

Gram Negatif Bakterilerde Önemli Direnç Mekanizmaları

Prof Dr Tuba Dal

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, SBÜ Dr Abdurrahman
Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi

Sunum Planı

Gram-negatif bakterilerin temel özellikleri



Başlıca antibiyotik direnç mekanizmaları



Gelecek perspektifi

Hastanelerde Altı Suikastçı



Enterococcus faecium “Sessiz Sızıcı”

Staphylococcus aureus “Altın Maskeli Savaşçı”

Klebsiella pneumoniae “Karanlık Kimyager”

Laboratuvar gibi çalışan genomu,
β-laktamazlarını hiç durmadan çoğaltır.
KPC, OXA-48, NDM...

Acinetobacter baumannii “Çöl Tilkisi”

Kuraklığa dayanır, susuzluktan ölmez,

Pseudomonas aeruginosa “Mavi-Yeşil Büyücü”

Enterobacter spp. “Kılık Değiştiren Hırsız”

Her tedaviden sonra yeni bir formda karşına çıkabilir.

• **WHO, ESKAPE**
Bakterileri

- **ESKAPE Patojenleri**
- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter spp.*

Mahşerin Dört Atlısı

1. Beyaz Atlı – Fetih / Sahte Zafer / Aldatıcı Güç

Bazen barış getiren lider gibi görünür, ama çoğu kez aldatıcı bir hâkimiyeti temsil eder.

2. Kızıl Atlı – Savaş

Kan dökme, çatışma, kaos ve toplumların çöküşünü sembolize eder.

3. Siyah Atlı – Kıtık / Yoksulluk

Ekmek tartan teraziyle tasvir edilir.

Ekonomik çöküş, açlık

4. Soluk Atlı – Ölüm

En sessizi ama en güçlü olanıdır. Savaş, kıtlık ve hastalıkların ardından gelen ölümü temsil eder.



Gram-Negatif Bakterilerde Antibiyotik Direnç

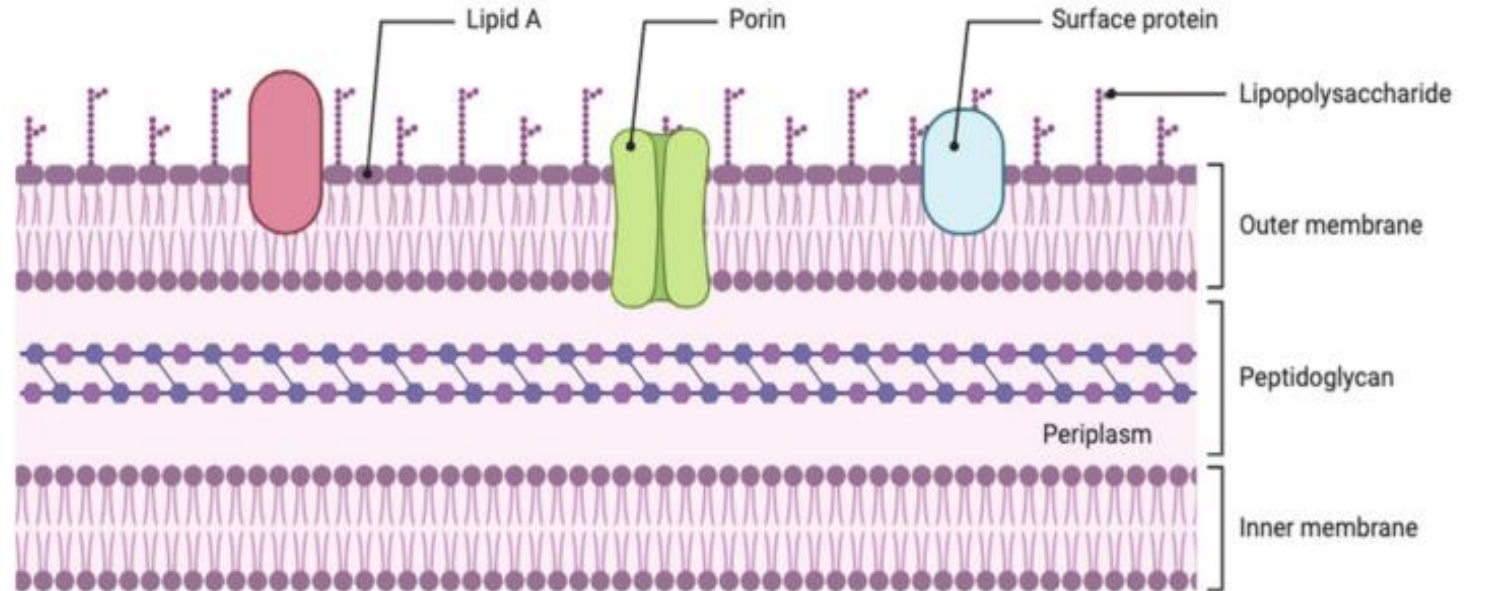
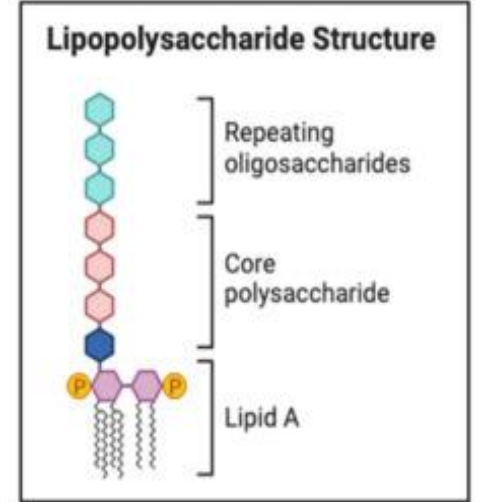
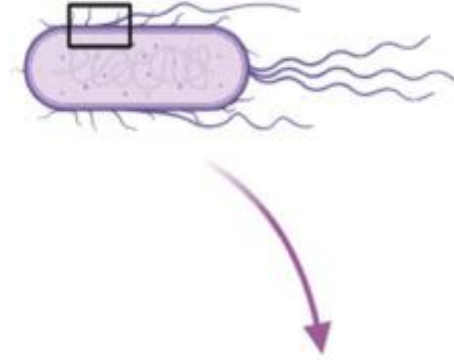
Dirençin iki temel kökeni vardır:

- **İntrinsik (doğal) direnç:**
 - (ör. dış zar geçirgenliği düşük olması, effluks pompalarının doğal varlığı)
- **Kazanılmış direnç:**
 - Zaman içinde **mutasyon** veya **yeni gen kazanımı** ile ortaya çıkar

Gram-negatif Bakterilerin Hücre Duvarı

- Dış membran (OM)
- Peptidoglikan (PG)
- İç membran (IM)
- Periplazma, OM ve IM arasında bulunan, PG tabakasını barındıran sulu kompartmandır

Gram Negative Bacteria Cell Envelope



OMP'ler

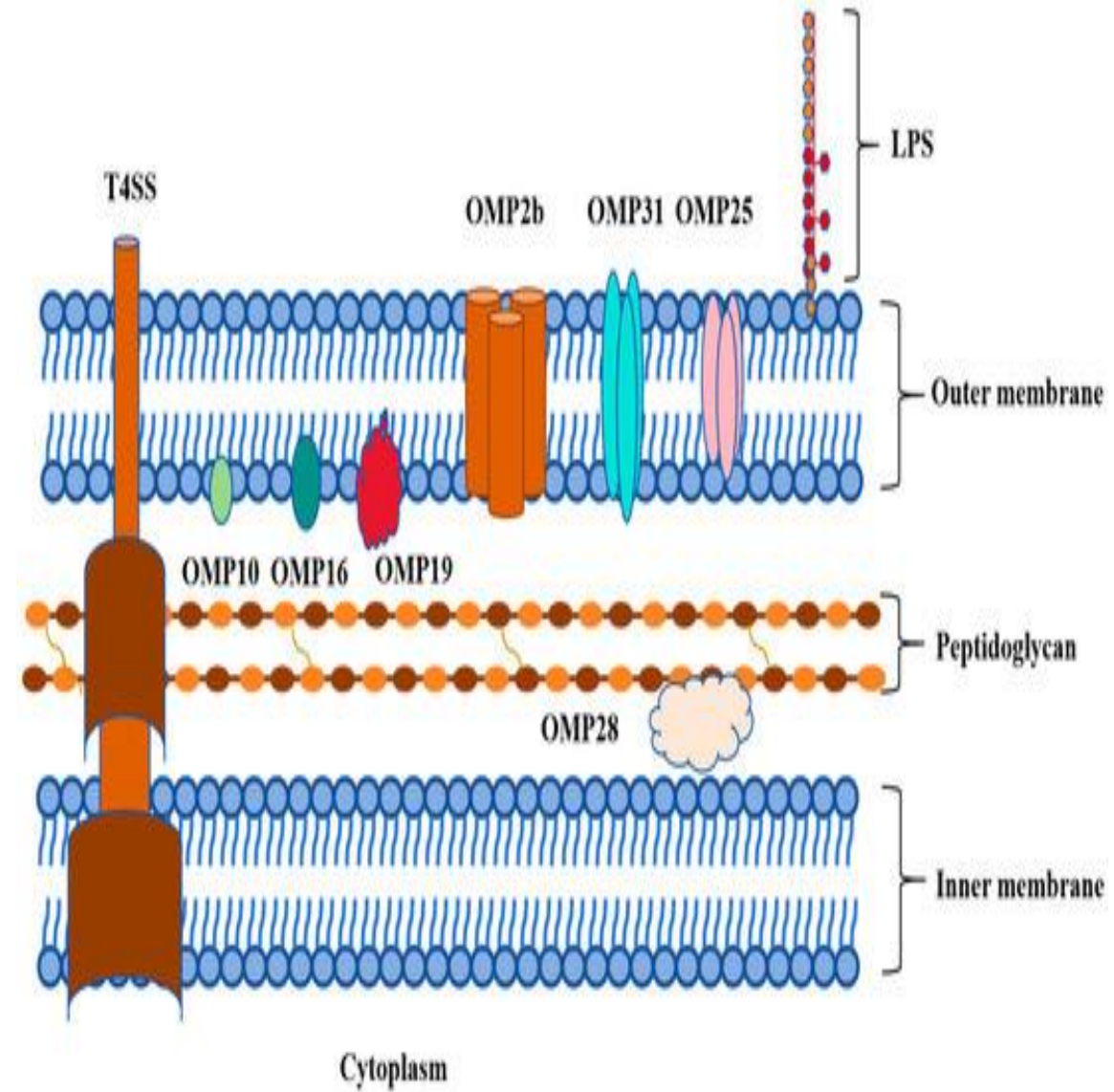
- **Porinler (En önemli OMP grubu)**
- Dış zarda **su dolu kanallar** oluşturarak küçük hidrofilik moleküllerin geçişini sağlar.
- **OmpF**
OmpC
- **PhoE** (Fosfat kısıtında indüklenir)
- **Spesifik Taşıyıcı OMP'ler**
- **FepA** → Fe³⁺-siderofor kompleksi
- **BtuB** → Vitamin B12
- **LamB** → Maltodekstrin

Yapısal ve Stabilite Proteinleri

- **OmpA**
- **Lpp** (Braun lipoprotein)

Adhesin ve Virülans OMP'leri

- **Opa** proteinleri (Neisseria)
- **PorB** (Neisseria)
- **Ail, PagC** (Yersinia, Salmonella)



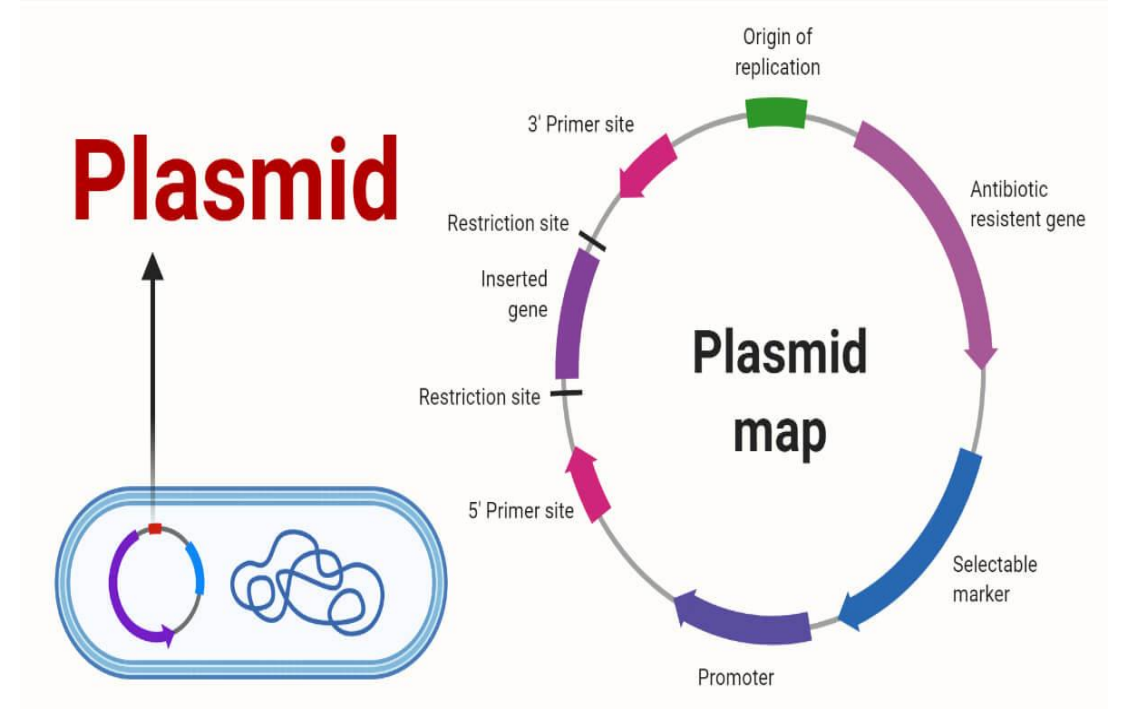
OmpF ve OmpC → Geniş kapı / Dar kapı

- **OmpF** → **geniş kapı**
Daha geçirgendir.
Besinler ve antibiyotikler daha kolay girer.
- **OmpC** → **dar kapı**
Stres, yüksek ozmolarite veya antibiyotik baskısı olduğunda açılır.
Daha az geçirgendir.
- “savaş zamanı kapıları kapatma” refleksi



