



TÜRK HASTANE İNFEKSİYONLARI ve KONTROLÜ DERNEĞİ
İLERİ EĞİTİM PROGRAMI
Tanısal Yönetişim

Gram Pozitif Bakterilerde Önemli Direnç Mekanizmaları

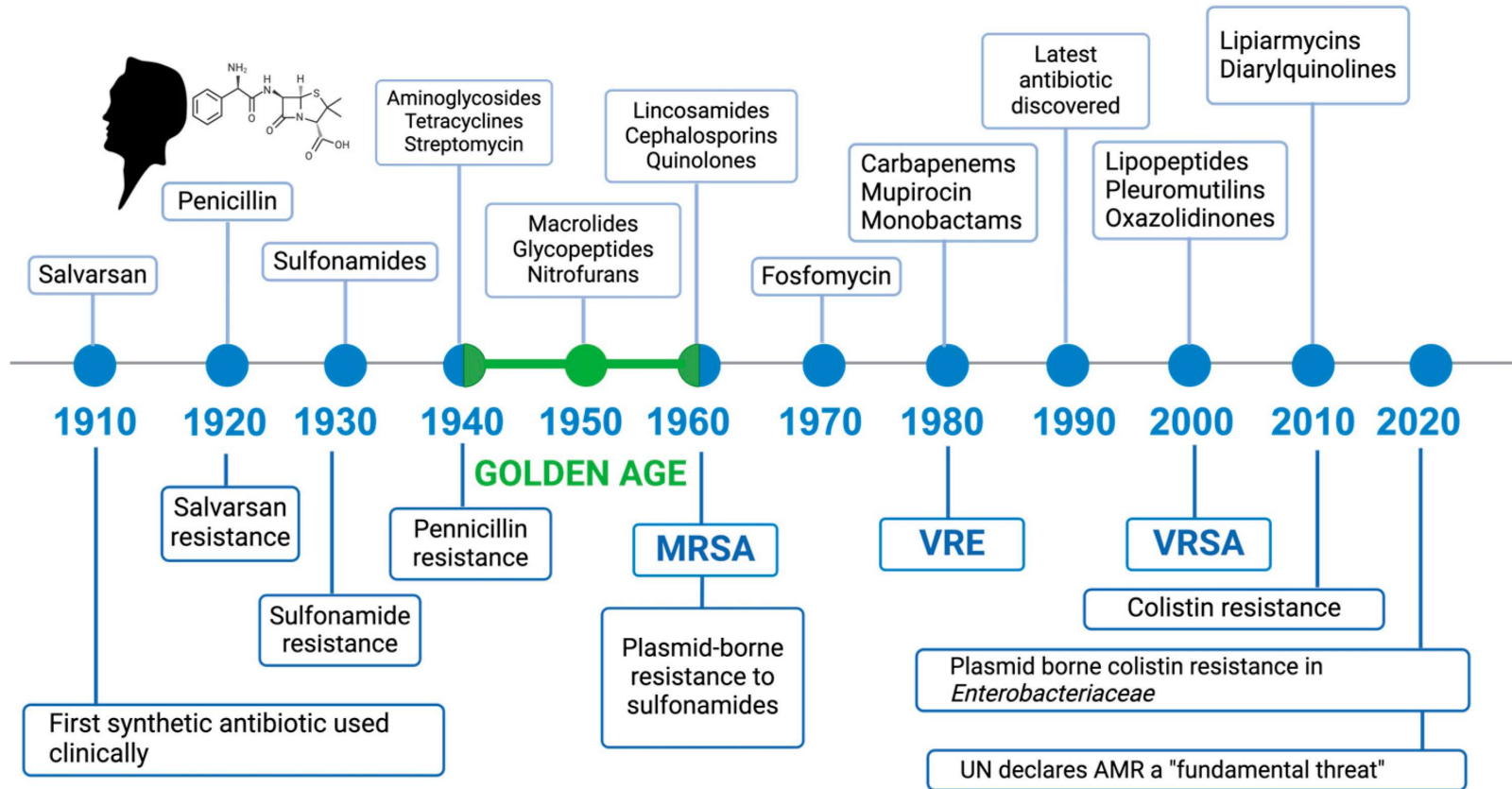
Dr. Safiye Göçer
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
05.12.2025
Ankara

Sunum Planı

- Antimikrobiyal direnç ve önemi
- Direnç mekanizmalarının sınıflandırılması
- Önemli gram pozitif bakterilerde direnç



Tarihte antibiyotikler ve antibiyotik direnci



Antibakteriyel direnç

Başlıca nedenler

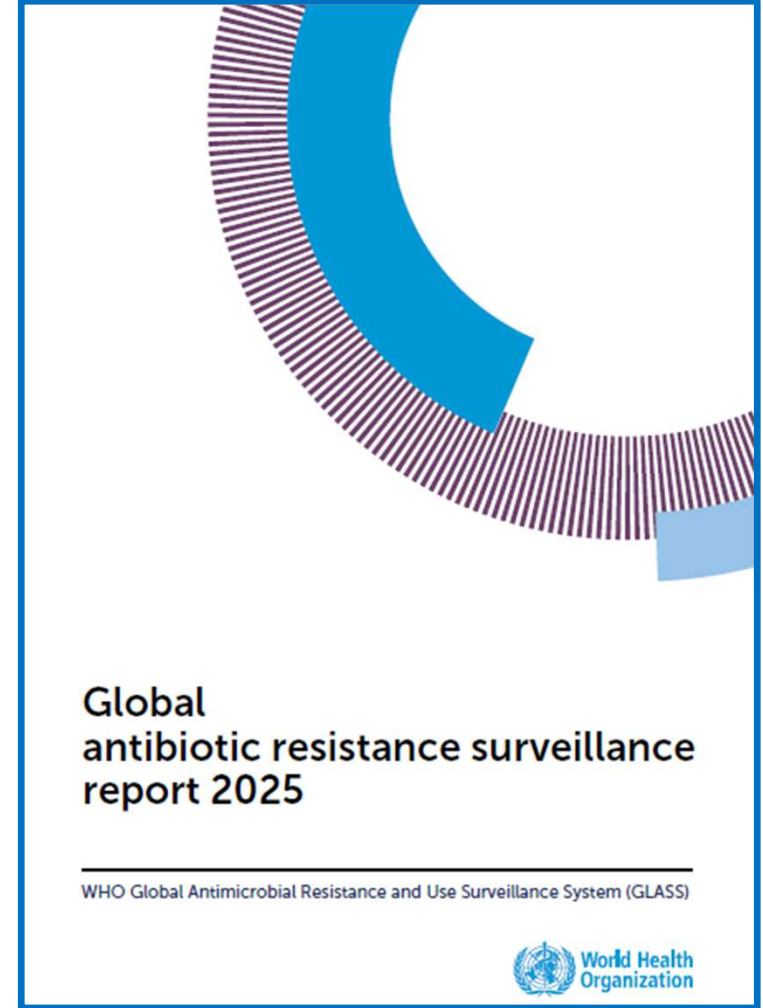
- Gereksiz antibiyotik reçeteleri, viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı.
- Düşük kaliteli/yanlış dozda antibiyotiklerin piyasada bulunması.
- Reçetesiz antibiyotik erişimi (özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde).
- Hastanelerde enfeksiyon kontrolünün yetersizliği; cerrahi profilaksinin aşırı kullanılması.
- Hayvancılıkta tedavi-dışı amaçlarla antibiyotik kullanımı (büyüme promotörü).
- Çevresel kontaminasyon: antibiyotik kalıntılarının su ve toprakta birikmesi.

Sonuçlar

- Uzamış tedavi süreleri, daha ağır klinik seyir, komplikasyonlar.
 - 3. basamak daha toksik ve pahalı tedavilere ihtiyaç.
- Daha uzun hastane yatışları, artmış bakım maliyetleri.

Antimikrobiyal Direnç(AMD): Küresel Kriz

- Enfeksiyon etkenlerinde antibiyotiklere karşı direnç, dünya genelinde insan sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biridir.
- AMD, artan **morbidite ve mortalite** oranlarına katkıda bulunan, **ulusal ekonomiler** üzerinde olumsuz etkiler yaratan bir küresel sorundur.
 - ✓ 2019 yılında 1,27 milyon küresel ölümden doğrudan ve 4,95 milyon ölüme dolaylı etki
- Çoklu dirençli mikroorganizmalar artık sadece hastanelerde değil, toplumda da yaygın olarak görülmektedir.



Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO (GLASS)
Murray et al. The Lancet (2022): 629-655.

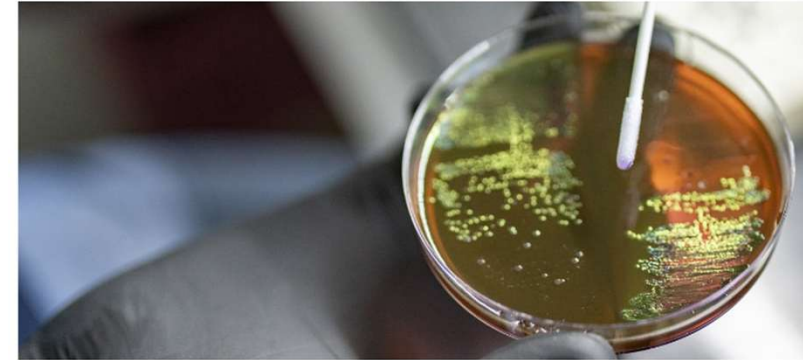
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve AMD

- İnsan sağlığı sektöründe antimikrobiyal dirençle (AMD) mücadele, birkaç temel alana odaklanan küresel çabaları gerektirmektedir:

- ✓ Güçlü enfeksiyon önleme ve kontrol (EÖK) çalışmaları,
- ✓ Teşhis ve tedaviye eşit erişimin sağlanması,
- ✓ AMD'deki yeni eğilimleri tespit etmek için dikkatli gözetim ve yeni ilaçlar, teşhis ve tedbir araçlarının geliştirilmesi için AR-GE yatırımları.



