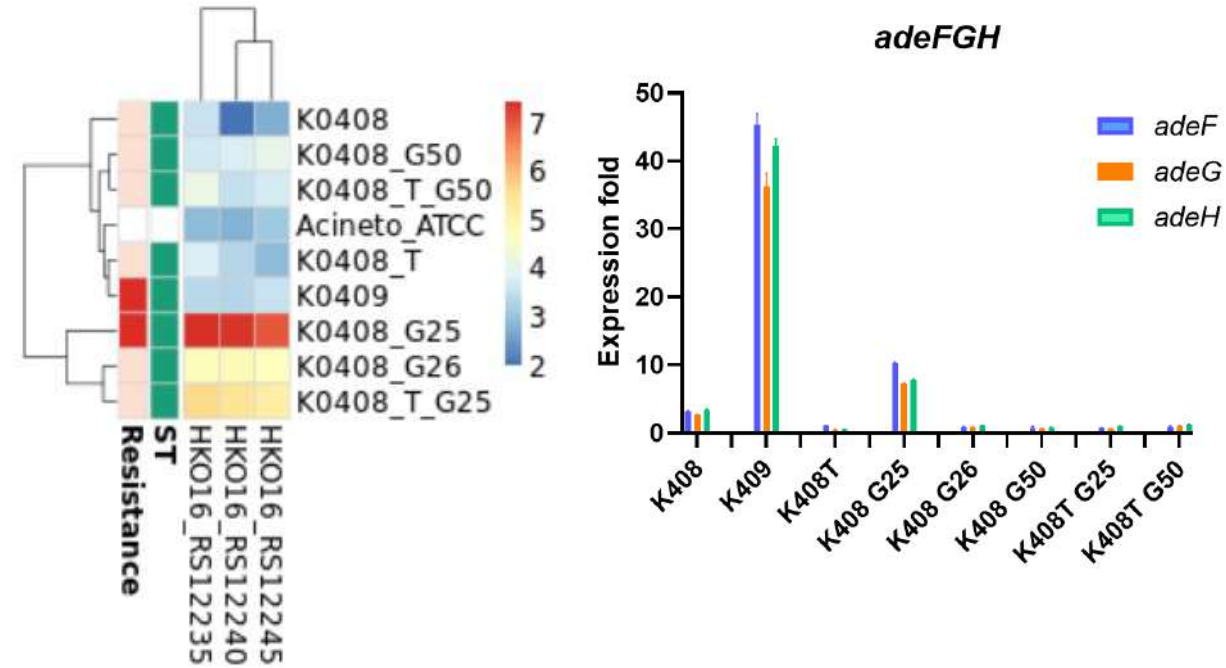
409 Dirençli
408 G25 Dirençli





RND Efluks Pompası Ekspresyon Sonuçları: *adeFGH*

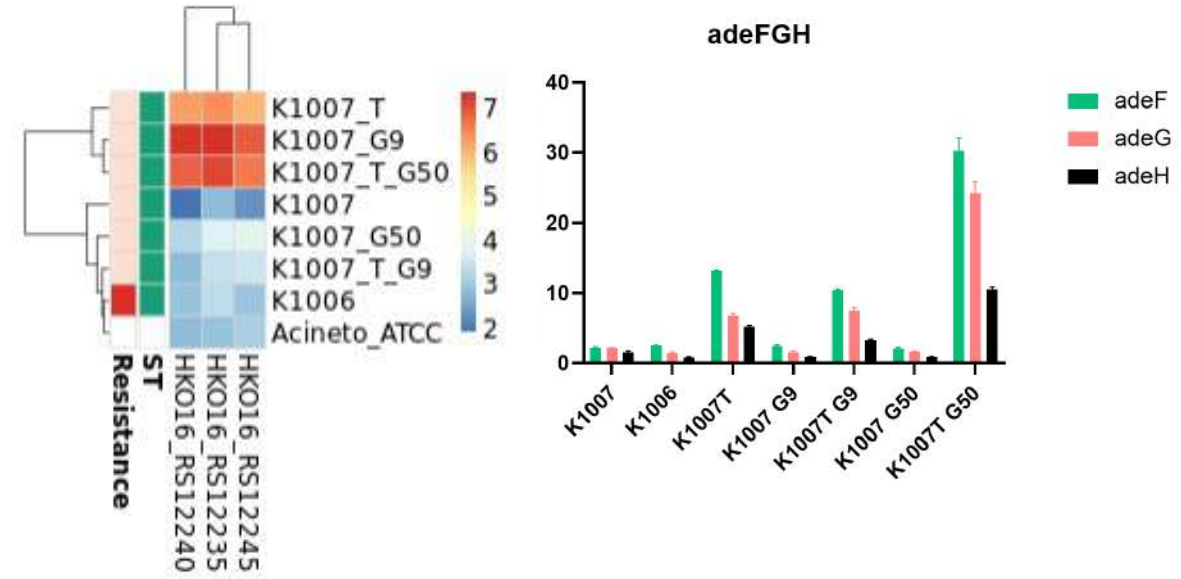
Hücre Grubu - 1



409 Dirençli
408 G25 Dirençli



Hücre Grubu - 2



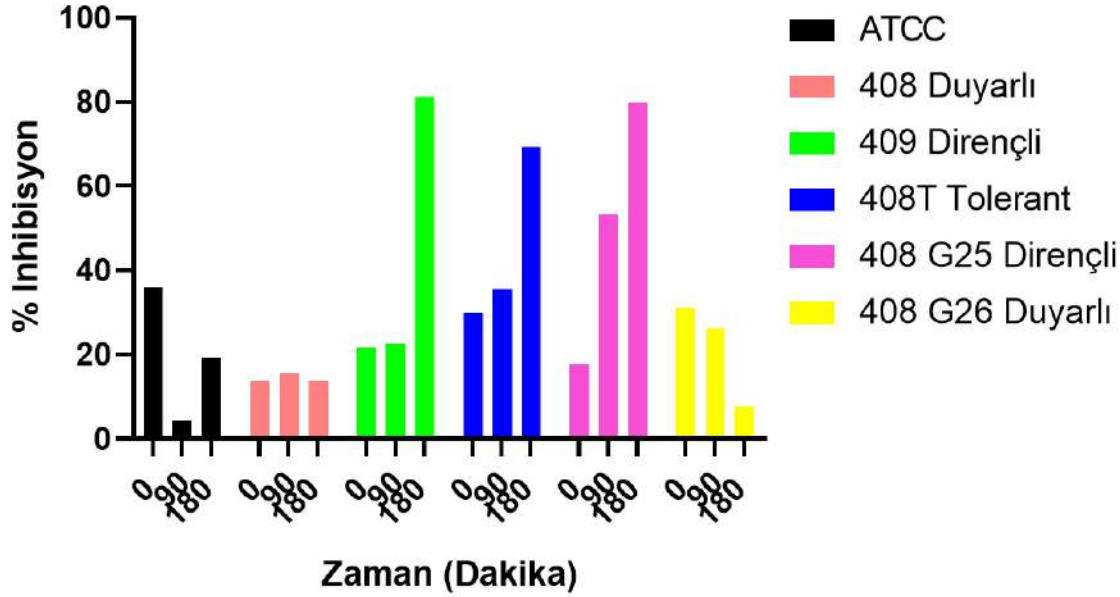
Tolerant Hücre





Serum Direnci

Hücre Grubu - 1



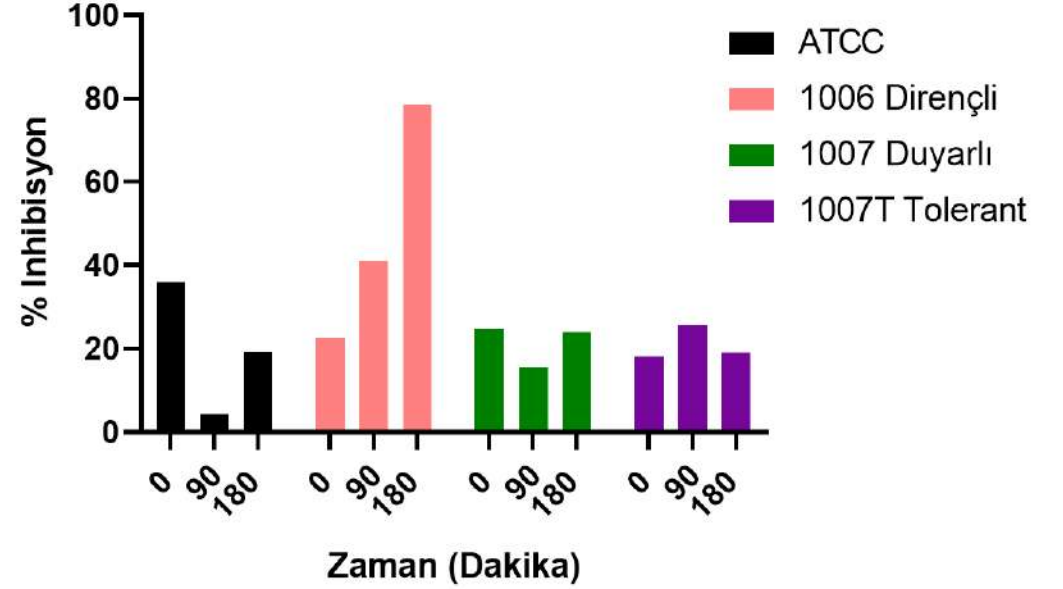
409 Dirençli
408 G25 Dirençli



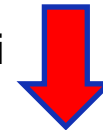
409 Duyarlı
408 G26 Duyarlı



Hücre Grubu - 2



1006 Dirençli