Mobil Genetik Elementler

- **1. Plazmidler**
- Çift iplikli
- Bağımsız, dairesel DNA molekülü
- Replikasyon orijini vardır
→ kendi kendine çoğalabilir
- Konjugasyonla ile bakteriden bakteriye geçer



R Plazmidleri dünyayı dolaşan gezgin tüccarlar gibi

- **Resistance plazmidleri**
- "Inc" (Incompatibility) gruplarına göre sınıflandırılır
- IncF Plazmidleri

Enterobacterales içinde en yaygın

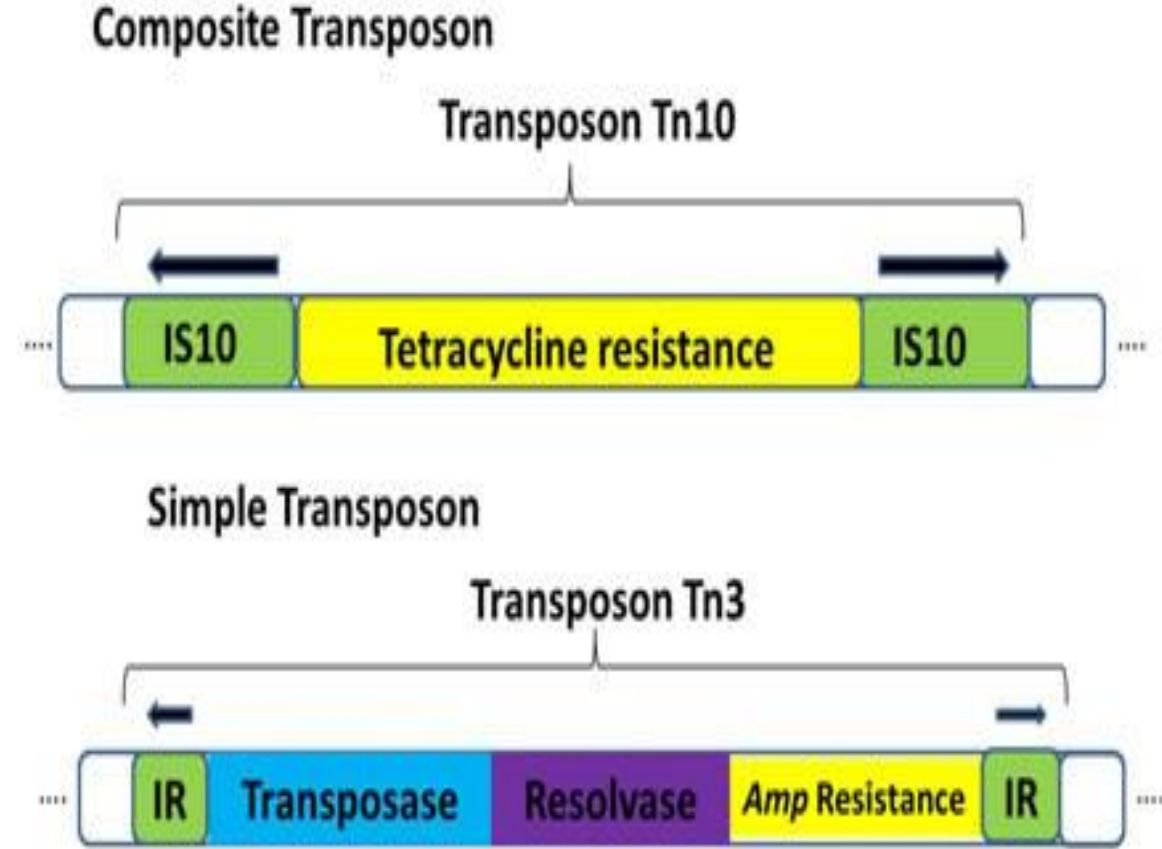
ESBL (CTX-M), KPC gibi direnç genlerini taşır

- IncA/C: MDR *Salmonella*, *E. coli* ve *Vibrio*'larda kritik
- IncL/M: OXA-48 karbapenemazının dünyaya yayılmasında ana taşıyıcı
- IncX3: NDM taşıyan en agresif plazmid
- IncI1: Gıda kaynaklı *Salmonella* ve *E. coli*'de sık, ESBL taşır (özellikle CTX-M-1 ve CTX-M-14)
- IncHI2 ve IncHI1: Çok geniş konak aralığı
- IncP: Çevresel bakterilerde çok yaygın
- IncQ: Tetrasiklin, sulfonamid ve streptomisin



Mobil Genetik Elementler

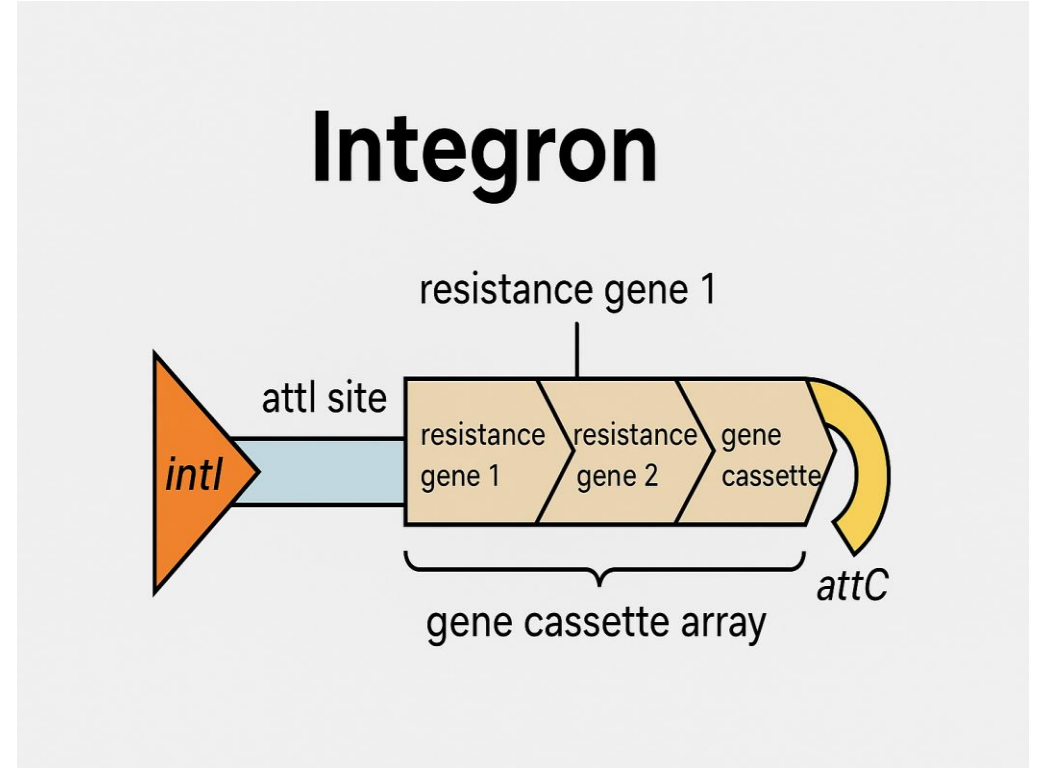
- **2. Transpozonlar (Tn)**
- Bağımsız yaşamaz → başka DNA üzerinde bulunan “hareketli element”
- Atlayan DNA parçası (jumping gene)
- Replikasyon orijini yok → kendi kendine çoğalamaz
- Bir kromozomdan plazmide veya plazmidden başka bir yere **cut-and-paste** veya **copy-and-paste** ile taşınabilir
- **Tn3** → β-laktamaz genleri
- **Tn4401** → *bla* KPC
- **Tn125** → *bla*_NDM
- **Tn7** → trimetoprim-sülfametoksazol direnci



Mobil Genetik Elementler

• 3. İntegronlar

- **Kromozomda, plazmidlerde ve transpozonlarda** bulunabilen, gen kasetlerini toplayıp ekspresse eden DNA yapı elemanları
- Gen kaseti biriktirir → çoklu direnç seti oluşturur
- **Class 1 integronlar**
- Aminoglikozid, TMP-SMX, β -laktam, kinolon direnç genlerini taşır.

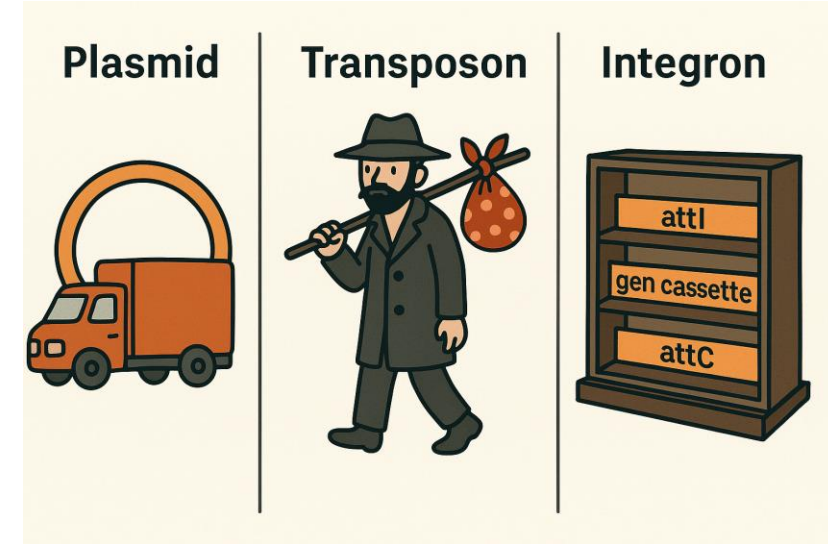


attC (attachment site – C)

- *intl* (integrase enzimi) gen kasetlerini tanır.
- Bu kasetlerin ucundaki **attC dizisine** bağlanır.
- Kaseti **attI bölgesine** entegre eder.
- Böylece yeni direnç geni integrona *eklenmiş olur*.

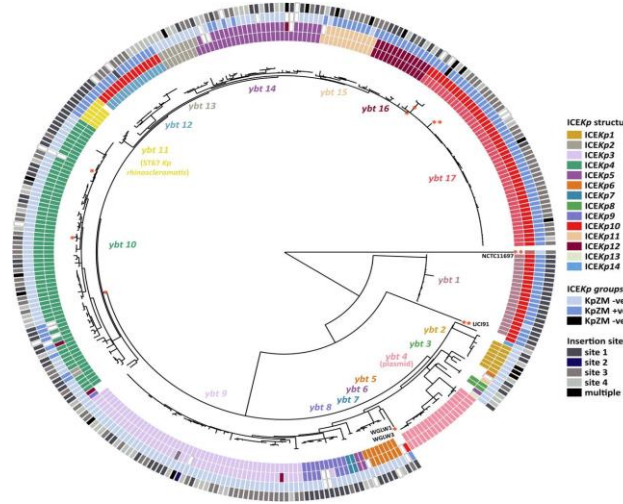
ÖZELLİK	Plazmid	Transpozon	İntegron
Tanım	Bağımsız dairesel DNA molekülü	Genom içinde yer değiştiren “atlayan gen”	Direnç gen kasetlerini toplayan & ekspres eden platform
Bağımsız yaşayabilir mi?	✓ Evet	✗ Hayır	✗ Hayır
Kendi kendine çoğalır mı?	✓ Evet (oriT/oriV var)	✗ Hayır	✗ Hayır
Hareket tarzı	Hücreden hücreye konjugasyon	Genom içinde atlama (cut & paste)	Kendi başına hareket ETMEZ; plazmid/transpozon taşırsa yayılır
Taşıdığı genler	Direnç, virülans, metabolizma	Direnç genlerini yanında taşıyabilir	Gen kasetleri (çoğu direnç geni)
Özel mekanizma	F pili ile transfer	Transpozaz enzimi	Integrase (intl) + attI/attC bölgeleri
En karakteristik özelliği	Direnç genlerinin hızlı yayılması	Direnç genlerinin genom ve plazmidlere taşınması	Direnç genlerinin toplanması, sıralanması, ifade edilmesi
Yayılma yöntemi	Konjugasyon	Atlayıp plazmide binerse yayılır	Plazmid veya transpozon üzerinde taşınırsa yayılır
Örnekler	IncF, IncX3, IncL/M, IncA/C	Tn4401 (KPC), Tn1546 (VanA), IS26	Class 1 integron (sul1, intl1), Class 2, Class 3
Klinik önemi	KPC, NDM, OXA-48, ESBL, mcr-1 taşır	Direnç genlerini aktif olarak mobilize eder	Direnç genlerini “koleksiyon hâline getirir” + ifade eder

Plazmid taşır, transpozon atlar, integron toplar.