Home / Newsroom / Fact sheets / Detail / Antimicrobial resistance



Antimicrobial resistance



DSÖ
Öncelikli bakteriyel
patojenler listesi
2024



Yüksek öncelikli

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* (VRE)

Orta öncelikli

Makrolid dirençli Grup A Streptokok

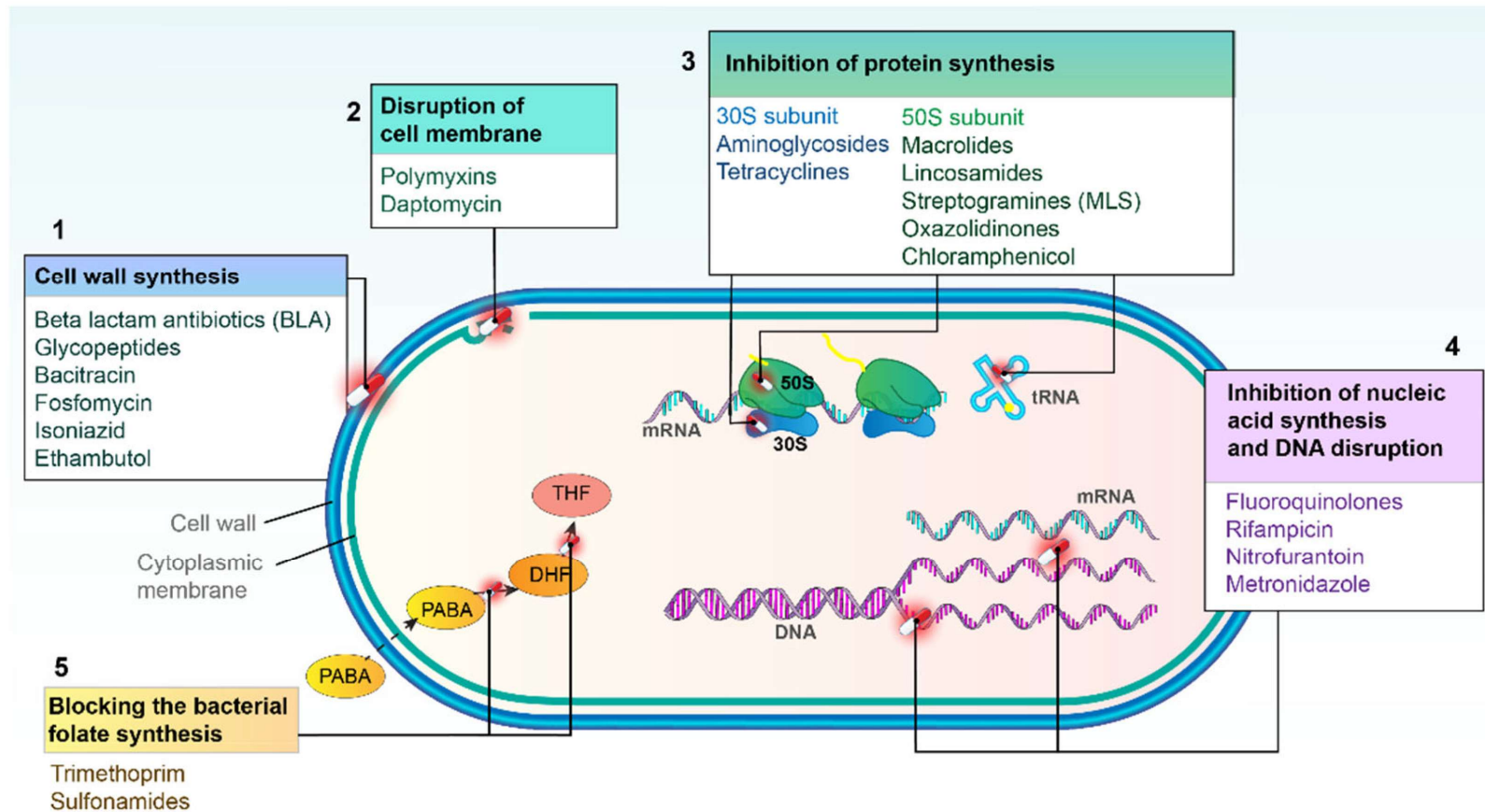
Penisilin dirençli Grup B Streptokok

Makrolid dirençli *Streptococcus pneumoniae*

Antimikrobiyal direncin azaltılması

- Antimikrobiyallerin yanlış ve aşırı kullanımını azaltılması
- AMD fenotiplerini hızlı ve doğru bir şekilde tespit edilebilmesi

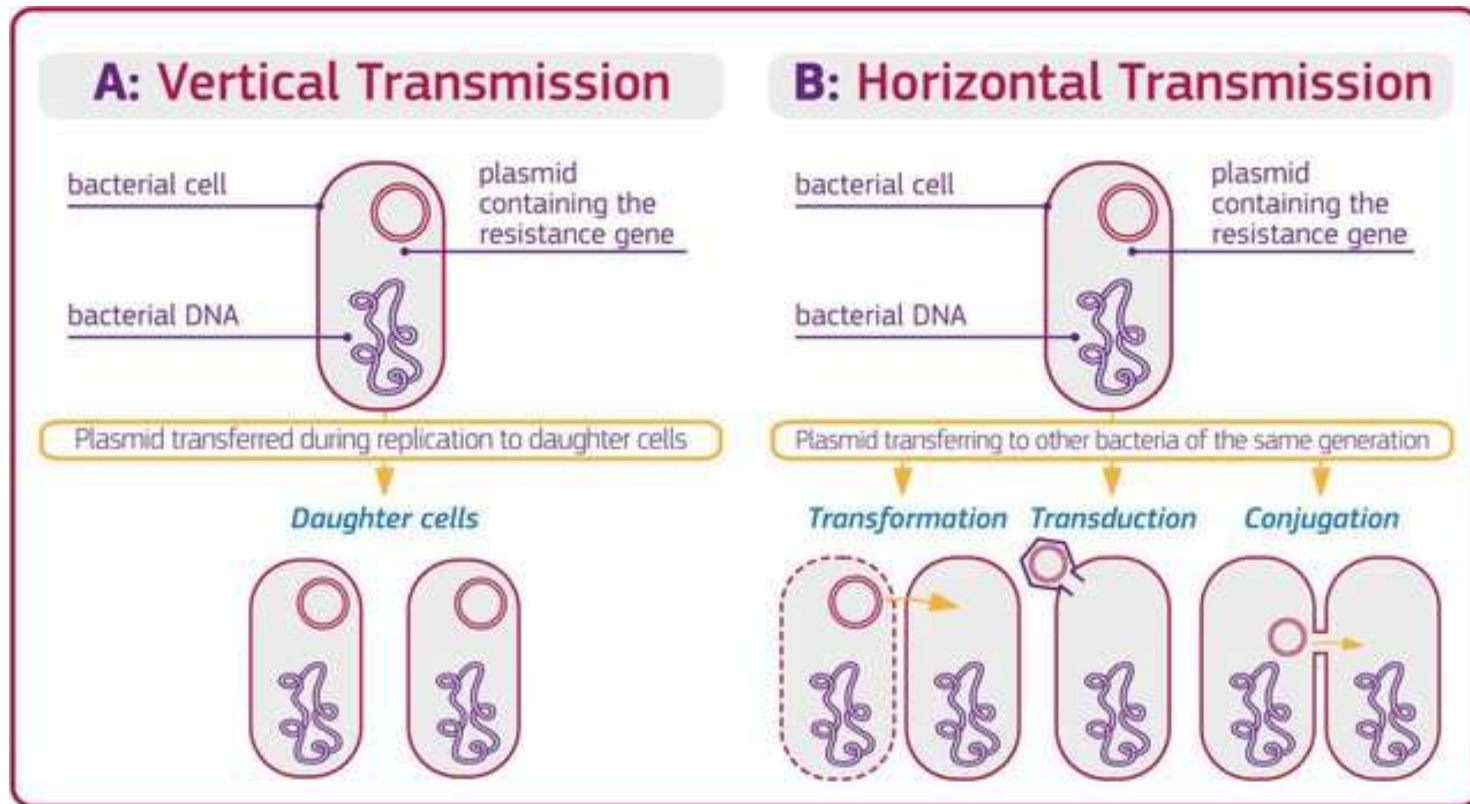
Antibakteriyel hedefler



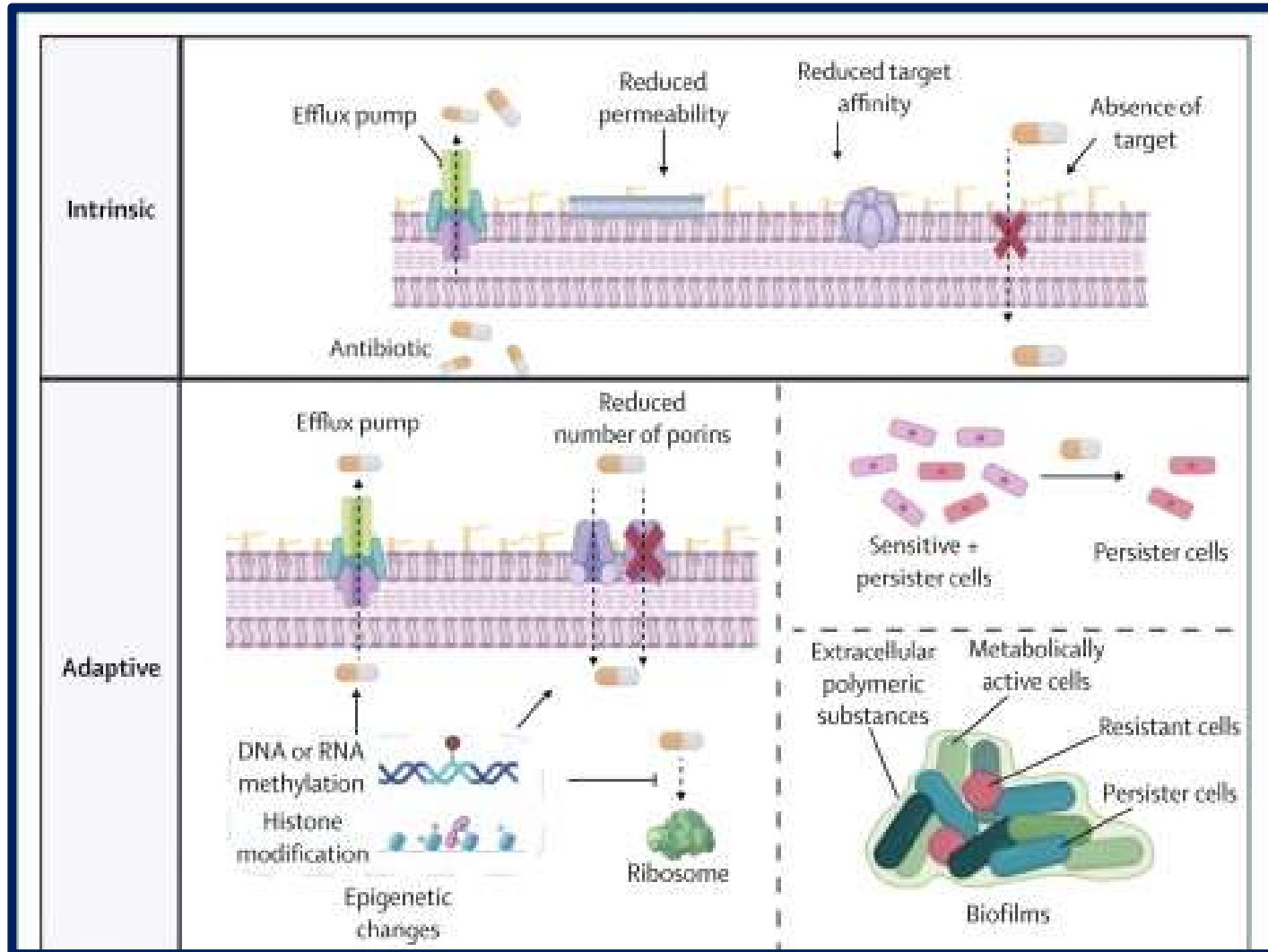
Antibiyotik direnç mekanizmaları

- **Hücredeki antibiyotik miktarının azaltılması**
 - ✓ Dış membran geçirgenliğinin azaltılması
 - ✓ İç membrandan geçişin engellenmesi
 - ✓ Aktif atım pompası
- **Hedef modifikasyonu**
 - ✓ Mutasyon ile
 - ✓ Enzimatik değişiklik ile
- **Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi**
- **Antimikrobik ilaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması**