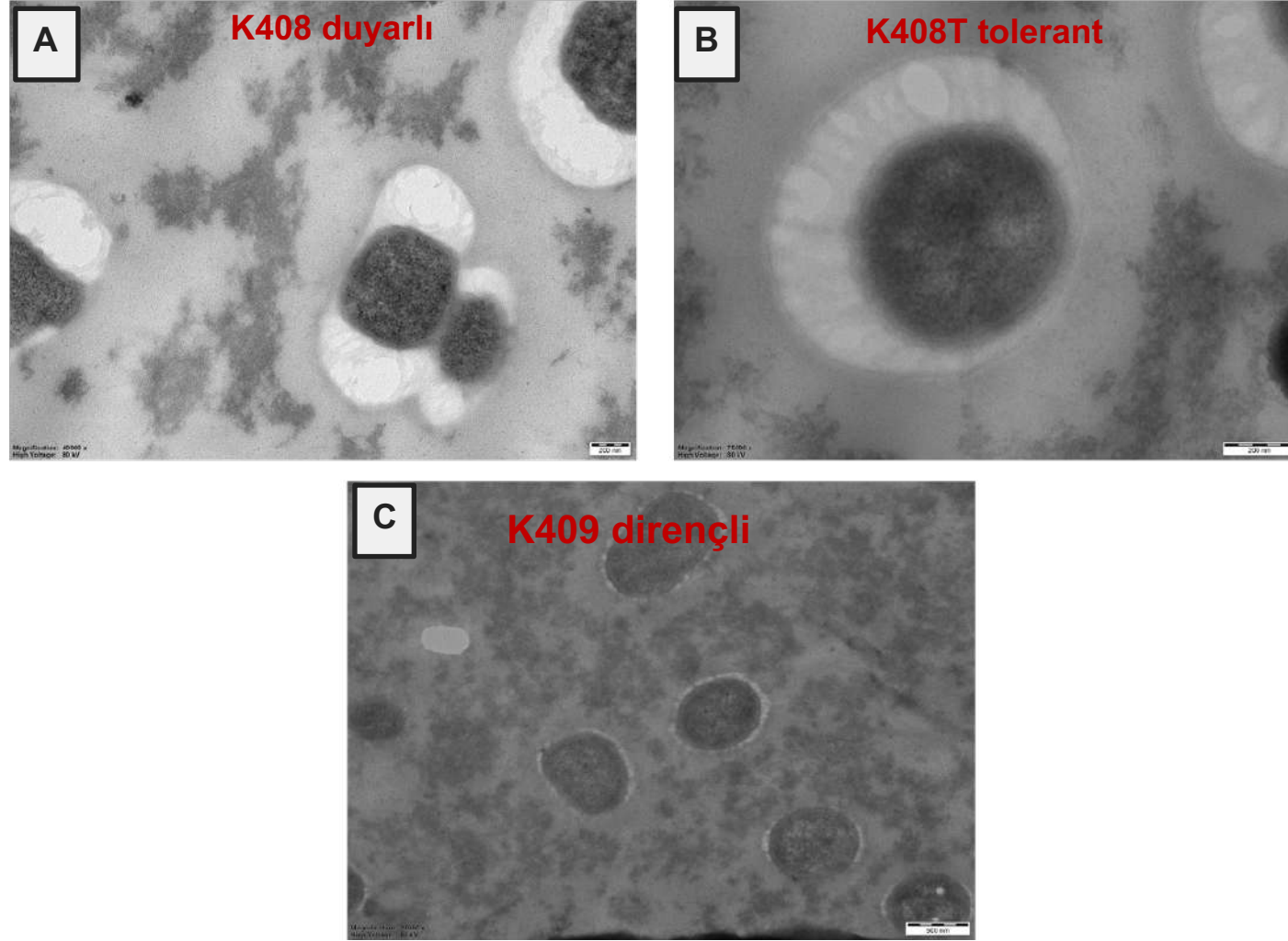


1007 Duyarlı





A.baumannii TEM görüntüleri



Sekil 9. **A.** K408 duyarlı hücrenin 40000X büyütme altındaki görüntüsü. **B.** K408T tolerant hücrenin 75000X büyütme altındaki görüntüsü. **C.** K409 dirençli hücrenin 25000X büyütme altındaki görüntüsü.



Sonuç

- Kolistine 25. jenerasyonda direnç kazandırılmış izolatın 26. jenerasyonda bu direnci bırakması, *A.baumannii*'de kolistin direncinin bedelinin yüksek olduğunu göstermiştir.
- Kolistin direncinin aderans, serum direnci ve biyofilm oluşumu gibi önemli virülans faktörlerinde azalmaya yol açtığı görülmüştür.

***A.baumannii* kolistin varlığında canlılığını sürdürse bile enfeksiyon yapma özelliğini kaybetmektedir.**

Teşekkürler...

Bu çalışma;

TÜBİTAK 1001, Proje no. 119S446

Koç Üniversitesi-İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Merkezi (KUISCID) tarafından desteklenmiştir.

✉ kuis.cid@ku.edu.tr

🐦 <https://twitter.com/kuis.cid>

📷 <https://www.instagram.com/KUISCID>

in <https://www.linkedin.com/KUISCID>