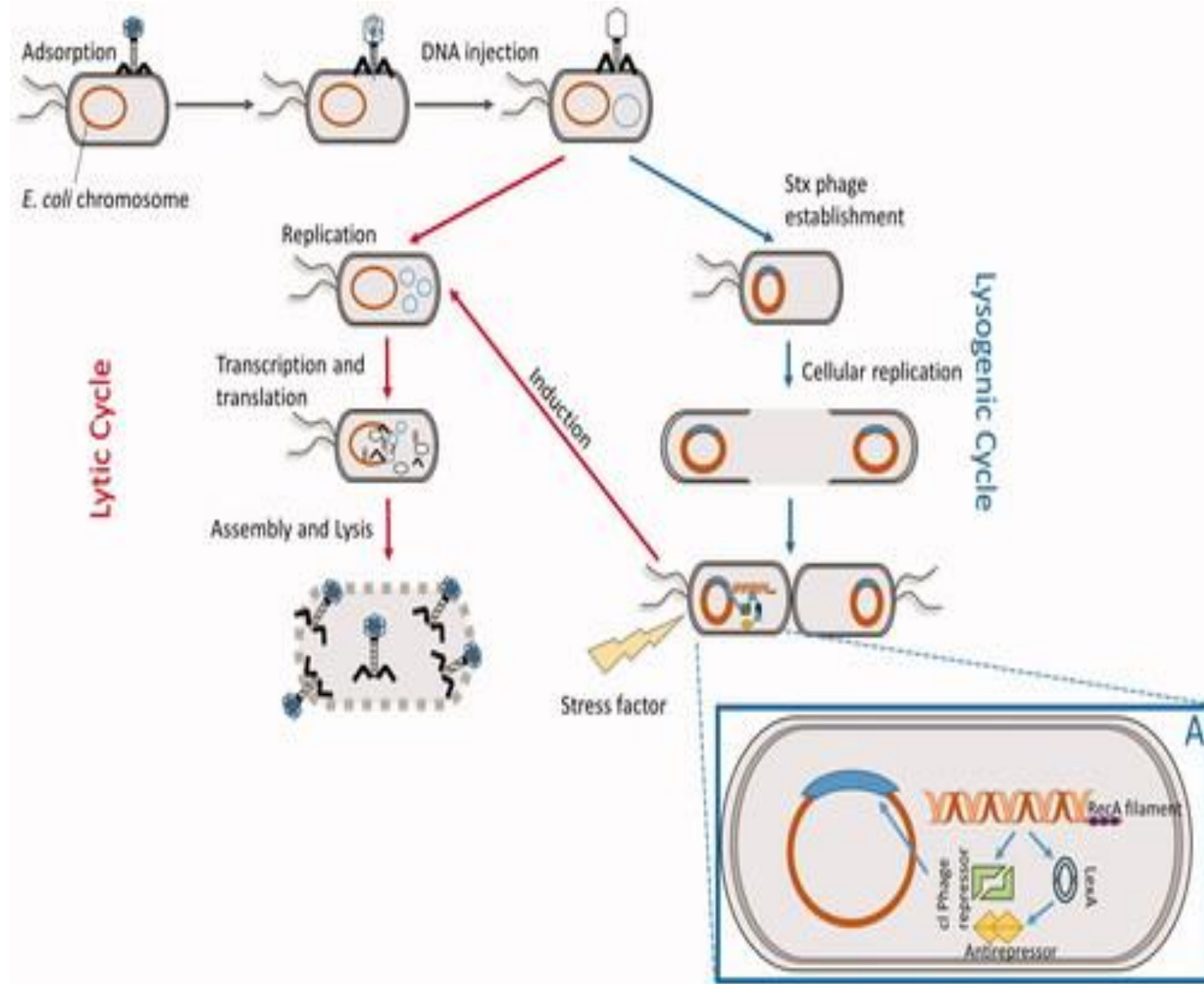
Mobil Genetik Elementler

- 4. İntegratif-Konjugatif Elemanlar (ICE – Konjugatif Transpozonlar)
- Kromozoma entegre olup konjugasyonla başka bakterilere geçebilirler
- Hem transpozon + hem plazmid özellikleri taşıyan hareketli genetik element
- Örn: **ICEKp** (*Klebsiella pneumoniae*'de virülans genlerini taşır – yersiniabactin sideroforu)



Mobil Genetik Elementler

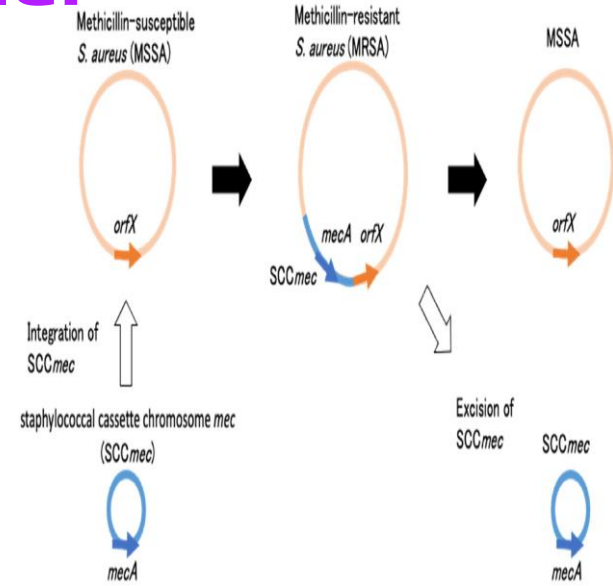
- **5. Bakteriyofajlar (Fajlar)**
- Bakterileri enfekte eden virüsler; DNA taşır.
- Lysogenik fajlar toksin genleri taşıyabilir:
 - **CTXfaj** → *Vibrio cholerae* kolera toksini
 - **λ-faj** → *E. coli* Shiga toksini (STEC)



Direncin gelişmesindeki en güçlü itici güç: Mobil Genetik Elementler

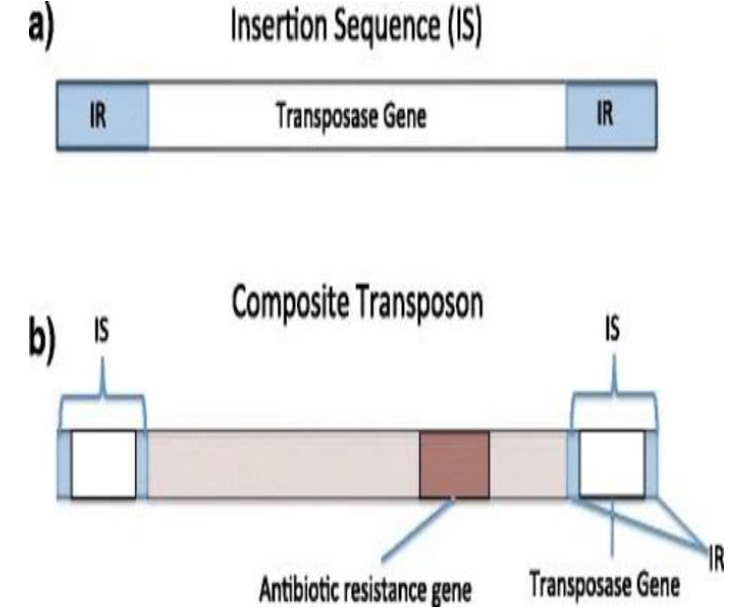
• 6. Gen Adaları (Pathogenicity Islands, Resistance Islands)

- Kromozomunda bulunan, büyük ve yabancı kökenli DNA bloklarıdır
- Mobil genetik elementler tarafından taşınarak kromozoma entegre olmuşlardır.
- Genellikle 10–200 kb büyüklüğündedir.
- Geniş gen paketleri taşır
- Mobilite genleri içerir (integrase, transpozaz, att bölgeleri)
- Bu sayede hareket edebilir veya başka türlere geçebilir.
- *Salmonella* pathogenicity island (SPI)
- MRSA SCCmec elementi → mec A taşıyıcısı (metisilin direnci)
- *A. baumannii* resistance island (AbaR) → çoklu direnç



Direncin gelişmesindeki en güçlü itici güç: Mobil Genetik Elementler

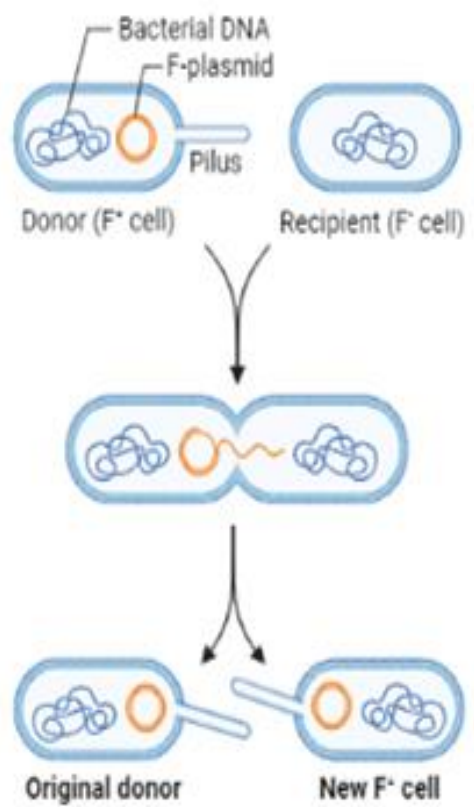
- 7. IS Elementleri (Insertion Sequences)
- En küçük mobil elementler
- transpozaz geni (*tnpA*)
- her iki uçta tekrar dizileri (IR = inverted repeats)
- Kromozomda, plazmidlerde, transpozonlarda ve gen adası çevrelerinde bulunur
- tek genlik “atlayan DNA parçası”
- Genlerin upstream’ine yerleşerek ekspresyonu artırabilir (ör: IS_{Aba1} → *bla*_{OXA-23} ekspresyonunu)



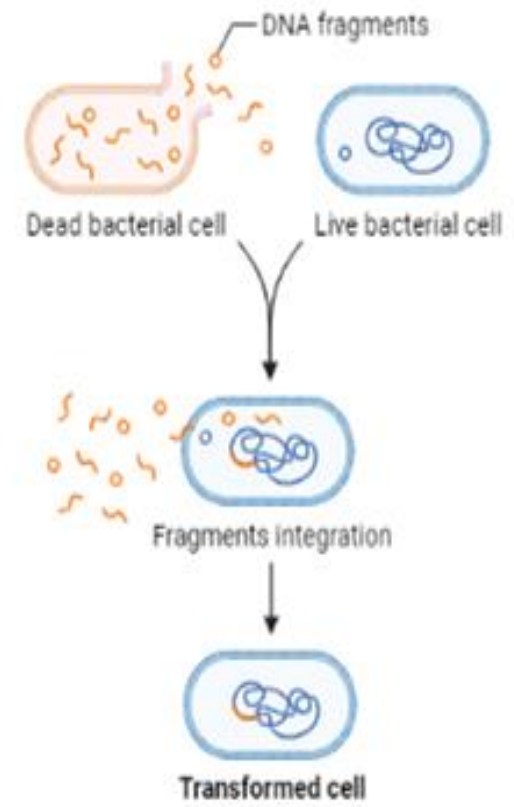
Yatay Gen Transferi: Direncin yayılmasının ana mekanizması

- **Konjugasyon:** Plazmidlerin bakteri–bakteri temasıyla aktarılması (en önemli yol)
- **Transformasyon:** Ortamdan serbest DNA'nın alınması
- **Transdüksiyon:** Bakteriyofaj aracılığıyla gen aktarımı.

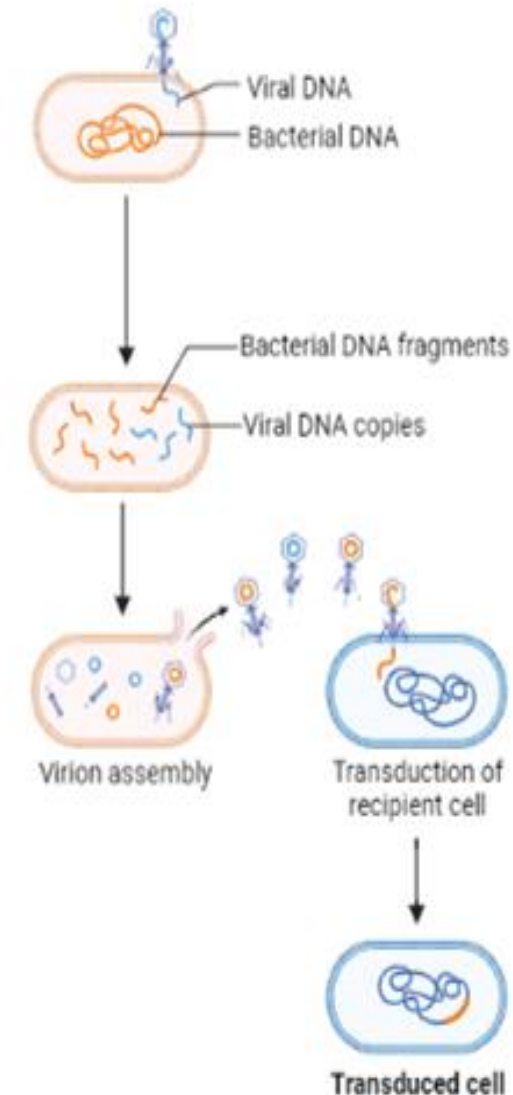
A. Conjugation



B. Transformation



C. Transduction



Mobil genetik element

IS elementleri

Transpozonlar

Integronlar

Plazmidler

Fajlar

Gen adaları

ICE

Kullandığı mekanizma

Transpozisyon (cut-paste / copy-paste)

Transpozisyon

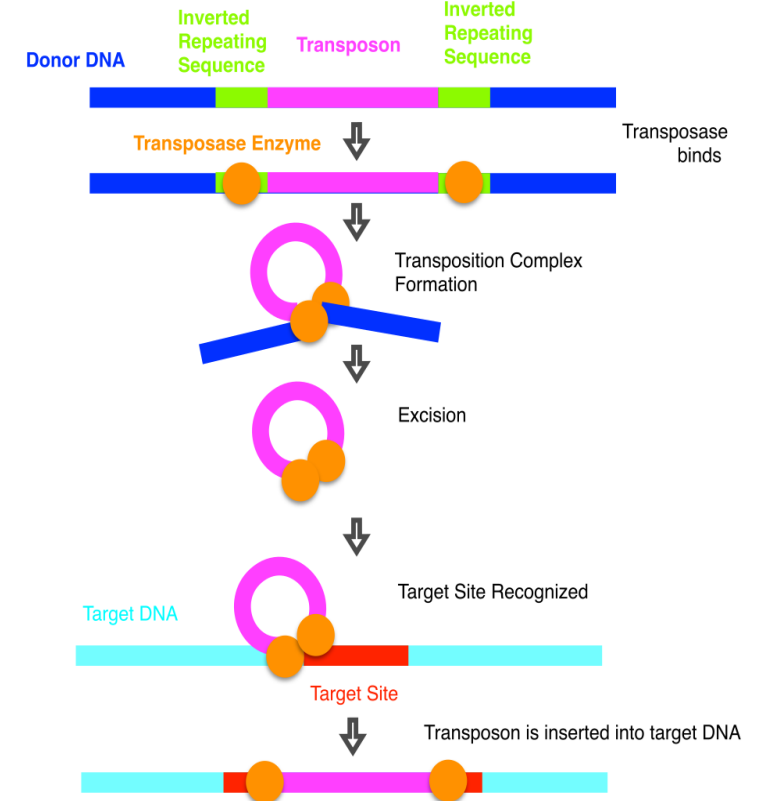
Site-specific rekombinasyon (intl)