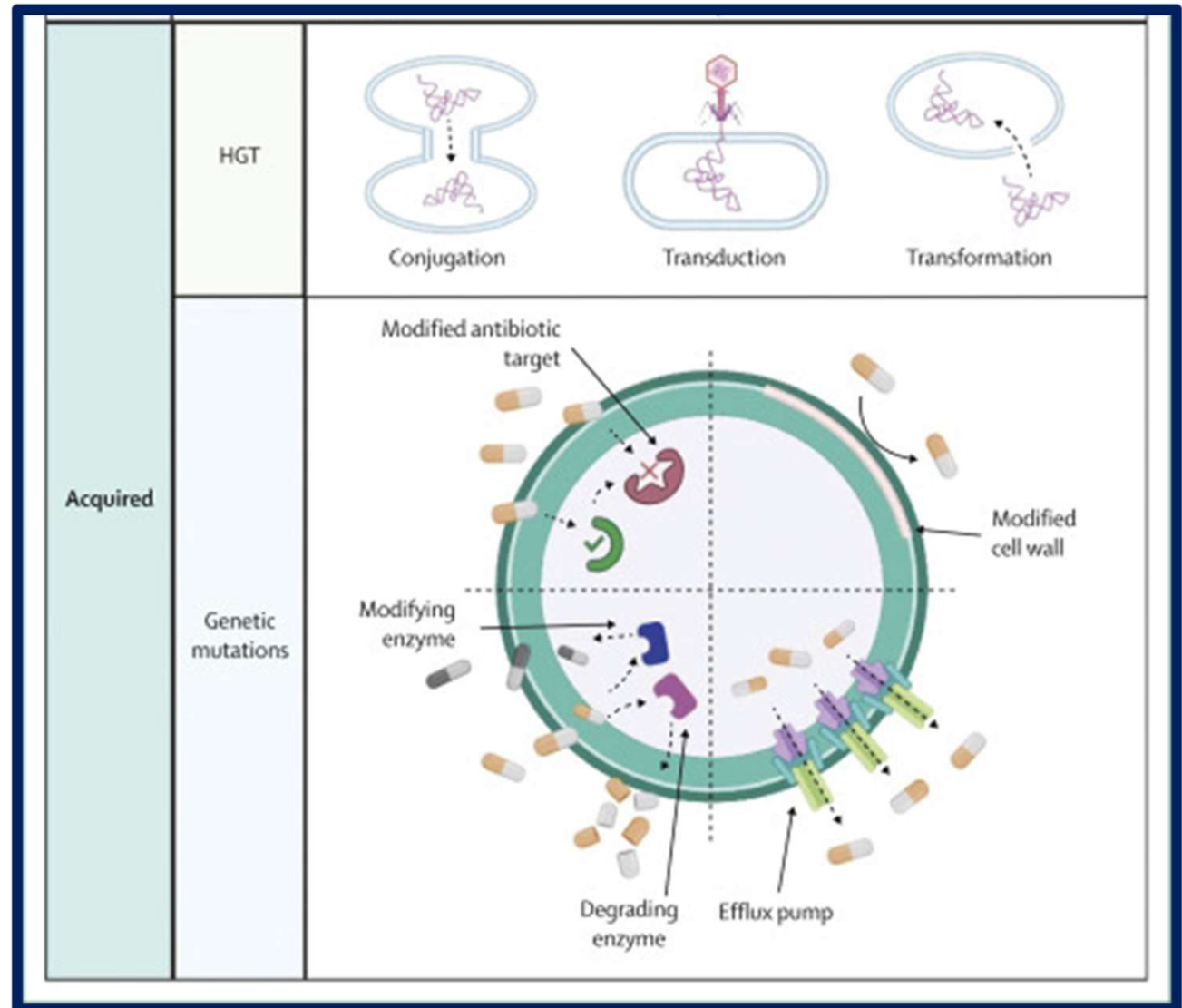
Antibakteriyel direncin yayılması



AMD mekanizmaları



AMD mekanizmaları

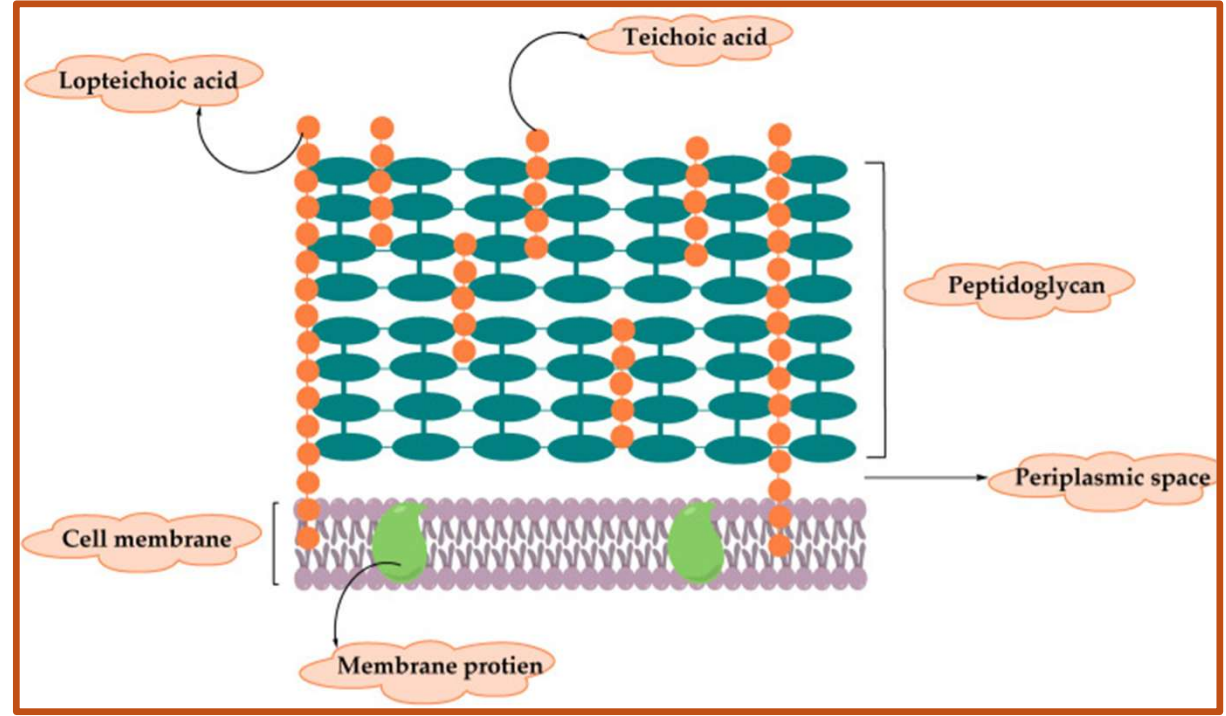


Gram pozitif bakteriler ve temel özellikleri

En sık izole edilenler:

- ✓ *Staphylococcus aureus*,
- ✓ *Enterococcus spp.*,
- ✓ *Streptococcus pneumoniae*

- Hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlar
- Gram-pozitiflerde direnç → tedavi başarısızlığı, uzamış enfeksiyonlar, daha maliyetli tedavi seçenekleri.



Gram-pozitif bakterilerde direnç mekanizmaları

• Enzimatik inaktivasyon

- Bakterinin antibiyotiği kimyasal olarak bozması veya modifiye etmesi.
- Örnek: β -laktamazlar.

• Hedef modifikasyonu

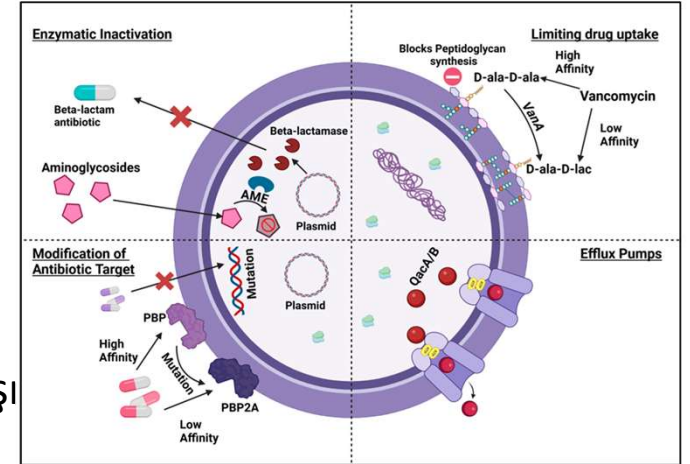
- Antibiyotiğin bağlandığı yapının (PBP, ribozom vb.) değiştirilmesi.
- Antibiyotik artık hedefe bağlanamaz \rightarrow etki kaybı.

• İlaç alımının sınırlandırılması

- Hücre duvarı veya membran geçirgenliğinin azaltılması.
- Antibiyotiğin bakteriye girişinin engellenmesi.

• Artmış ilaç efluksu (dışarı atımı)

- Efluks pompalarının aşırı ekspresyonu \rightarrow antibiyotik hücre dışı
- Hücre içinde etkili konsantrasyona ulaşamaz.



Beta-laktamazlar

- Günümüze kadar **300'den fazla** beta-laktamaz tanımlanmıştır.
- Dört sınıfa ayrılır: **A, B, C ve D**
 - ✓ **Class A:** İlk kristal yapı *Staphylococcus aureus* PC1'den elde edilmiştir.
 - ✓ **Class B** (Metallo-beta-laktamazlar): B1, B2 ve B3 alt grupları. Metal iyonu gereksinimlerine göre ayrılır.
 - ✓ **Class C:** Yalnızca Gram-negatif bakterilerde bulunur.
 - ✓ **Class D** (OXA enzimleri): Etkili inhibitörlerin olmaması nedeniyle klinikte büyük zorluk yaratır.
- Direncin etkisini azaltmak için:
 - ✓ **Genişlemiş spektrumlu β -laktam antibiyotikleri** geliştirildi (örn. seftazidim, sefotaksim).
 - ✓ **Beta-laktamaz inhibitörleri** kullanıma girdi (örn. sulbaktam, klavulanik asit).

ilaç hedefinin modifikasyonu

- Bazı bakteriler, antibiyotiklere kimyasal gruplar ekleyen enzimler üretir.
- Bu eklemeler antibiyotiğin hedef proteine bağlanmasını sterik engelleme ile bozar
→ antibiyotik etkisiz hale gelir.

Aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME)

- İlaç hedefinin modifikasyonu mekanizması ile etki gösterirler.
- Üç ana AME sınıfı:
 - ✓ **AACs (N-acetyltransferases):**
 - Asetil-CoA kullanarak antibiyotiğin amino grubunu asetilleştirir.
 - ✓ **ANTs (O-nucleotidyltransferases):**
 - ATP'den aldığı adenil grubunu antibiyotiğin hidroksil grubuna transfer eder.
 - ✓ **APHs (O-phosphotransferases):**
 - ATP kullanarak antibiyotiğin hidroksil grubunu fosforile eder.

İlaç hedefinin modifikasyonu

- ***Metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)***
 - Penisilin bağlayan proteinlerini (PBP) değiştirir.
 - Bu değişiklik → β -laktam antibiyotiklerin bağlanmasını engeller.
- **Diğer hedef modifikasyonları**
 - rRNA değişiklikleri
 - Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler gibi antibiyotiklerin ribozomal bağlanma bölgeleri etkilenir.
- Bu değişiklikler sonucunda antibiyotik hedefe bağlanamaz ve bakteriyel protein sentezini baskılama kapasitesi azalır.

İlaç alımının sınırlandırılması

Gram-pozitif bakteriler, antibiyotiklere direnç kazanmak için ilaç girişini azaltan çeşitli stratejiler kullanır.

- **Hücre duvarında değişiklikler**

- ✓ Antimikrobiyal maddelerin hücreye girişini sınırlar.

- **Hücre membranı geçirgenliğinin azaltılması**

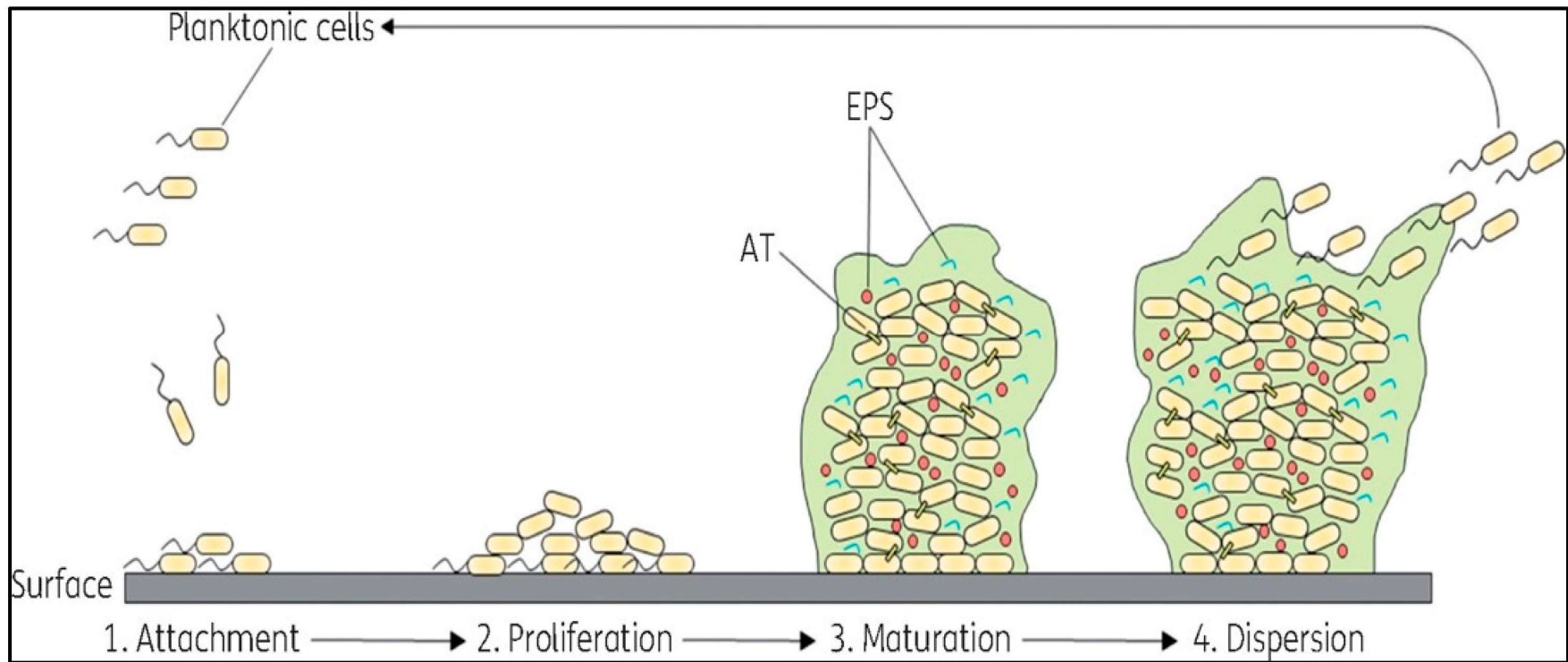
- ✓ İlacın hücre içine ulaşmasını engeller.

- **Biyofilm oluşumu**

- ✓ Antibiyotiklerin dokuya nüfuzunu zorlaştıran koruyucu bir bariyer oluşturur.

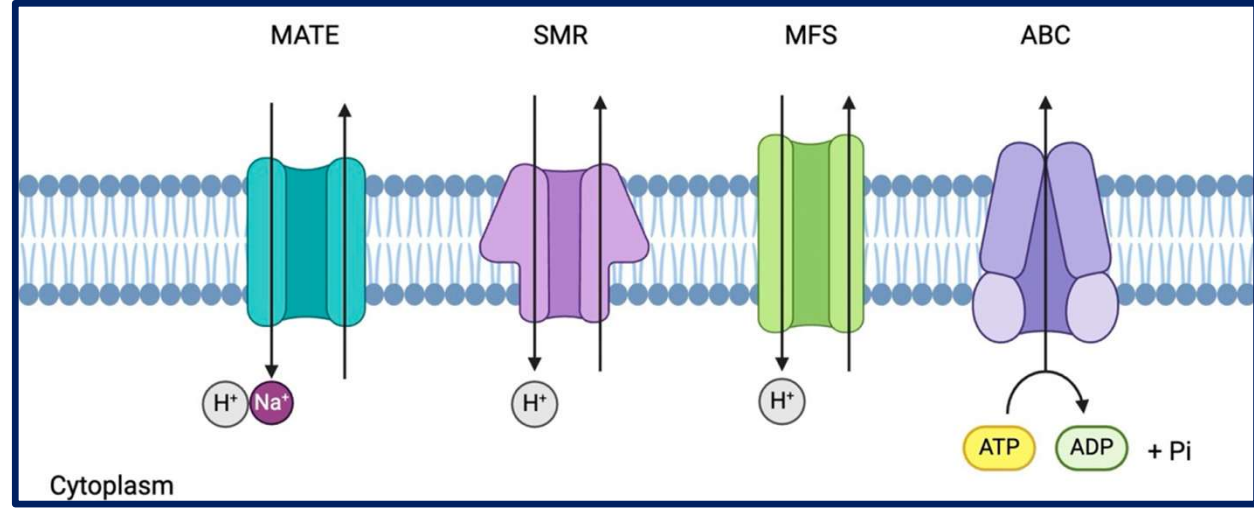
De Oliveira et al. Clin. Microbiol. Rev., 2020.

Biyofilm oluşumu



Gram pozitif bakterilerdeki dışa-atım pompaları

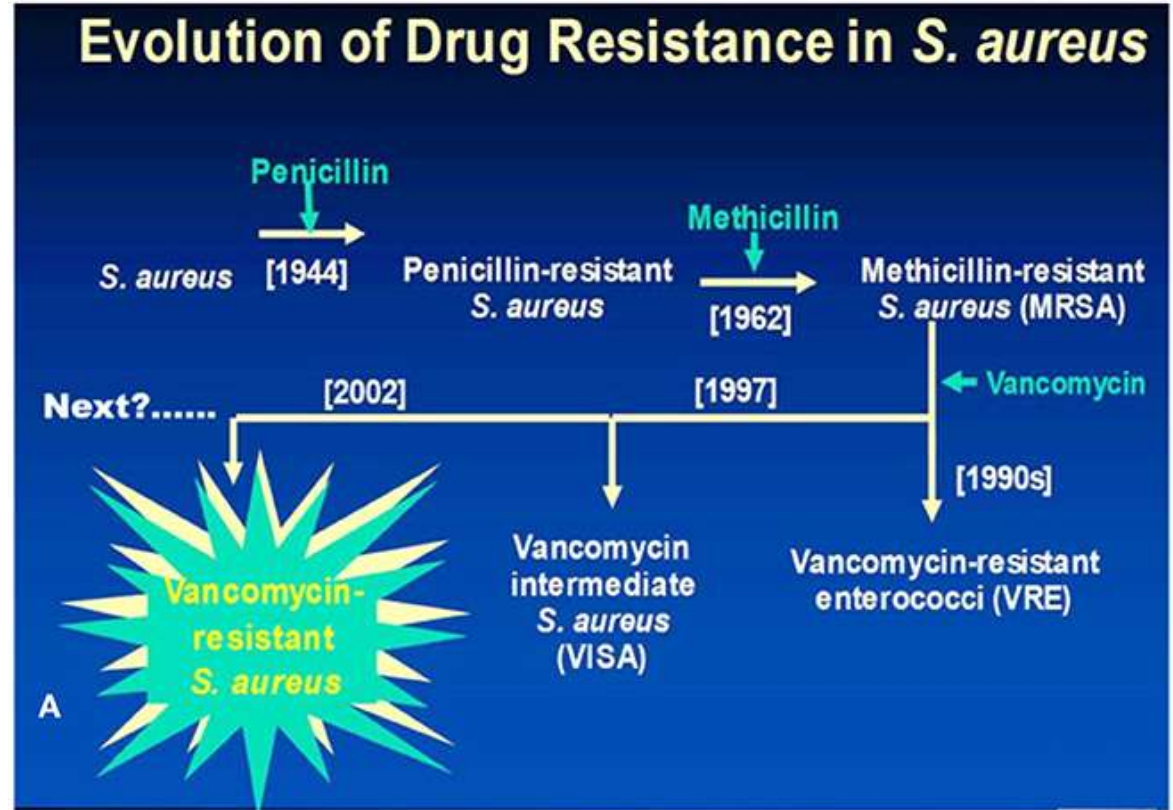
Sun 2014, Sharma 2018



	Yapısal Özellikler	Enerji Kaynağı	Çalışma Mekanizması	Notlar / Örnekler
MATE (Multidrug and Toxic Compound Extrusion)	12 transmembran heliks; iki altılı grup	Sodyum iyon gradienti (Na ⁺)	Na ⁺ /ilaç antiportu; Na ⁺ konformasyon değişikliği sağlar	MDR gelişiminde önemli; toksin/ilaç dışa atılımı
SMR (Small Multidrug Resistance)	104–115 aa; 4 transmembran segment	Proton motive force	Antiport: H ⁺ içeri → ilaç dışarı	Homodimer/homotetramer yapılar; küçük membran proteinleri
MFS (Major Facilitator Superfamily)	400–600 aa; 12 veya 14 transmembran heliks	Proton gradienti	Symport, antiport veya uniport şeklinde madde taşır	NorA (<i>S. aureus</i>), PmrA (<i>S. pneumoniae</i>)
ABC (ATP-Binding Cassette)	2 TMD + 2 NBD; kanal + ATP bağlama alanları	ATP hidrolizi	ATP → konformasyon değişikliği → ilaç dışa taşınır	Antibiyotik ve toksin dışa atılımında kritik rol