Konjugasyon (+ transformasyon/transdüksiyon dolaylı)

Transdüksiyon

Rekombinasyon + transpozon kökeni

Rekombinasyon + konjugasyon



Antibiyotik Direnci: Modern Dünyanın Kara Vebası

- Kara Veba (1347)
Antibiyotik Direnci (2025)
- Yayılma hızları
- Toplumsal karşılık
- Ekonomik yıkım
- Tıbbi çöküş riski



Gram-negatif bakterilerde ana antibiyotik direnç mekanizmaları

İlacın İnaktivasyonu

- β -laktamazlar ve aminoglikozid-modifiye edici enzimler

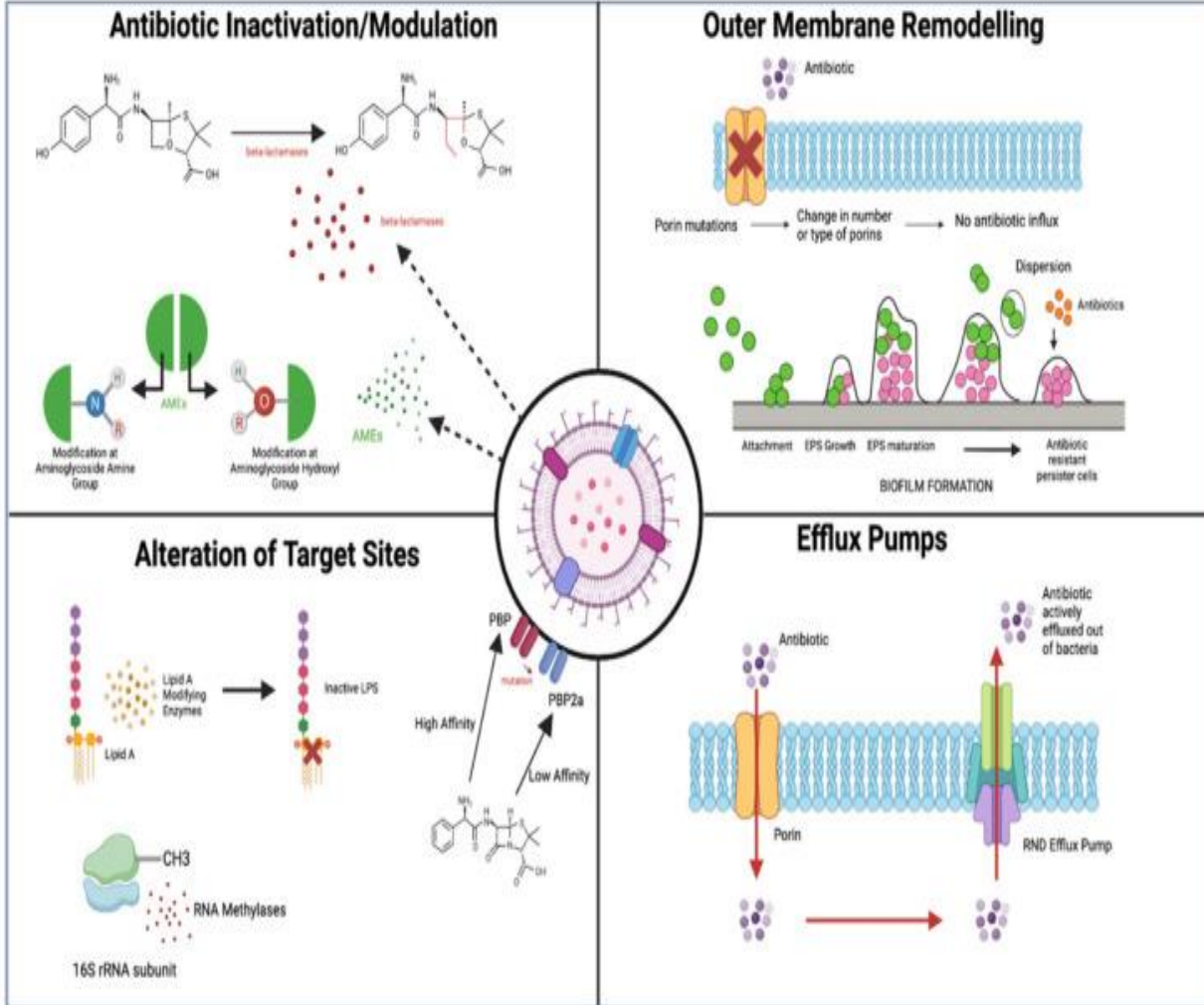
Dış Membran ve Biyofilm Kaynaklı Geçirgenlik Azalması

- OM porinlerinin kaybı/yeniden düzenlenmesi
- Biyofilm oluşumu

Hedef Bölge Değişiklikleri

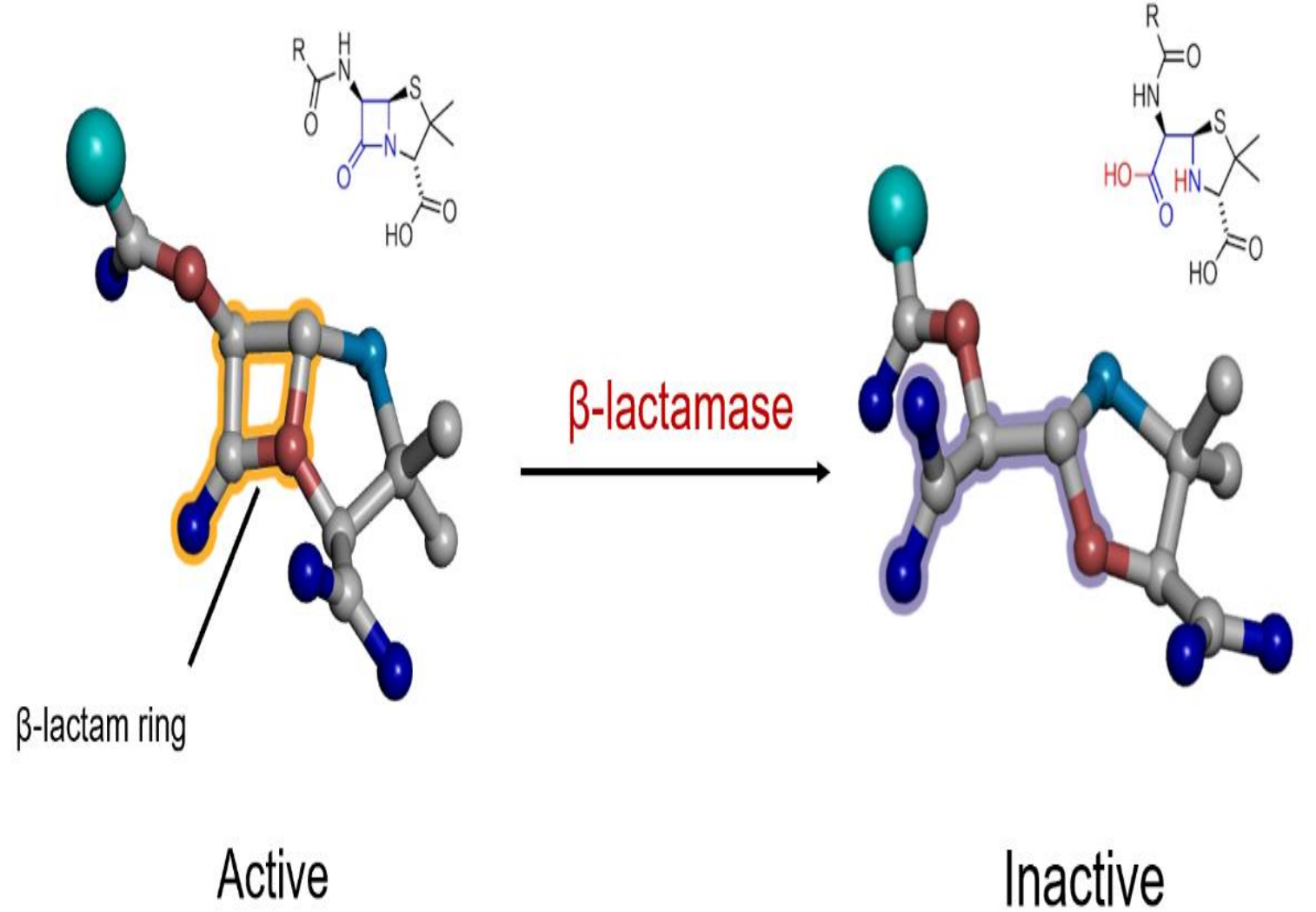
- Lipid A modifikasyonu, 16S rRNA metilasyonu, PBP varyasyonları, antibiyotiklerin bağlandığı bölgelerde yapısal değişiklik yapar

Efluks Pompalarının Aşırı Aktivitesi



β -Laktamazlar

- β -laktam halkasındaki amid bağıını hidrolize eder
- Antibiyotiğin PBP'lere bağlanmasını engeller



β -Laktamazlar

- Soluk renkli, sessiz bir at üzerinde yaklaşır dördüncü atlı
- Adı Ölüm'dür...
Ama modern çağda onun yanında yeni bir yol arkadaşı vardır: **Antibiyotiklere dirençli bakteriler.**
- Şimdi ise hastanelerin koridorlarında, yoğun bakımların sessizliğinde dolaşır.
- **KPC, NDM, OXA-48, MBL'ler, ESBL'ler...**
Hepsi atlıya eşlik eden görünmez gölgeler gibidir.



Sınıf	Enzim Tipi	Aktif Bölge	Hangi Antibiyotikleri Hidrolize Eder?	Başlıca Örnekler	İnhibitör Duyarlılığı
A	Serin β -laktamaz	Serin	Penisilinler, sefalosporinler, bazı karbapenemler aztreonam	TEM, SHV, CTX-M (ESBL), KPC	Klavulanik asit ve tazobaktam çoğunu inhibe eder. Avibaktam KPC dahil en etkili inhibitördür.
B	Metallo- β -laktamaz (MBL)	Zn ²⁺	Tüm β -laktamlar (aztreonam hariç)* Ama ESBL, AmpC genelde birlikte	NDM, VIM, IMP	Klasik inhibitörlere dirençli. Sadece EDTA/Mü metal şelatörleri etkiler (klinikte kullanılmaz).
C	AmpC β -laktamaz	Serin	3. kuşak sefalosporinler, sefalomisinler	AmpC (CMY, DHA, FOX)	Klavulanik aside dirençli. Avibaktam ve relebaktam AmpC'yi güçlü inhibe eder.
D	OXA tipi karbapenemazlar	Serin	Penisilinler, oksasilinler, bazı karbapenemler	OXA-48, OXA-23, OXA-58, OXA-24/40	Genelde inhibitörlere dirençli. Avibaktam yalnızca OXA-48 üzerinde anlamlı etkilidir.

AmpC β -laktamazlar

- **Kromozomal** olabilir (Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella, Providencia) veya **plazmid kaynaklı** (pAmpC – *E. coli*, Klebsiella)
- **AmpC hangi antibiyotikleri parçalar?**
 - 1) Aminopenisilinler
 - 2) Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler
 - 3) Üçüncü kuşak sefalosporinler: AmpC aşırı üretildiğinde direnç oluşur
 - 4) Sefamisinler (Sefoksitin, Sefotetan)
 - 5) Monobaktamlar
 - 6) β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarının çoğu (Amoksisilin/klavulanat, Ampisilin/sulbaktam)

AmpC'nin Parçalayamadığı / Genelde Etkili Kalan Antibiyotikler

1) 4. kuşak sefalosporin: Sefepim

- Sterik koruma nedeniyle AmpC'ye daha dayanıklıdır.
- Özellikle Enterobacterales AmpC'de tercih edilir.

2) Karbapenemler

3) Yeni β -laktamaz inhibitörleri

- Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)
- Meropenem-vaborbactam
(Avibactam ve vaborbactam AmpC'yi inhibe eder)

İndüklenebilir AmpC Nedir?

- Kromozom kökenli
- ***Enterobacter cloacae complex, Citrobacter freundii, Serratia, Morganella, Providencia, Hafnia***
- AmpC enzimi **normalde düşük seviyede** bulunur.
- Ama şu antibiyotiklerle karşılaşınca:
- **Sefoksitin (Cefoxitin) → en güçlü indükleyici**
- İmipenem
- 3. kuşak sefalosporinler
- Bakteri **AmpC genini “açıp” çok büyük miktarda enzim üretir.**
- Bu duruma **indüklenme** denir.