Staphylococcus aureus

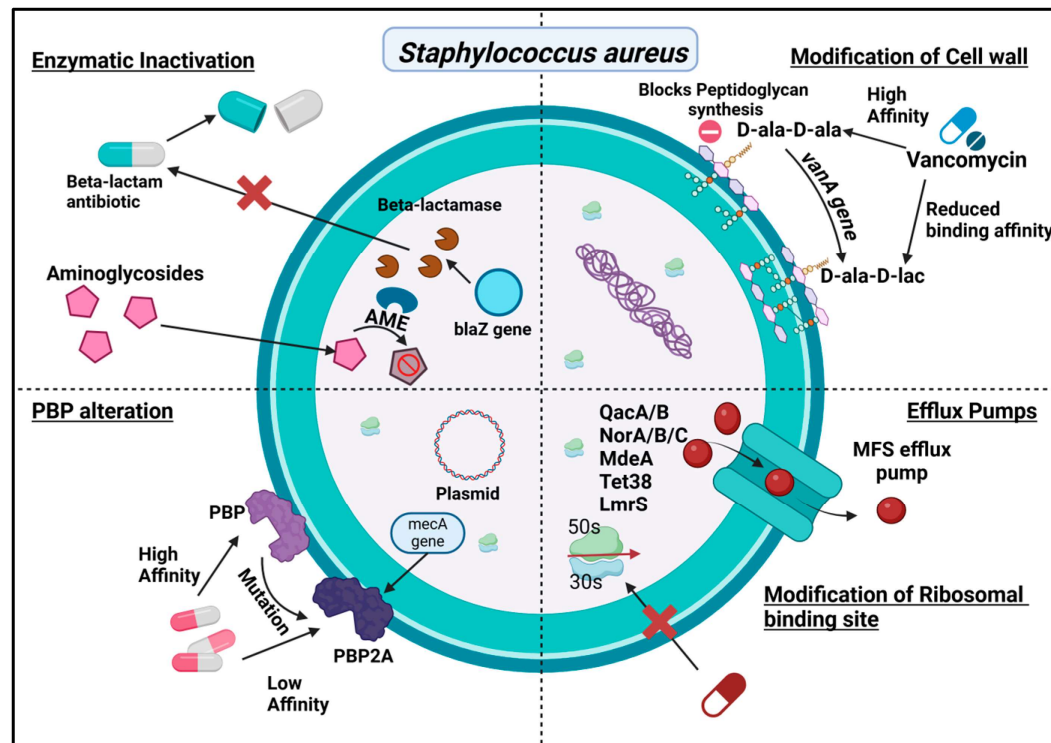
- Son 20 yılda hem toplumda hem hastanelerde stafilokok enfeksiyonları artışı
- **MRSA, DSÖ'nün "yüksek öncelikli patojen" listesinde**
 - ✓ Asya'daki birçok hastanede MRSA yaygın olup bazı bölgelerde >%50
 - ✓ 2000 sonrası birçok Asya ülkesinde toplum kökenli MRSA (CA-MRSA) hızla artmıştır.
- Klasik *S. aureus* enfeksiyonlarında: Oksasilin, nafsilin, sefazolin, sefalotin.
 - ✓ β -laktamaz üretimine bağlı direnç sık
- MRSA için ilk tercih: Vankomisin.
 - ✓ Vankomisin uygun olmadığında alternatifler: Kinolonlar, klindamisin, minosiklin.



Stafilokoklarda antibakteriyel direnç

- Beta-laktamlar ve *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Glikopeptidler (vankomisin) ve direnç (VISA, hVISA, VRE)
- Makrolid-Linkosamid-Streptogramin B (MLSB) direnci
- Aminoglikozid direnci
- Kinolon direnci
- Kloramfenikol direnci
- Rifampin direnci

Staphylococcus aureus'da antibiyotik direnç mekanizmaları



Staphylococcus aureus

β -Laktamaz Üretimi (blaZ)

- β -laktam halkasını hidrolize ederek penisilin/aminopenisilinleri inaktive eder.
- BlaR1 aracılı sinyal ile blaZ ekspresyonu artar.
 - ✓ Cloxacillin, ceftriaxone, amoxicillin gibi β -laktamlarda yüksek direnç oranları bildirilmiştir.

PBP Değişikliği (MRSA – mecA / PBP2A)

- mecA \rightarrow PBP2A üretimi \rightarrow β -laktamların düşük bağlanma afinitesi.
- MRSA tüm β -laktamlara dirençlidir (sadece 5. nesil sefalosporinler bazı suşlarda etkilidir).

Hücre Duvarı Kalınlaşması (VRSA/VISA)

- d-Ala-d-Ala hedefinin modifikasyonu veya hücre duvarı kalınlaşması \rightarrow vankomisin azaltılmış duyarlılık.
- VanA taşıyan suşlarda d-Ala \rightarrow d-Lac dönüşümü görülür.

S. aureus

Anzimatik modifikasyonlar ve ribozomal değişiklikler

- **Aminoglikozid Modifiye Edici Enzimler (AME)**
 - ✓ AAC, APH, ANT enzimleri → gentamisin, tobramisin, amikasin direnci.
 - ✓ En yaygın gen: aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia
 - ✓ Yanık ve yoğun bakım izolasyonlarında çok yüksek oranlarda bulunur.
- **Ribozomal Bağlanma Bölgesi Modifikasyonları**
 - ✓ Tet(M) → tetrasiklin direnci
 - ✓ L4/L22 protein mutasyonları → eritromisin, quinupristin-dalfopristin direnci
 - ✓ 23S rRNA (rrl) mutasyonları / cfr geni → linezolid direnci (T2500A vb.)

S. aureus

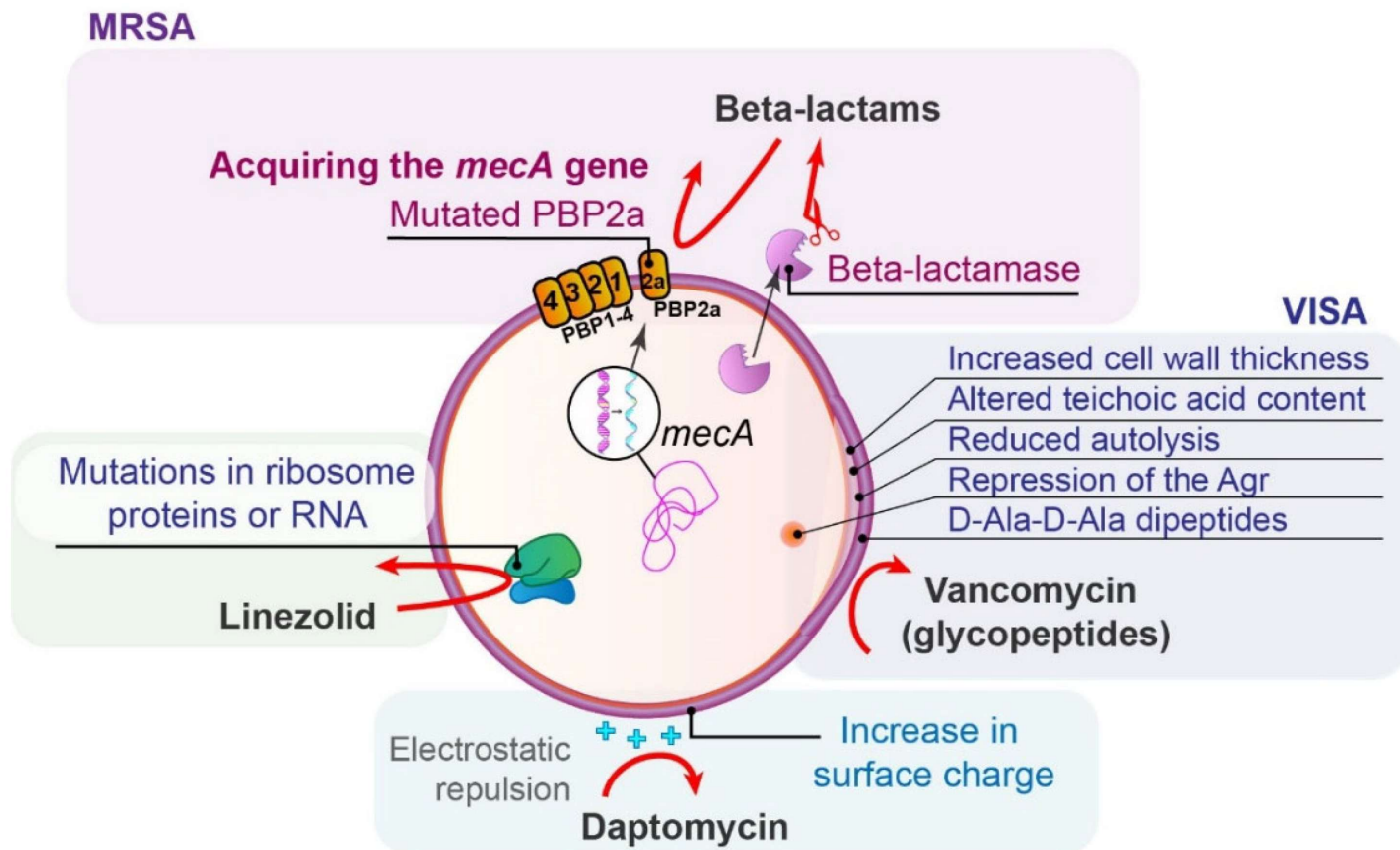
Efflux pompaları

- **MFS Ailesi**
 - ✓ **NorA / NorB / NorC** → florokinolon direnci
 - ✓ Tet(K) / Tet(L) → tetrasiklin atılımı
 - ✓ MdeA / SdrM / LmrS → çoklu ilaç direnci
- **SMR Ailesi**
 - ✓ QacA/B, QacC (Smr) → antiseptik ve boyalara direnç
- **MATE Ailesi**
 - ✓ MepA → çoklu ilaç dışa atılımı (mepR ile regüle)

Biyofilm oluşumu

- Antibiyotik penetrasyonunu azaltır → MDR artışı
- MRSA biyofilm oluşturan suşlarda direnç belirgin yüksek
- Kateter/protez enfeksiyonlarında kritik rol

S. aureus'da direnç mekanizmaları



Streptococcus pneumoniae

- *S. pneumoniae*, **Gram-pozitif** bir bakteridir ve önemli bir insan patojenidir.
- **Üst solunum yoluna kolonize olabilir** ve
 - menenjit,
 - sinüzit,
 - bronşit,
 - Pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilir.

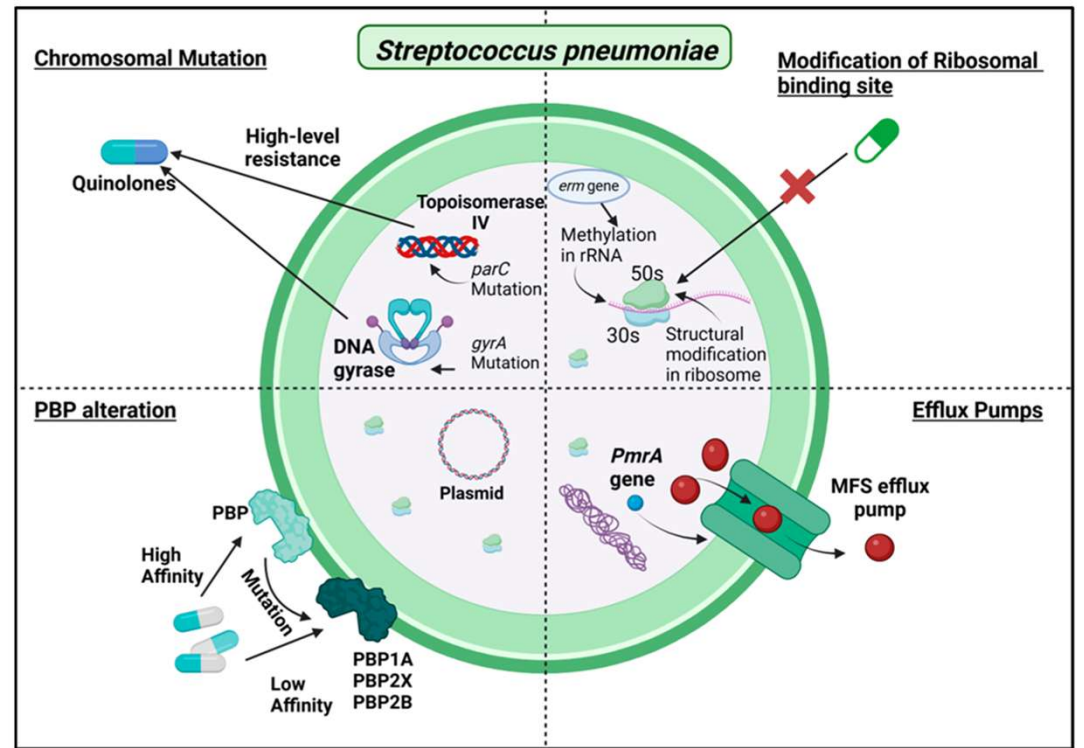
PPV (polivalan polisakkarit) ve **PCV** (konjuge pnömokok aşısı).

Tedavi ve Direnç

- İlk tercih: Penisilin (duyarlı suşlarda).
- Artan direnç:
 - β -laktamlar: Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler
 - Diğerleri: Makrolidler, florokinolonlar, TMP-SMX
- Şiddetli enfeksiyonlarda (ör. menenjit):
 - Vankomisin + standart tedavi
- Doğal transformasyon yeteneği → direnç gen kazanımı kolay.

S. pneumoniae

- *S. pneumoniae*'da direnç
 - ✓ PBP modifikasyonu
 - ✓ Ribozomal hedef değişimi
 - ✓ Effluks pompaları (belirli ilaçlarda)
 - ✓ β -laktamaz ve AME mekanizmaları
→ yok veya çok nadir



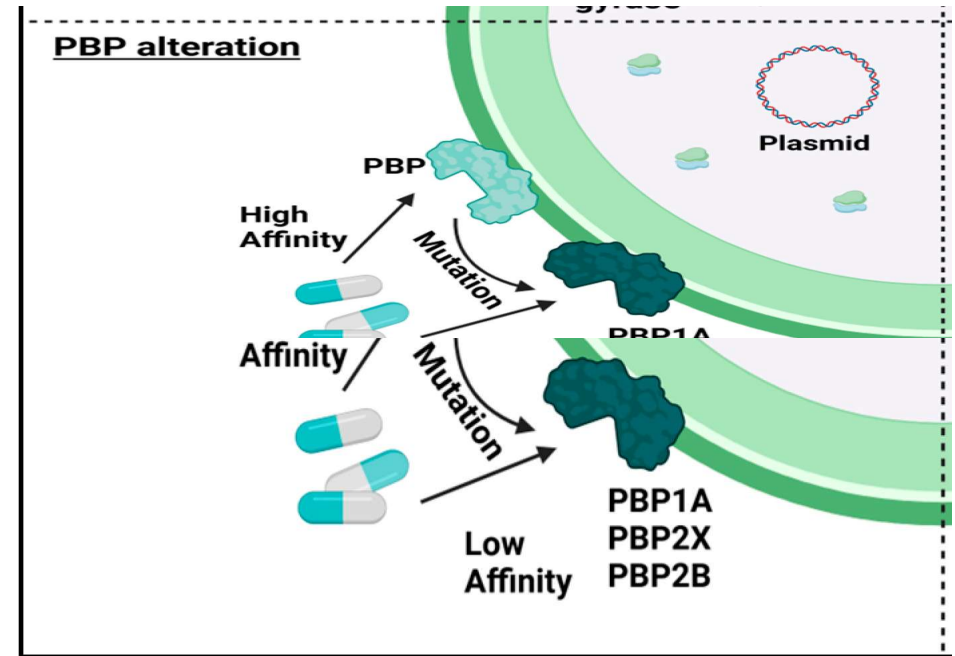
S.pneumoniae

- **Penisilin direnci**, hücre zarındaki altı PBP'den bir veya birkaçındaki yapısal değişikliklerden kaynaklanır.
- Penisilin direncine ek olarak eritromisin ve TMP-SMX direnci yaygındır.
- **Makrolid–linkozamid–streptogramin B direnci:**
 - erm(B) → ribozomal metilaz (hedef değişimi)
 - mef(A) → antibiyotik efluks pompası
- **Diğer direnç mekanizmaları:**
 - 23S rRNA, L4 ve L22 ribozomal protein mutasyonları
- Ayrıca tetrasiklin, kloramfenikol ve düşük seviyede fluorokinolon direnci de bildirilmiştir.

Streptococcus pneumoniae'da antibiyotik direnci

Azalmış β -Laktam Bağlanması

- Modifiye PBPlar, 3. nesil sefalosporinler dahil neredeyse tüm β -laktamlara karşı çok düşük afinite gösterir.
- Pnömonoklarda yüksek düzey β -laktam direncinin temel mekanizmasıdır.
 - ✓ Bu değişiklikler kromozomal mutasyonlarla veya
 - ✓ Doğal transformasyon yoluyla başka bakterilerden DNA alınmasıyla gelişebilir.
- Mutasyonlar, PBP aktif bölgesinin:
 - Stabilitesini,
 - Yük dağılımını,
 - Polarlığını değiştirir → antibiyotik artık bağlanamaz.
- Dirençte En Kritik PBPs
 - PBP2X = ana sefotaksim direnç belirleyicisi
 - PBP1A = hem sefotaksim hem de diğer penisilin grubu antibiyotiklere (piperasilin, oksasilin) direnci güçlendiren sekonder faktör
 - PBP2B = piperasilin direncinin ana PBPs'i



S. pneumoniae

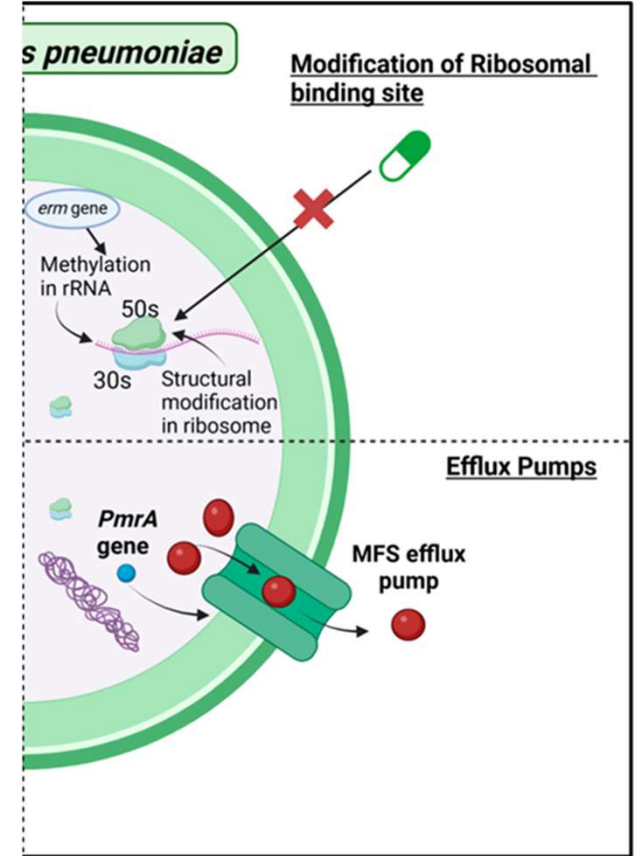
Ribozomal hedef değişimi

MLS (Macrolide–Lincosamide–Streptogramin) Direnci

- Direnç geni: *erm* → S-adenosylmethionine-bağımlı metilaz üretir.
- Etki mekanizması:
 - ✓ 23S rRNA'daki adeninin metilasyonu
 - ✓ Peptidil transferaz bölgesinde yapısal değişiklik
 - ✓ MLS antibiyotiklerinin ribozoma bağlanma afinitesi azalır
 - ✓ Eritromisin, azitromisin, klaritromisin, klindamisin direnci