β -lactamases in *Enterobacterales*

Ambler Class A

Penicillinases

TEM

SHV

CTX-M

KPC

GES

IMI

NMC-A

Ambler Class B

VIM

IMP

NDM

GIM

Ambler Class C

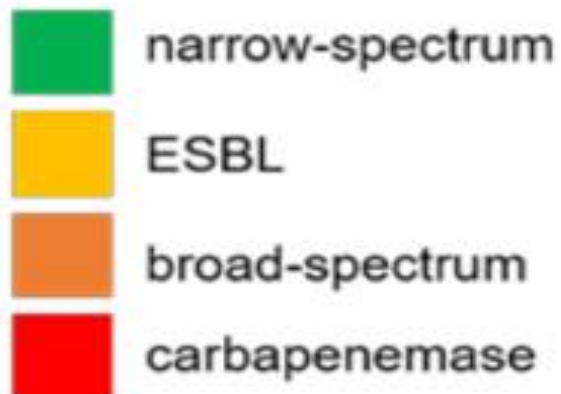
AmpC

Ambler Class D

OXA

OXA-48

OXA-23



	Ceftazidime- avibactam	Ceftolozane- tazobactam	Meropenem- vaborbactam	Cefiderocol
KPC-producer	Susceptible	Nonsusceptible	Susceptible	Susceptible
NDM-producer	Nonsusceptible	Nonsusceptible	Nonsusceptible	Susceptible
OXA-48-like-producer	Susceptible	Nonsusceptible	Nonsusceptible	Susceptible
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Variable	Susceptible	Nonsusceptible	Susceptible

Anticipated activity: ■ Susceptible ■ Nonsusceptible ■ Variable

E. coli β -Laktamazlar

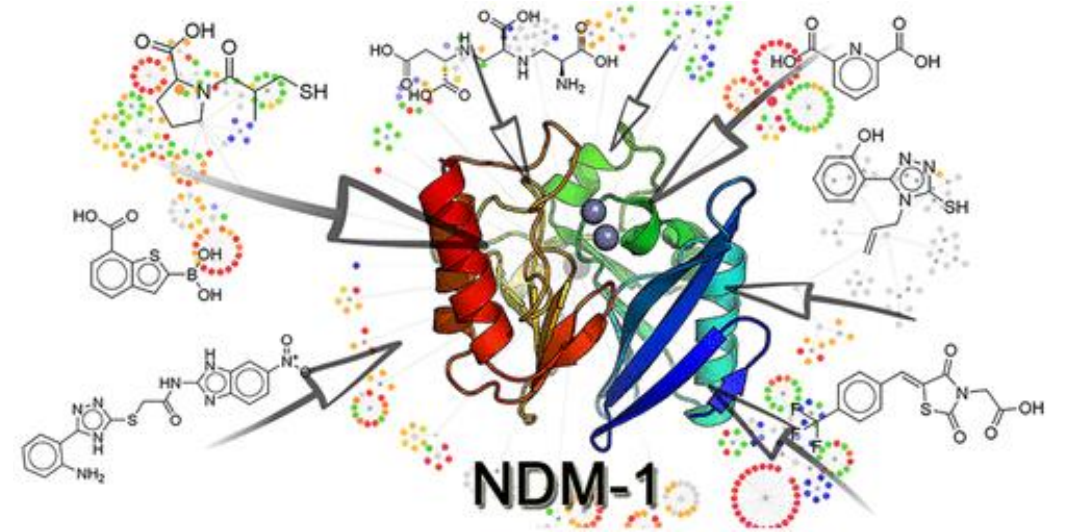
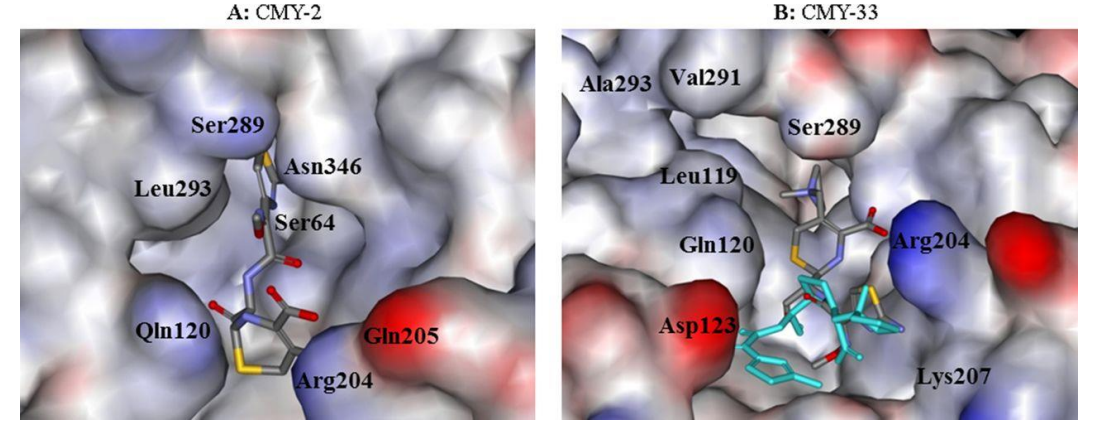
- **ESBL Üretimi (TEM & CTX-M Aileleri)**
- **TEM-1:**
 - Ampisilin direncinin **%90'ından** sorumlu.
- **CTX-M Enzimleri:**
 - Günümüzde en yaygın ESBL
 - Aktif bölgedeki **Ser70** aracılığıyla β -laktam halkasını hidrolize eder

• 2. AmpC β -Laktamazlar (CMY-2 Enzimleri)

- *E. coli*'de kromozomal ampC düşük ifade edilir; ancak **plazmid aracılı CMY-2** \rightarrow yüksek düzeyde direnç.

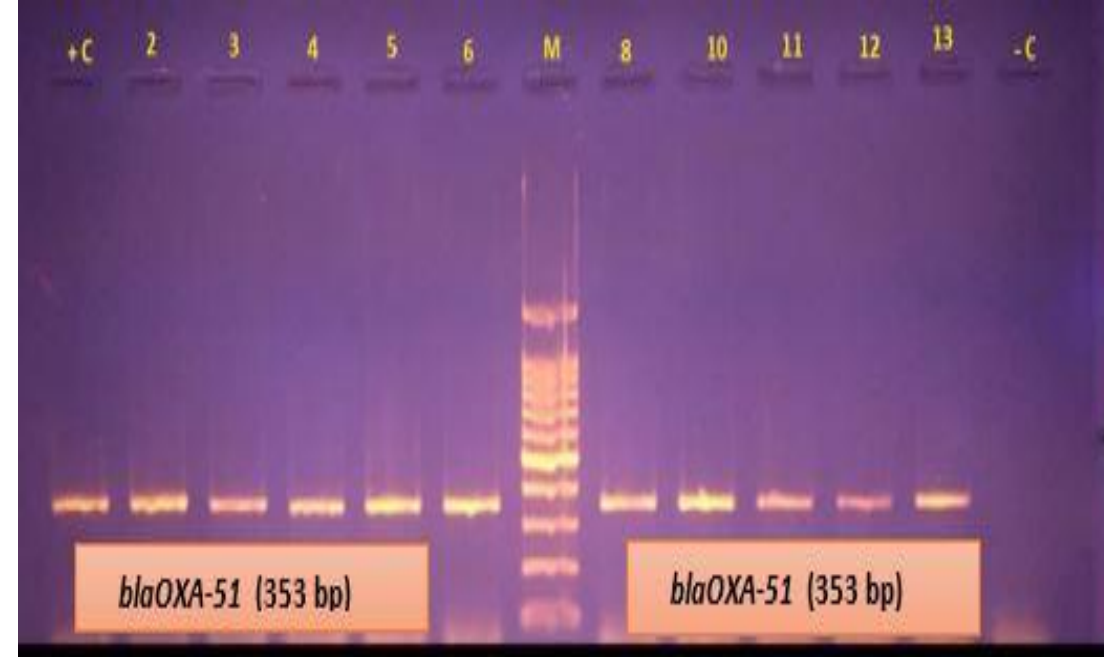
• 3. Metallo- β -Laktamazlar (NDM Enzimleri)

- **NDM-1**
- **NDM-5:** Asya'da yaygın; bazı suşlar **mcr-1** taşıdığı için kolistine de dirençli



A. baumannii – β -Laktamazlar

- Tüm β -laktamaz sınıflarını üretebilir
- Sınıf D – OXA tipi karbapenemazlar (en kritik grup): OXA-23, OXA-24/40, OXA-51, OXA-58, OXA-143
- Karbapenem direncinin ana belirleyicileri: OXA-23 + MBL'ler
- Tüm izolatlar: **blaOXA-51 pozitif**
- %95: MBL genleri taşıyor
- En yüksek direnç: → Siprofloksasin & aminoglikozidler (>90%)
- KPC (blaKPC-2 / blaKPC-3) bazı suşlarda



Klebsiella pneumoniae- β -Laktamazlar

KPC: En kritik direnç mekanizması

- Neredeyse tüm β -laktamları hidrolize eder

- Küresel salgın klonu: **ST258**

- Yeni inhibitörlere (M/V, I/R, CZA)

blaKPC-3 mutasyonlarıyla direnç

- **NDM-1:** 2009'dan beri hızla küresel

- **OXA-48, OXA-181:** Avrupa ve Orta

Doğu

Pseudomonas aeruginosa β -Laktamazlar

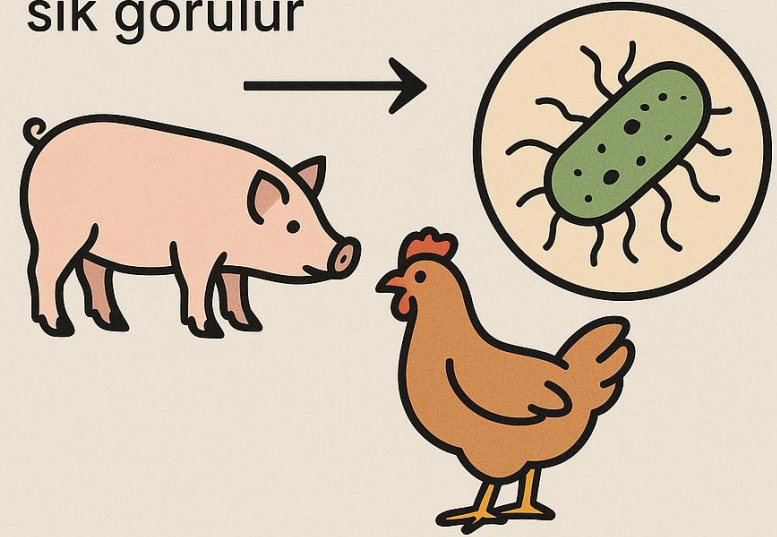
- Karbapenemazlar (en kritik): VIM, IMP, SPM, NDM, KPC, GES-2

Aminoglikozid Modifiye Edici Enzimler (AME'ler)

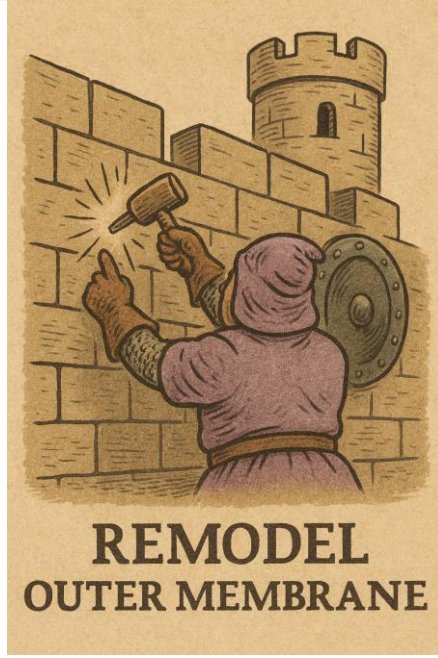
- Bu enzimler, aminoglikozid yapısındaki **-OH** veya **-NH₂** gruplarını kimyasal olarak değiştirirler
- Plazmid, transpozonla hızlı yayılım
- **1. AAC (Asetiltransferazlar)**
- **-NH₂** gruplarını **asetiller**
- Asetil-CoA'yı substrat olarak kullanır
- Ribozomal bağlanma >>> azalır
- **2. ANT (Nükleotidiltransferazlar)**
- **-OH** gruplarına **AMP** ekler (adenilasyon)
- İlacın 30S alt birimiyle etkileşimi bozulur
- **3. APH (Fosfotransferazlar)**
- Aminoglikozide **fosfat grubu ekler**
- Yük dağılımı değişir → bağlanma engellenir

APH(3'')-I/II

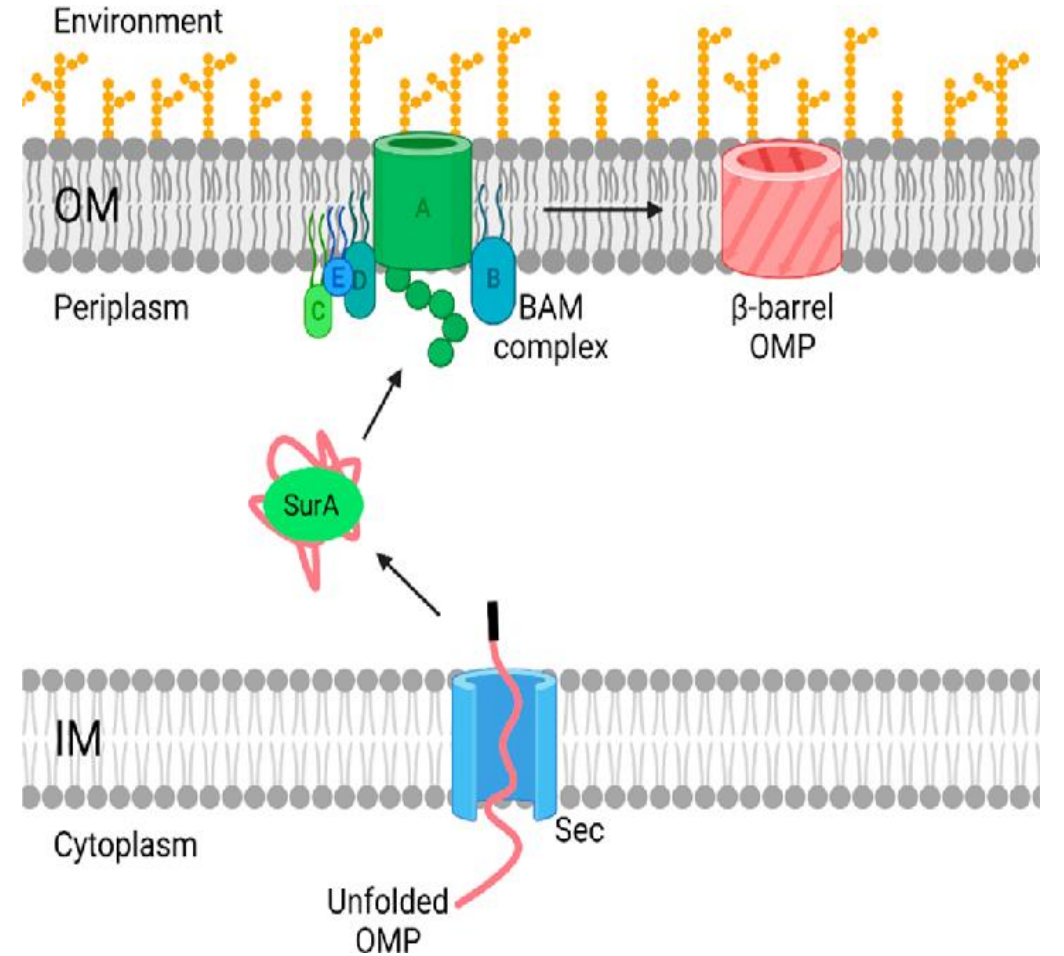
özellikle domuz ve kümes hayvanı *E. coli* izolatlarında sık görülür



Dış Membran (OM) Yeniden Yapılanması (Remodelling)



- 1.Hatalı porinler temizlenir:** BepA, YcaL ve DegP yanlış katlanmış OMP'leri parçalar
- 2.Yeni porinler üretilir:** Porin öncüleri sitoplazmada sentezlenir ve katlanmadan tutulur
- 3.Sec yolu ile taşınır:** Pre-OMP, SecYEG üzerinden perioplazmaya aktarılır
- 4.Şaperonlar yönlendirir:** SurA OMP'leri BAM kompleksine taşır
- 5.BAM kompleksi porinleri OM'ye entegre eder;** bakteri stres altında porin sayısını azaltıp kanalları daraltarak antibiyotik girişini sınırlar.

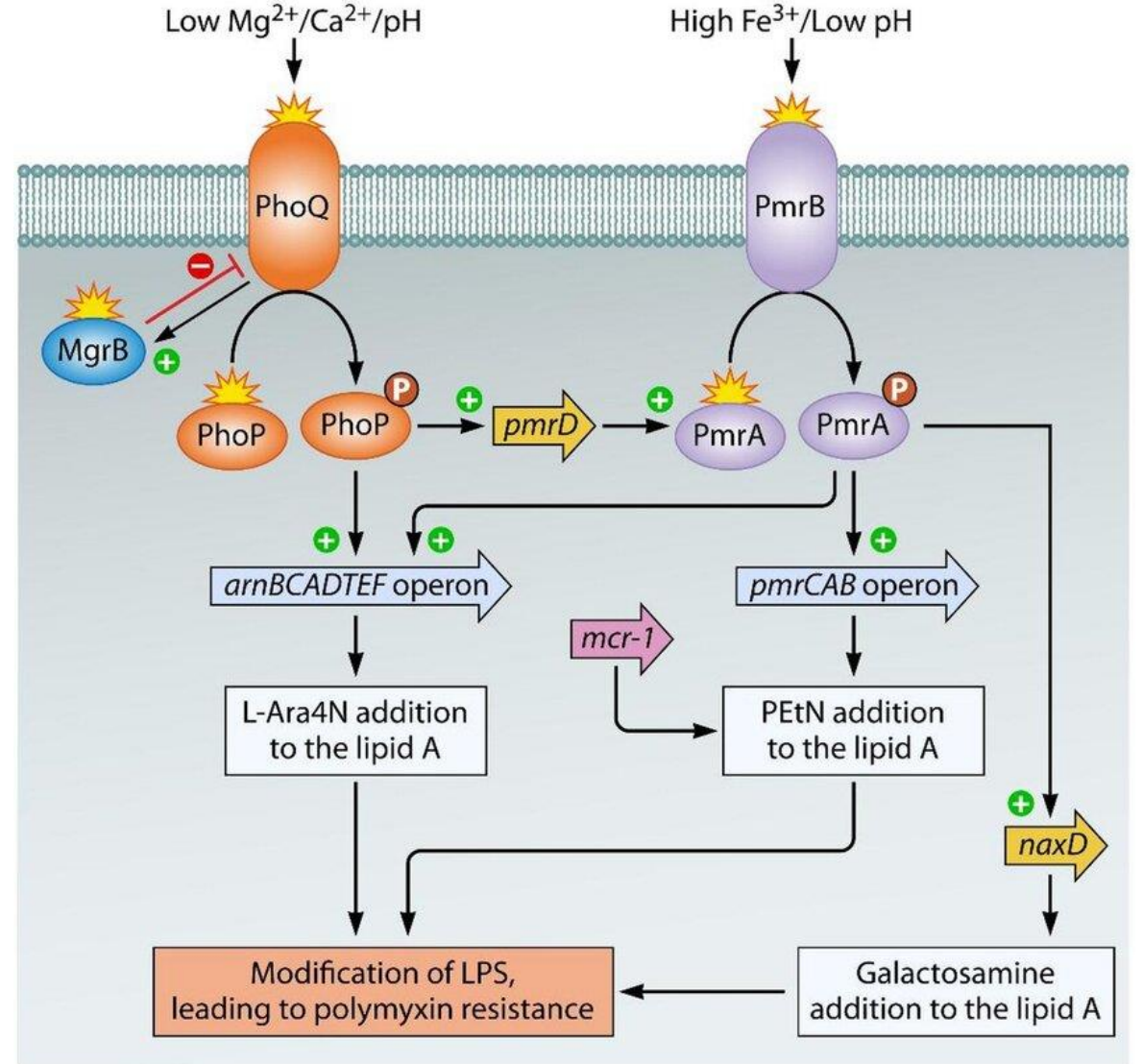


Dış Membran (OM) Yeniden Yapılanması (Remodelling)

Bakteri	Kritik Porinler	Porin Değişikliği / OM Remodelling	Hedef Değişiklikleri
<i>E. coli</i>	OmpF, OmpC	<ul style="list-style-type: none">• Düşük osmolaritede OmpF ↑ (geniş kanal)• Yüksek osmolarite / stres → OmpC ↑, OmpF ↓ (dar kanal)	EnvZ–OmpR sistemi ile regülasyon
<i>A. baumannii</i>	Omp22–33, Omp33–36, Omp37, OmpA , Omp43, Omp44, Omp47, CarO	<ul style="list-style-type: none">• OmpA: OM bütünlüğü, OMV üretimi, kolistin bağlanmasını azaltır• CarO kaybı → imipenem giriş blokajı	“Porin-localized toxic inactivation”: karbapenemazlar porin çevresinde toplanır
<i>P. aeruginosa</i>	OprD , OprH, OprF	<ul style="list-style-type: none">• OprD kaybı → imipenem direnci• OprH ↑ → kolistin bağlanması ↓• OprF → biofilm + OMV	LPS modifikasyonu + OMV artışı
<i>K. pneumoniae</i>	OmpK35 , OmpK36	<ul style="list-style-type: none">• OmpK35 kaybı → 3. kuşak sefalosporin direnci• OmpK36 Loop 3 GD insersiyonu → porin daralması	Loop 3 insersiyonu → karbapenem girişinin fiziksel blokajı

Antibiyotik Hedeflerinin Modifikasyonu

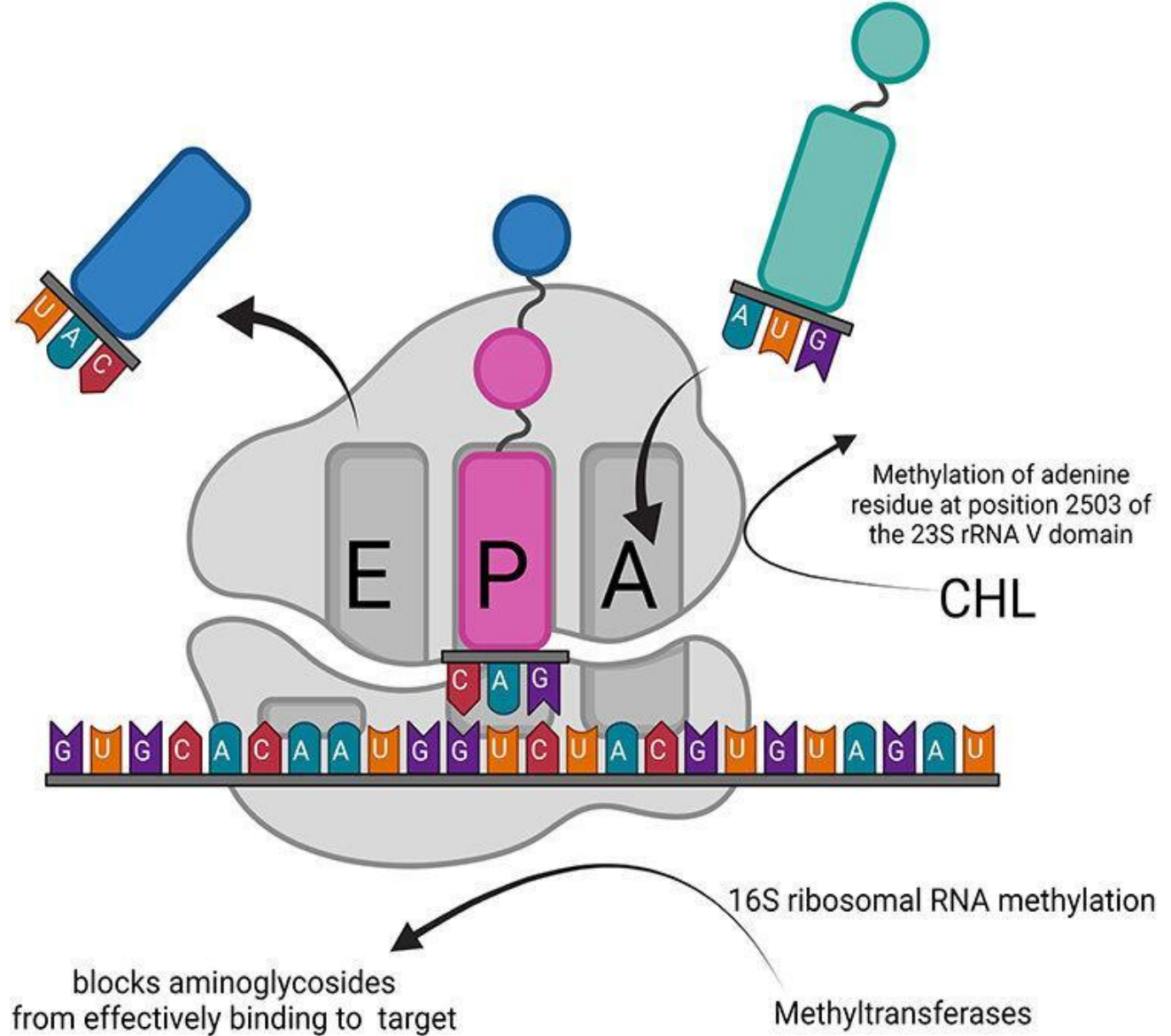
- **Lipid A Modifikasyonları**
- **Lipid A** polimiksinlerin hedefidir.
- Bakteri Lipid A'nın (-) yükünü azaltarak polimiksin bağlanmasını engeller
- **Ana değişiklikler:**
 - L-Ara4N eklenmesi
 - pEtN (fosfoetanolamin) eklenmesi
- **Diğer değişiklikler:** asilasyon/deasilasyon, hidroksilasyon.



Antibiyotik Hedeflerinin Modifikasyonu

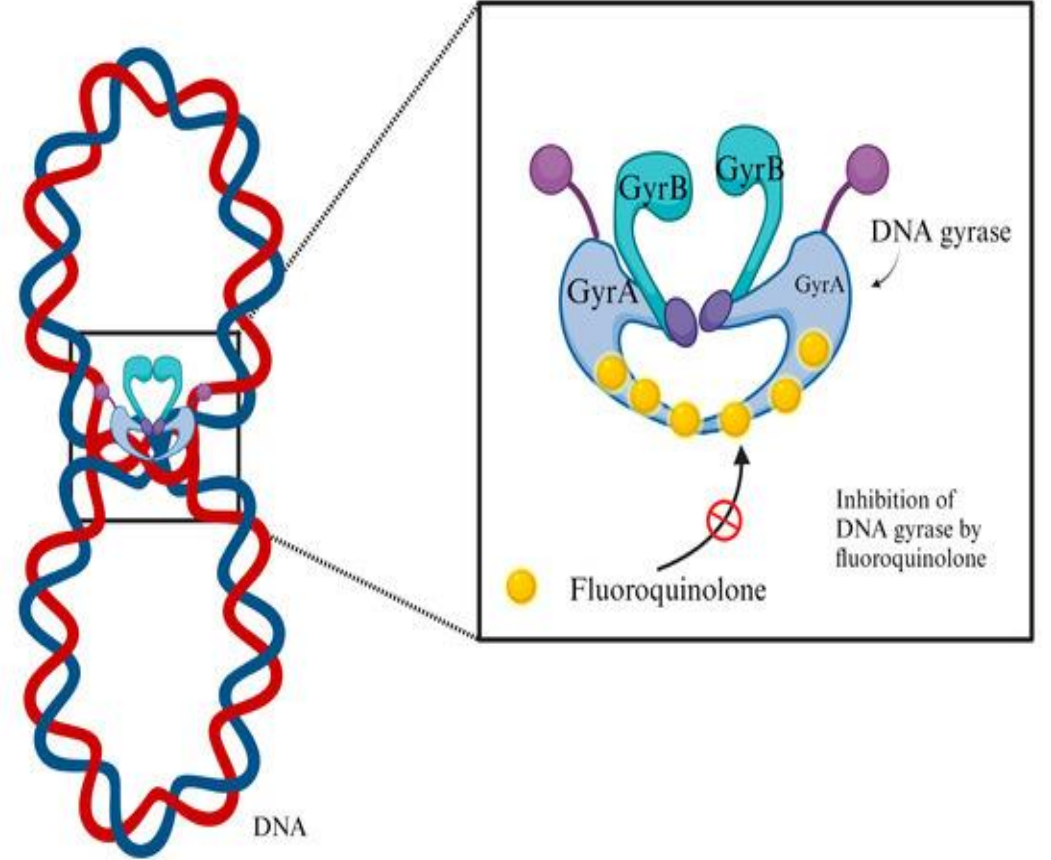
16S rRNA Metilasyonu

- Aminoglikozidler 16S rRNA'ya bağlanarak etki eder.
- 16S rRNA metilazları bu bölgeyi metiller → ilaç bağlanamaz → yüksek düzey direnç.
- Başlıca metilazlar: RmtA, RmtB.
- Genler plazmid ve transpozonlarla çok hızlı yayılır