Tetrasiklin Direnci

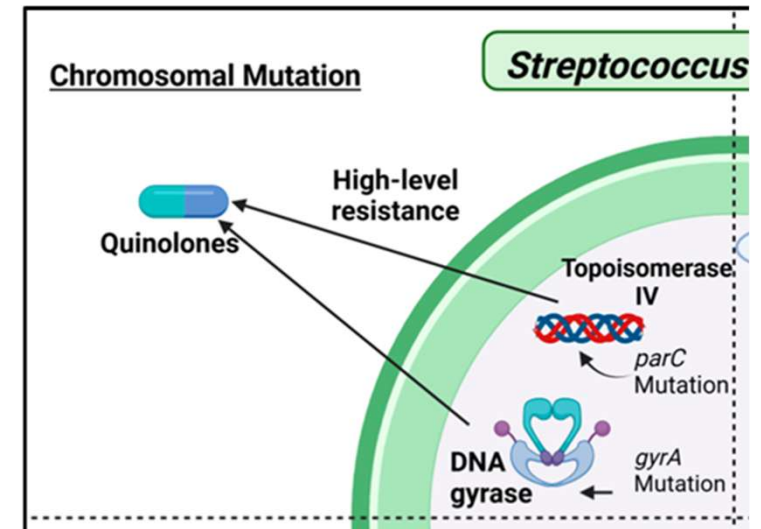
- ✓ Direnç mekanizması: Ribozomal koruma
- ✓ Genler: *tet(M)* ve *tet(O)*
- ✓ Tetrasiklinlerin etkisi:
 - 30S alt birimi üzerindeki A- veya P-site'e bağlanır
 - Aminoasil-tRNA'nın A-site'e bağlanmasını engeller
 - → Protein sentezi durur



S. pneumoniae

Kinolonlar → DNA giraz ve Topoizomeraz IV inhibitörleri

- DNA giraz: Replikasyon sırasında DNA ipliklerinin ayrılmasını sağlar.
- Topoizomeraz IV: Kopyalanmış kromozomal DNA'nın ayrılmasını ve paketlenmesini sağlar.
- İki basamaklı mutasyon süreci
 - ✓ İlk adım: **parC** geninde mutasyon (Topoizomeraz IV)
 - Düşük düzey kinolon direnci
 - ✓ İkinci adım: **gyrA** geninde mutasyon (DNA giraz)
 - Yüksek düzey kinolon direnci



S. pneumoniae

Dışa atım pompaları

Kinolon direnci

- Ana effluks sistemi: **pmrA** (MFS ailesi) → Çoklu ilaç dışa atılımını düzenler.
- Sonuç olarak belirli florokinolonlara duyarlılık azalır

Makrolid direnci

- Gen: **mefE** → Makrolid effluks pompası
- Aktif dışa atılım ile direnç sağlar

S. pneumoniae

Biyofilm oluşturma

- *S. pneumoniae* biyofilm oluşumu birçok farklı gen tarafından kontrol edilir.
- Biyofilmler →
 - ✓ Antibiyotik penetrasyonunu azaltır,
 - ✓ Direnci artırır,
 - ✓ Yatay gen transferi (HGT) için ideal ortam oluşturur.
- Biyofilmler, pnomokoklarda antibiyotik direncinin güçlenmesinde temel faktörlerden biridir.

Enterococcus faecium

- Gram-pozitif kok
- İnsan enfeksiyonlarında: *E. faecalis* %80–90, *E. faecium* %5–15 sıklıkta
- *E. faecium*, insan ve hayvan bağırsak florasının normal bir üyesi
- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı patojen
- Gıda kaynaklı yayılım

E. faecium'da β -Laktam direnci

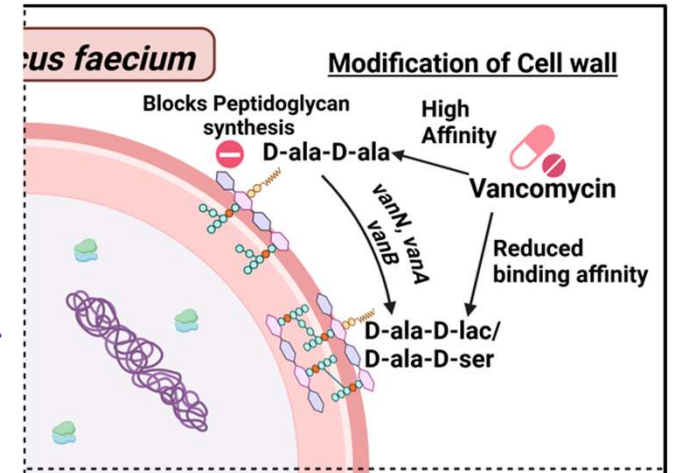
- pbp5 geni: ampisilin/penisiline düşük bağlanma afiniteli sınıf B PBP sentezi
- PBP'deki mutasyonlar ve β -laktamaz enzimlerinin aşırı ekspresyonu: β -laktam antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde direnç
- Sefalosporin direncinde ek mekanizmalar da rol oynar:
 - ✓ CroR (response regulator)
 - ✓ IreK (serin/treonin kinaz)
 - ✓ IreP (fosfataz)

E. faecium – Vankomisin direnci (VRE)

- D-Ala-D-Ala bağlanarak hücre duvarı sentezi inhibisyonu
- van gen kümeleri (vanA, vanB, vanD, vanM):
 - ✓ D-Ala-D-Ala yerine D-Ala-D-Lak sentezlenmesi: vankomisine çok düşük bağlanma afinitesi
 - ✓ VanA: En yaygın direnç tipidir ve genellikle Tn1546 ile ilişkili transpozon üzerinde
- En sık görülen fenotipler: **VanA** ve **VanB**
 - ✓ **VanA**: Yüksek düzey vankomisin + teikoplanin direnci
 - ✓ **VanB**: Vankomisine değişken direnç, teikoplanine duyarlı

Rezistans Gen Havuzu ve Yayılım

- *E. faecium*, diğer Gram-pozitif patojenlere direnç genlerini aktarabilir.
- Sağlık kurumlarında direnç yayılımında kritik



E. Faecium – diğer antibiyotik direnci

- **Aminoglikozid direnci (tobramisin, kanamisin, gentamisin):**
 - Aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME'ler) → ANT, AAC, APH.
 - ANT(3'')-la ve ANT(6')-la genlerinin kazanılması + S12 ribozomal proteinindeki mutasyonlar → streptomisine yüksek düzey direnç.
- **Florokinolon direnci:**
 - gyrA ve parC genlerinde nokta mutasyonları (DNA giraz ve topoizomeraz IV alt birimleri).
 - NorA-benzeri efluks pompası → yüksek FQ direnci.
- **Streptogramin (Quinupristin–Dalfopristin) direnci:**
 - Efluks pompaları,
 - İlacı modifiye eden enzimler,
 - 50S ribozomal hedefin modifikasyonu.

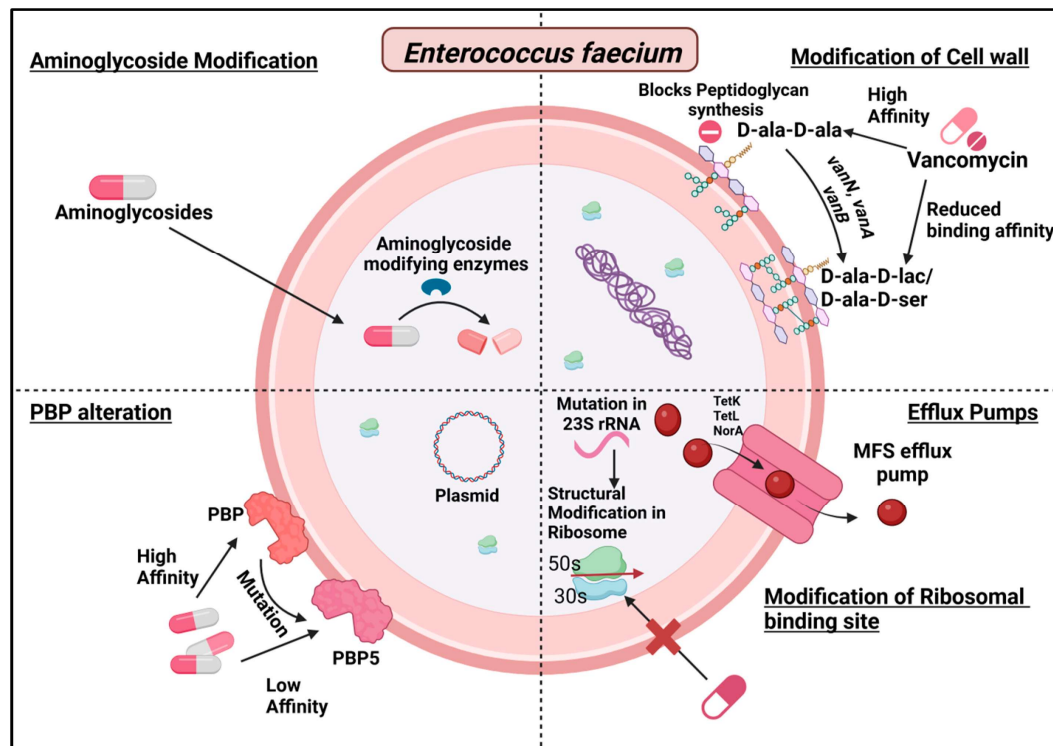
Biyofilm Oluşumu

- esp geni → biyofilm gelişiminde ana virülans faktörü
- VRE suşlarında biyofilm kapasitesi artmış
- Sonuç:
 - Antibiyotik penetrasyonu ↓
 - Çevresel stres toleransı ↑
 - Çiftlik → insan bulaşı kolaylaşır (çiftçiler, veterinerler, mezbaha çalışanları)

Ribozomal bağlanma bölgesi modifikasyonu

- Linezolid direnci:
 - 23S rRNA domain V G2576T mutasyonu
 - cfr geni (A2503 metilasyonu) → linezolid + fenikol + linkozamid + pleuromutilin direnci
- Florokinolon direnci:
 - gyrA ve parC mutasyonları

Enterococcus faecium'da direnç mekanizmaları



Diğer gram pozitif bakterilerde direnç

Staphylococcus epidermidis

- ✓ Biyofilm oluşturma ve ekzopolisakkarit matriks → antibiyotik penetrasyonu azalır
- ✓ Nozokomiyal izolatların çoğu metisiline dirençli (mecA → PBP2a).
- ✓ Kinolon ve vankomisin direnci de bildirilmiş

Staphylococcus saprophyticus

- ✓ En sık komplike olmayan İYE etkenidir.
- ✓ Ampisilin, seftriakson, sefalekssin ve siprofloksasin gibi yaygın İYE antibiyotiklerine direnç görülebilir.

Diğer Gram pozitif bakterilerde direnç

Streptococcus viridans

- ✓ ÜSYE kommensali; PBP değişiklikleri nedeniyle penisilin ve diğer β -laktamlara direnç
- ✓ *mef(E)* ve *mel* genleriyle MLS(B) antibiyotiklerine direnç genlerinin rezervuarı olabilir.