E. coli Hedef Bölge Değişiklikleri ile florokinolon direnci

- Florokinolonlar DNA giraz ve Topoizomeraz IV enzimlerini hedef alır
- Bu enzimlerdeki QRDR bölgesi mutasyonları sonucu bağlanmaz
- En kritik mutasyonlar:
 - gyrA*: Kodon 83 ve 87
 - parC*: Kodon 80 ve 84
- Direnç gelişimi:
- Tek bir *gyrA* mutasyonu → temel kinolon direnci
- *gyrA* + *parC* mutasyonları → yüksek düzey *fluorokinolon* direnci



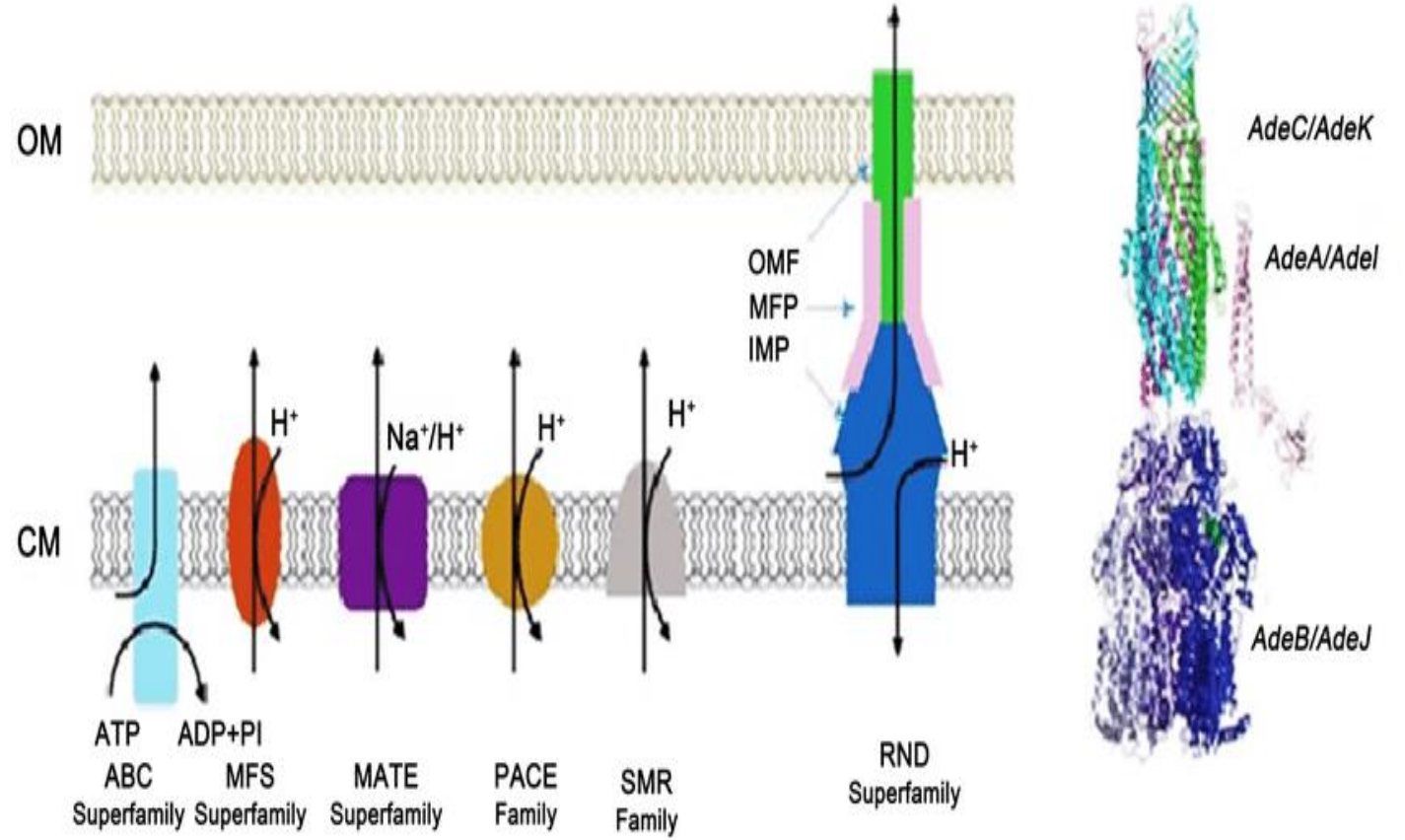
EFFLUKS POMPA: "İstenmeyi Anında Dışarı Fırlatan Gizli Tünel"

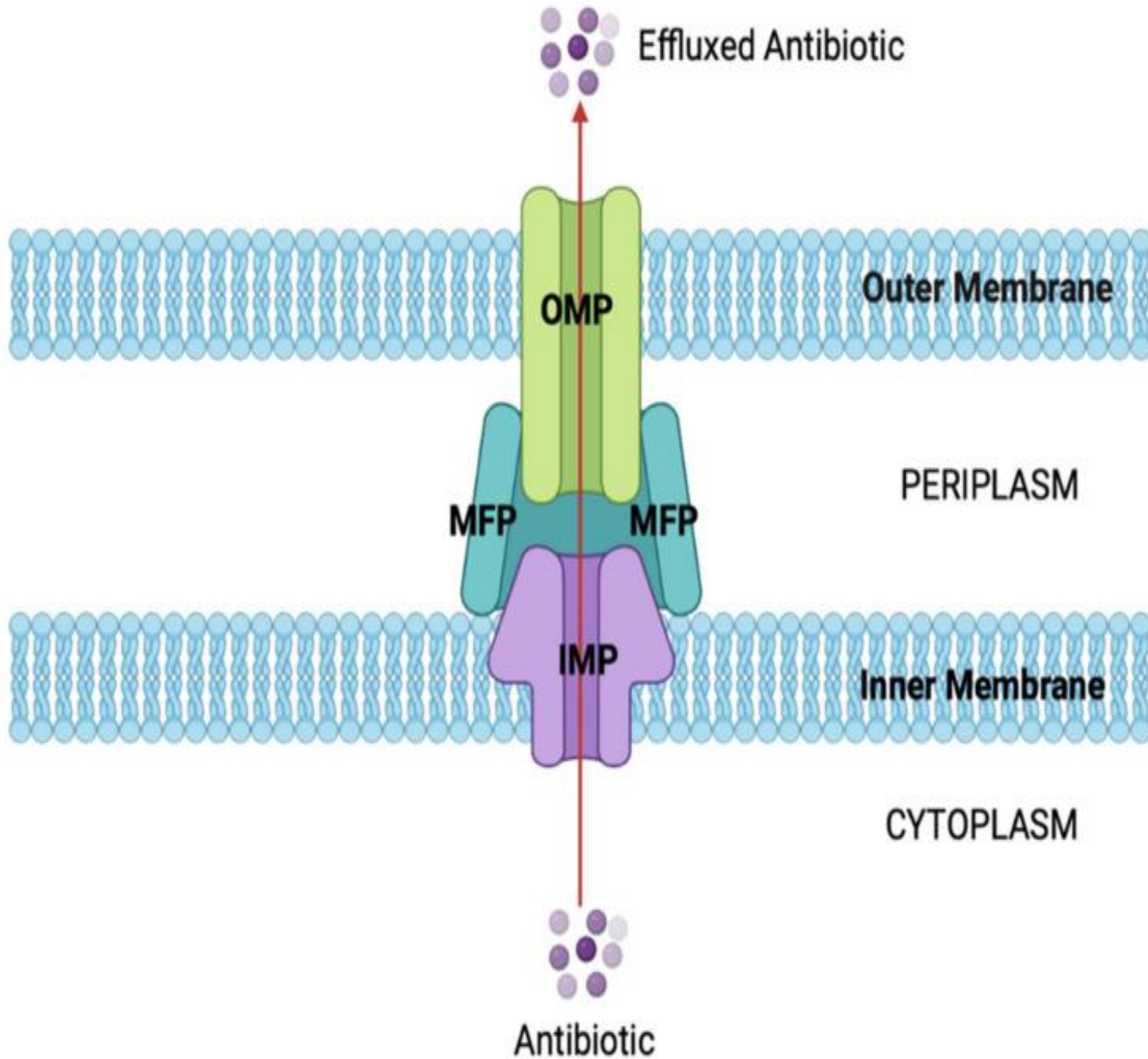


Antibiyotiklerin Hücre Dışına Atılmasının Artırılması

- **Başlıca Effluks Pompa Aileleri**

- **RND** (Gram-negatiflerde en kritik)
- MFS
- ABC
- MATE
- SMR
- **PACE** (yeni tanımlanan)





- **RND ailesi efluks pompaları**
- Bu üçlü yapı, hücre zarını bir uçtan diğer uca kat eden tek bir kanal

- *Pseudomonas aeruginosa* Effluks Pompaları (RND Süper Ailesi)

- **MexAB–OprM**

- Tetrasiklin, kinolon, β -laktam, makrolid, kloramfenikol \rightarrow MDR

- *E. coli* (RND Ailesi)

AcrAB–ToIC: β -laktam, tetrasiklin, linkozamid, florokinolon, kloramfenikol

- *Klebsiella pneumoniae* (RND Ailesi)

KpAcrAB–ToIC

- Çok geniş spektrumda direnç:

Tetrasiklin, kinolon, kloramfenikol, β -laktam, makrolid, aminoglikozid

- **Cryo-EM (2023):** Proton motive güç ile çalışan ilaç/proton antiporter

- *A. baumannii* (RND Ailesi)

AdeABC

- Aminoglikozid direncinde AME'lerle birlikte kritik
- Tigesiklin, Eritromisin, Kloramfenikol, Tetrasiklin

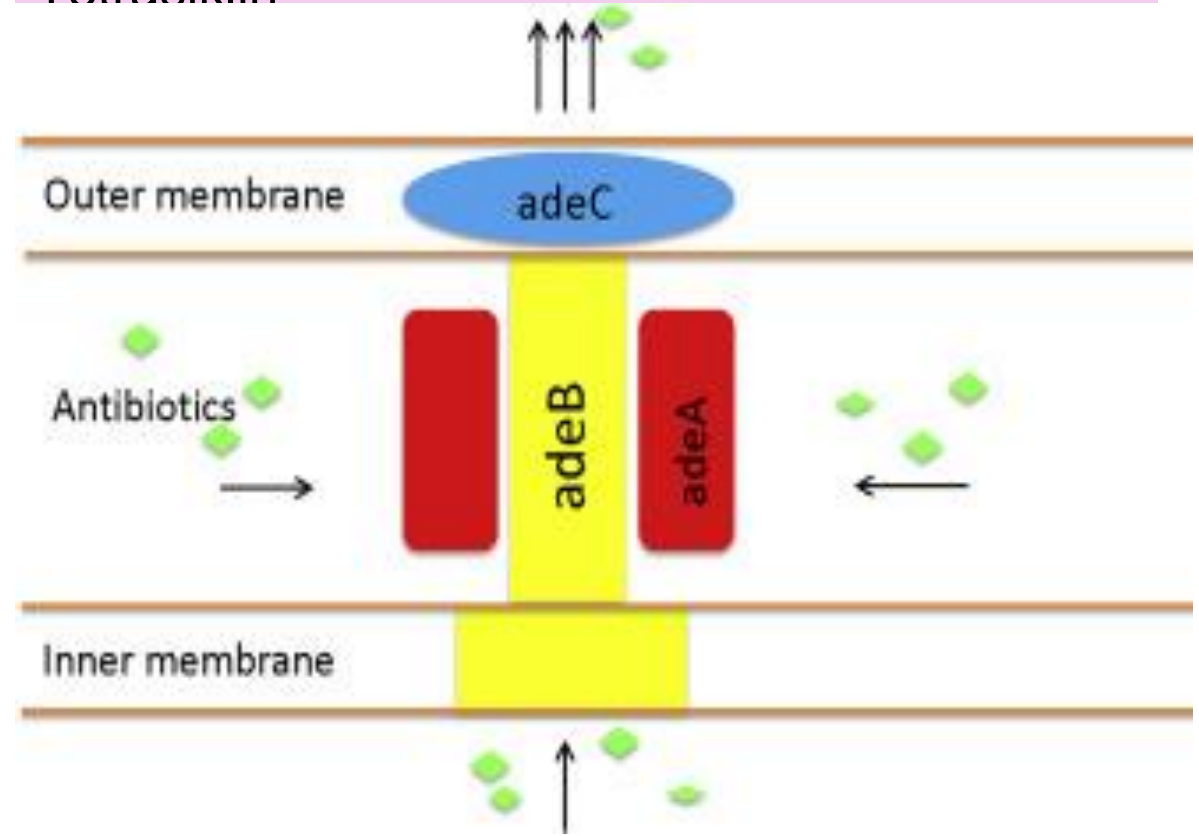


Table 1. Summary of Antibiotic Resistance Mechanisms in *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa*.