Streptococcus pyogenes

- ✓ ÜSYE ve ciltte kolonizasyon
- ✓ Makrolid, linkozamid, streptogramin (MLS) ve tetrasiklin direnci sık
- ✓ Aminoglikozid ve fluorokinolon direnci nadir

Streptococcus agalactiae

- ✓ En önemli yenidoğan enfeksiyonu etkenlerinden; anneden bebeğe genital kanaldan geçiş
- ✓ Eritromisin ve diğer makrolidlere direnç: *erm* genleri (ribozomal modifikasyon) ve *mefA* (efluks pompası)
- ✓ *linB* genine bağlı ribozomal translokasyon → klindamisin direnci

Diğer gram pozitif bakterilerde direnç

Clostridium difficile

- ✓ Sağlık hizmeti ilişkili antibiyotik ilişkili ishallerin en yaygın etkeni
- ✓ Antibiyotik direnci → GIS'te kolonizasyon ve aşırı çoğalma
- ✓ Direnç özellikle hiper-virülan RT027 ve RT078 suşlarında (kinolon kullanımı ile ilişkili)
- ✓ Klindamisin ve sefalosporin direnci

Clostridium perfringens

- ✓ Kontamine gıdalarla bulaş; toksin aracılı gastrointestinal enfeksiyonlar
- ✓ Çiftliklerde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç: Streptomisin, linkomisin, TMP-SMX
- ✓ Daha düşük oranlarda: Siprofloksasin, sefotaksim, rifampisin direnci

Diğer gram pozitif bakterilerde direnç

Bacillus anthracis & *Bacillus cereus*

- ✓ Sporlu bakteriler
- ✓ *B. anthracis*: Şarbon etkeni; virülans faktörleri (kapsül + toksin) plazmidlerde
 - Penisiline duyarlıdır.
- ✓ *B. cereus*: Toprak kökenli; süt ürünleri kontaminasyonu, enzim/toksin üretimi
 - Güçlü β -laktamazlar \rightarrow penisilin, ampisilin, sefalosporin, trimetoprim direnci.

Diğer gram pozitif bakterilerde direnç

Corynebacterium diphtheriae

- Difteri etkeni; A-B tipi difteri toksini ile protein sentezini inhibisyonu
- cmx, sul1, tet(W) gibi direnç genlerinin yatay transferi →
 - ✓ Kloramfenikol, sülfonamidler, tetrasiklinlere direnç.

Listeria monocytogenes

- Gıda kaynaklı ciddi enfeksiyon etkeni.
- Tedavi: Aminopenisilin + gentamisin.
- Direnç mekanizmaları:
 - ✓ Tetrasiklin direnci → konjugatif transpozonlar
 - ✓ Florokinolon direnci → aktif efluks pompaları
- Düşük düzeyde: streptomisin, kloramfenikol, makrolid, trimetoprim direnci

Dirençli gram pozitif bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar için yeni tedavi seçenekleri

Yeni kuşak sefalosporinler

- Ceftobiprole (5. nesil)
 - MRSA ve VRSA'ya etkili ilk β -laktam
 - PBP2a ve PBP2x gibi modifiye PBPlere yüksek afiniteli bağlanır (özellikle MRSA, *S. pneumoniae*)
- Ceftaroline, Cefiderocol, Ceftolozane/Tazobactam
 - WHO öncelikli patojenlere karşı direnç yanıtını güçlendirmek için geliştirilmiştir.

Oxazolidinonlar: Tedizolid fosfat

- 50S alt birimde 23S rRNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eder.
- Linezolid'e göre daha güçlü ve biyoyararlanımı yüksektir.

Kinolonlar

- DNA giraz ve topoizomerez IV'e bağlanarak DNA sentezini durdurur.
- **Besifloksasin:** Geniş spektrum: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve bazı Gram-negatifler.
- **Delafloksasin:** *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve birçok FQ-dirençli suşa etkili (enterokoklar hariç).
- **Ozenoksasin:** MRSA, MSSA, MRSE, *S. pyogenes* FDA onayı: İmpetigo tedavisi.

Omadasiklin

- Tetrasiklin analogu; 30S ribozomal alt birime bağlanarak protein sentezini inhibe eder.
- Çok geniş etki alanı:
 - MRSA, VRE, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*
 - Gram-negatif aeroblar, anaeroblar, atipikler.

Glikopeptidler

- Dalbavansin

- ✓ Hücre duvarını inhibe eder; lipofilik yan zincir → MRSA, *S. pyogenes*, *S. anginosus*, *E. faecalis* (Vankomisin duyarlı).

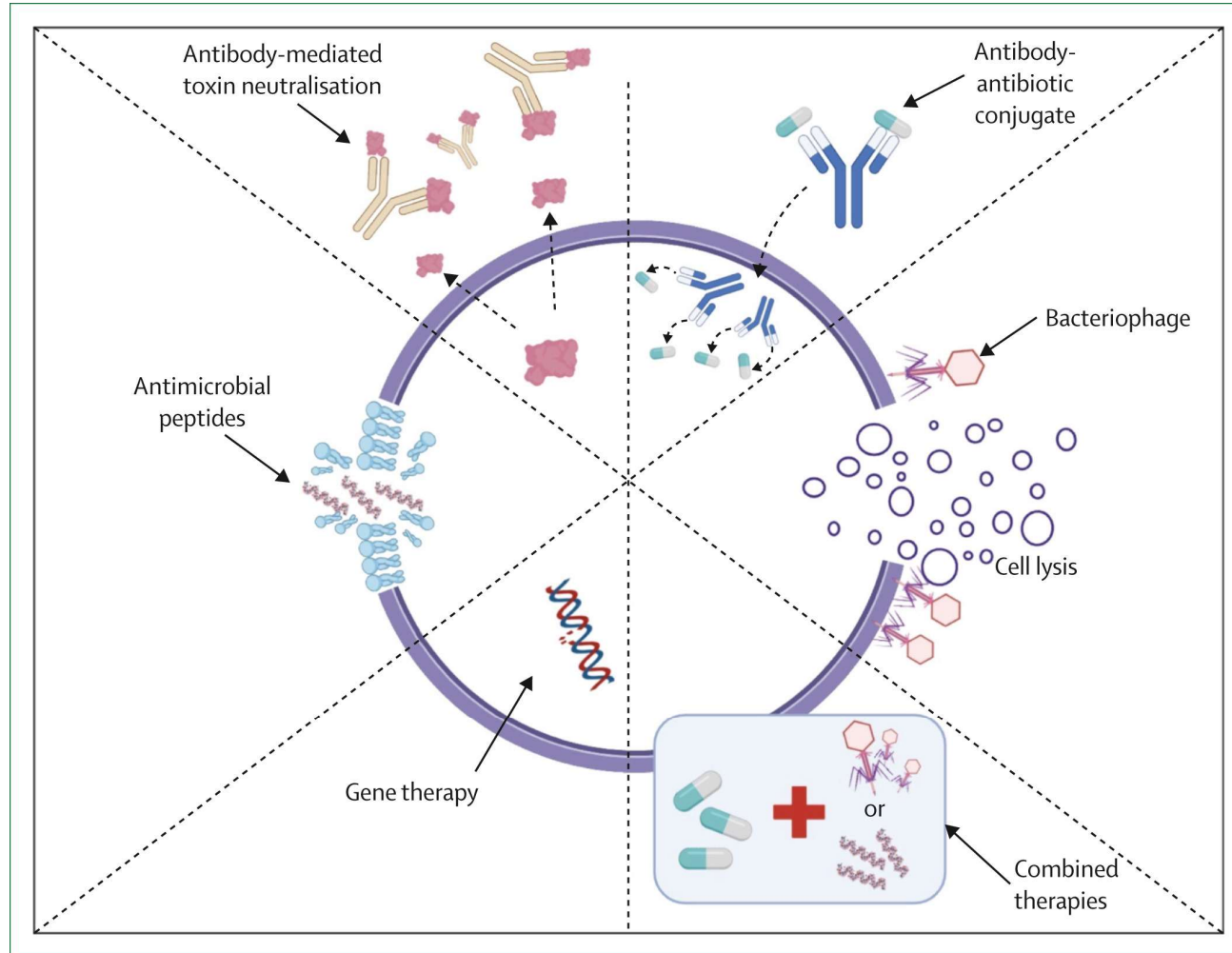
- Telavansin

- ✓ Hücre duvarı sentez inhibitörü.
- ✓ Geniş Gram-pozitif spektrum (aerob + anaerob).

- Oritavansin

- ✓ Hücre membranını ve RNA sentezini inhibe eder.
- ✓ MSSA, MRSA, VRE, VISA, VRSA'ya etkili.

Antimikrobiyal direnç ile mücadelede yeni tedaviler



Ho et al. Lancet, 2025

Gelecek perspektifi ve stratejik yaklaşımlar

- DSÖ'nün 2024 öncelikli patojen listesi, özellikle *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *E. faecium* için acil ve hedefe yönelik araştırmalara ihtiyaç var.
 - ✓ Gram-pozitif bakteriler geçmişte daha kolay tedavi edilebilirken, **çeşitli direnç mekanizmalarının gelişmesi** bu avantajı giderek azaltıyor.
 - ✓ AMD ile mücadelede **mekanizma-temelli ve hedefli stratejiler** gerekli
 - ✓ Antimikrobiyal tedavinin korunması için **antibiyotik yönetimi** kritik önemdedir.

Global Yaklaşımlar

- Antibiyotik direncini azaltmak için:
 - ✓ Dünya genelinde gözetim
 - ✓ Akılcı antibiyotik kullanımı
 - ✓ Enfeksiyon kontrolü
 - ✓ Tanı kapasitesinin güçlendirilmesi
 - ✓ Ulusal/uluslararası koordinasyonun artırılması gerekli
- MRSA'nın İngiltere'de zorunlu sürveyansla azalması: Stratejilerin etkili olduğunun kanıtı
- Düşük–orta gelirli ülkelerdeki uygulama eksiklikleri: Küresel eylem ihtiyacını aciliyeti

Eğitim

- Antibiyotik direncinin başlıca nedenlerinden olan yanlış ve aşırı kullanımı azaltmak için hem hekimleri hem de toplumu hedefleyen eğitim programları kritik
- Halkın düşük farkındalığı nedeniyle kültürel değişim ve etkili bilgilendirme kampanyalarıyla akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması gerekli

Geleceğin araçları: Yapay zekâ ve genomik çalışmalar

- AI, makine öğrenmesi, derin öğrenme ve genomik yaklaşımlar
 - ✓ Direnç öngörüsünde,
 - ✓ Hızlı ve doğru tanıda,
 - ✓ Yeni antibiyotik keşfinde
- Direncin kontrolü ve yeni çözümlerin geliştirilmesi

Dinlediđiniz için teŖekkürler...