	Beta-Lactamases	AMEs	Efflux Pumps	Altered Target Sites	OM Remodelling
<i>E. coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> • TEM-1 • CTX-M • CMY-2 • NDM-1, -5 	<ul style="list-style-type: none"> • AAC(3)-II/IV, • AAC(6)-Ib • ANT(2^{IV}), • ANT(3^{IV}) • APH(6)-Ia, • APH(6)-Id 	<ul style="list-style-type: none"> • MdtABC-TolC • AcrAB-TolC • AcrEF-TolC • MdtABC-TolC • MdtEF-TolC • AcrAD-TolC 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>gyrA</i> (codons 83 and 87) • <i>parC</i> (codons 80 and 84) mutations • 16 rRNA mutations • S5/S12 ribosomal protein mutations 	<ul style="list-style-type: none"> • OmpC, OmpF • BamC, BamD • LD-transpeptidase • AmiB, AmiC
<i>A. baumannii</i>	<ul style="list-style-type: none"> • OXA-23, -24, -40, -51, -58, -143. • KPC-2, -3 • TEM • CTX • SHV • PER • IMP • NDM • SIM-1 • VIM 	<ul style="list-style-type: none"> • AAC(3)-I • APH(3^V)-VI • ANT(3^{IV})-1 	<ul style="list-style-type: none"> • AdeABC • MATE • MF • Tet(A) and (B) • SMR • MacB • ABC 	<ul style="list-style-type: none"> • Methylation of 16S rRNA • Mutations in DNA gyrases and RNA polymerases → decreases affinity of imipenem to PBP2. • Mutations in <i>pmrB</i> → overexpression of <i>pmrC</i> • Overexpression of <i>eptA</i>, <i>eptA-1</i>, <i>eptA-2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Omp22–23, 33–36, 37, 44, 47 • CarO • OmpA
<i>K. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • TEM • SHV-1 • CTX-M • GES • PER • VEB • KPC-3 and other KPC-like enzymes • NDM-1 • OXA-48, -51, -181, -237, -11, -15 	<ul style="list-style-type: none"> • AAC(6^I)-Ib, • AAC(3)-IIa 	<ul style="list-style-type: none"> • KpAcrAB • OqxAB • EafAB • KexD 	<ul style="list-style-type: none"> • PBP • <i>gyrA</i> and <i>parC</i> mutations • DNA gyrase binding proteins—QnrS, QnrA, QnrB • Methylation of 16S rRNA by ArnA, RmfH, RmfA, NmpA • Inactivation of <i>mgrB</i> → Lipid A remodelling 	<ul style="list-style-type: none"> • OmpK36, K38, K26 • PhoE
<i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AmpC • TEM • PSE • PER • VEB • GES-1, -2 • BEL • CARB • OXA-50, -1, -2, -10 • KPC • KES-2 • NDM-1 • SPM-1 • GIM-1 • VIM • IMP 	<ul style="list-style-type: none"> • ANT • AAC 	<ul style="list-style-type: none"> • MexCD-OprJ • MexAB-OprM • MexXY • MexEF-OprN 	<ul style="list-style-type: none"> • Methylation of 16s rRNA • PBP • LPS • <i>gyrA</i> and <i>parC</i> mutations • Mutations in <i>nalB</i>, <i>ntxB</i>, <i>ntxC</i> → MexAB-OprM, MexCDOprJ, MexEF-OprN hyperactivity • PBP3 • Lipid A • <i>oprH</i> overexpression 	<ul style="list-style-type: none"> • OprB, D, E, O, P, F, H, C, M, N, J

Bakteriler Kendilerine Şehir Kurmuş Uygarlıklardır

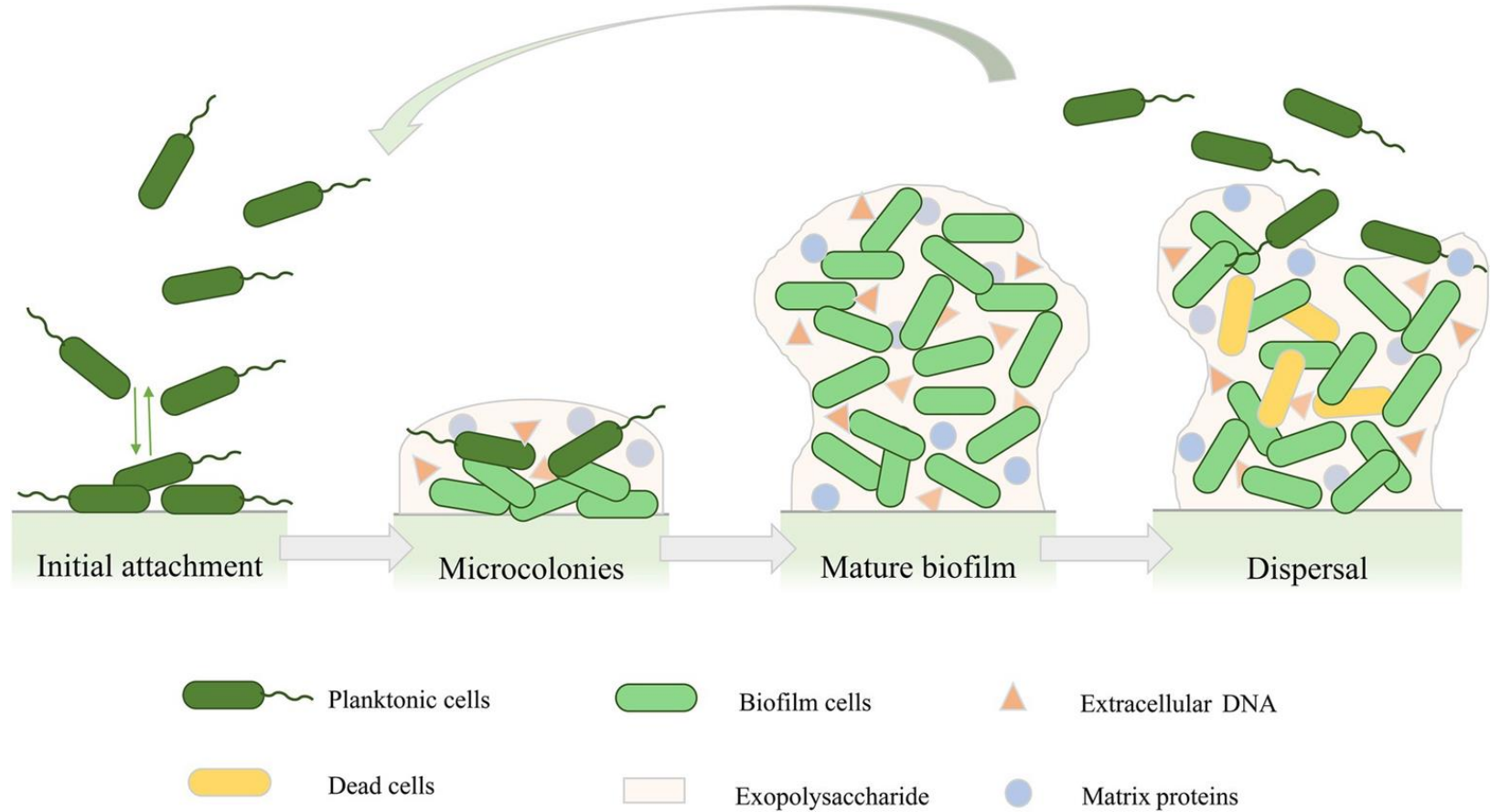
- Peptidoglikan → “Tuğla duvarlar”
- Efluks pompaları → “Şehir kapılarından kaçış yolları”
- Porinler → “Kulelerdeki kapılar”
- Biyofilm → “Siperler, kaleler, şehir surları”



Pseudomonas aeruginosa Biyofilm

P. aeruginosa'nın “ölümcül avantajı”

- Tedavi başarısızlığının en önemli nedeni



Stenotrophomonas maltophilia

Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

- **1) β -Laktam Direnci (intrinsik)**
- **L1 (MBL)** → tüm β -laktamları hidrolize eder (aztreonam hariç)
- **L2 (Serin β -laktamaz)** → sefalosporin + aztreonam hidrolizi
Karbapenemler, sefalosporinler, penisilinler **etkisiz**
- **2) Effluks Pompaları (Ana Direnç Temeli)**
- **SmeABC, SmeDEF, SmeVWX, SmeYZ**
- Tetrasiklin, kinolon, aminoglikozid, TMP-SMX, makrolid direnci
- **3) TMP-SMX Direnci**
- **dfrA/B (DHFR)**
- **sul1/sul2 (DHPS)**
- Effluks pompalarının artışı → TMP-SMX direncinin moleküler temeli
- **4) Kinolon Direnci**
- QRDR mutasyonları nadir
- **Ana mekanizma: SmeDEF & SmeVWX effluks pompaları**
- **5) Aminoglikozid Direnci**
- **SmeYZ effluks (en kritik)**
- AME enzimleri sınırlı: Amikasin dahil çoğuna intrinsik direnç

6) Polimiksin (Kolistin) Direnci

- Doğuştan direnç

Lipid A modifikasyonu + negatif yük azalması

7) Porin Kaybı + OM Değişiklikleri

- Azalmış geçirgenlik → β -laktam + inhibitör kombinasyonlarının etkisi düşer

8) Biofilm

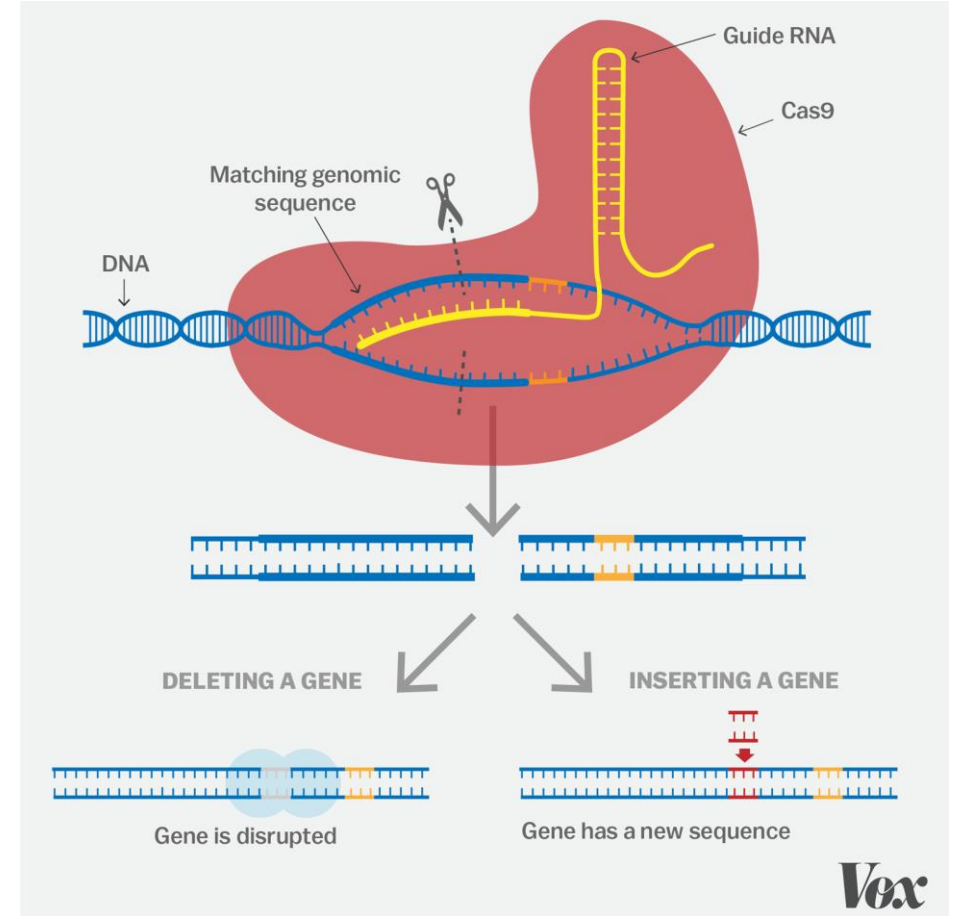
Klinik Sonuç

Etkili: Minosiklin, levofloksasin, TMP-SMX (direnç artıyor)

Etkisiz: Karbapenemler, sefalosporinler, kolistin, aminoglikozidler

Bilim bize bakterilerin kendi silahlarını verdi

- **CRISPR** aslında bakterilerin savunma sistemidir
- Bakteriler virüs (faj) tarafından saldırıya uğradığında virüsün DNA'sından küçük bir parçayı alır ve kendi genomuna ekler.
- Bu bölgeye **CRISPR** denir. Burası bakterinin "düşman arşivi".
- **2. Sonra bu arşivden rehber RNA (gRNA) üretilir.**
- Bu RNA, virüs DNA'sıyla eşleşecek şekildedir.
- Görevi Cas9'a nereye gideceğini göstermektir
- **3. Cas9, DNA'yı kesen akıllı bir makastır.**
- gRNA ona "şurayı kes" diye adres verir.
- Cas9 DNA'nın o bölgesini çift iplikten keser
- Virüs etkisiz hale gelir



Bir bakterideki direnç genini hedefleyip kesebiliyoruz
(örn. *bla*NDM, *bla*KPC, *mcr-1* gibi)

Modern Tıbbın Geleceđi: Düşen Kale, Yükselen Bilim

- **Bakteriyofaj + antibiyotik kombinasyonları:** sinerjistik etki
- **CRISPR-Cas antimikrobiyal sistemleri**
- **Anti-virülans ilaçlar:** Bakterinin toksin/adezyon mekanizmalarını baskılayarak
- **Mikrobiyota hedefli tedaviler:** Patobiyonları baskılama
- Antibiyotik yönetim programları
- Yapay zeka destekli gerçek zamanlı sürveyans
- Hastanelerde enfeksiyon kontrolü

