



Antibiyotik direnç mekanizmaları

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç

- Enfeksiyon etkenlerinde antibiyotiklere direnç, tüm dünyada insan sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biridir
- Bakterilerde son 25 yıldır çok sayıda direnç fenotipi ortaya çıkmış ve yaygın hale gelmiştir
- Çoklu dirençli mikroorganizmalar sadece hastanelerde değil, toplumda da görülmeye başlanmıştır

Antibiyotik direnç mekanizmaları

● Yapısal (intrinsik) direnç

- Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle antibiyotiklere karşı dirençli oluşu
- Türün tüm üyeleri için söz konusudur
- Örneğin, bir çok gram negatif bakteri vankomisin ve metisiline, enterokoklar ise sefalosporinlere duvar yapıları nedeniyle yapısal olarak dirençlidirler

Antibiyotik direnç mekanizmaları

● Edinsel direnç

- Yapısal veya düzenleyici genlerdeki mutasyonlar, ya da yeni bir DNA kazanılması veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır
- Aynı türün tüm bireylerinde değil, duyarlı bir atadan gelen belirli bir bakteri soyunda ortaya çıkmaktadır

Antibiyotik direnç mekanizmaları

- Bakterilerin antimikrobik ilaçlara karşı gösterdiği direnç mekanizmaları dört ana başlık altında toplanabilir
 - Hücredeki antibiyotik miktarının azaltılması
 - Dış membran geçirgenliğinin azaltılması
 - İç membrandan geçişin engellenmesi
 - Aktif atım pompası olabilir
 - İlacın hedefinde değişiklik oluşturulması
 - Mutasyon ile
 - Enzimatik değişiklik ile oluşabilir
 - Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi
 - Antimikrobik ilaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması

Antibiyotik direnç mekanizmaları

- Kromozomal mutasyon ve seleksiyon sonucu oluşan edinsel direnç, kromozomda bir spontan mutasyon oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır
- DNA replikasyonu sırasında her gende 10^{-9} ila 10^{-10} sıklığında rastgele baz değişikliği olmaktadır
- Ayrıca kopyalama sırasındaki hatalar belirli genlerin kısmen veya tamamen delesyonuna neden olabilmektedir

Antibiyotik direnç mekanizmaları

● Sonuçta

- ilacın hedefinde değişiklik olabilir,
- ilaç inaktivasyonu ve atım pompa sistemlerinin ifadesi artabilir ya da azalabilir,
- porin ve aktif taşıyıcılar kaybedilebilir veya aktive edilebilir

Antibiyotik direnç mekanizmaları

- Ortamda bulunan antibiyotikler yeni mutantların çıkışına yol açmamaktadır
- Ancak duyarlı mikroorganizmalar baskılanacağı için dirençli mutantların seleksiyonuna neden olmaktadır

Antibiyotik direnç mekanizmaları

- Bakteriler dirençli mikroorganizmalardan yeni genetik madde alarak direnç kazanabilir
- Genetik madde geçişi;
 - Konjugasyon
 - Transdüksiyon
 - Transformasyon ile oluşabilmektedir

Antibiyotik direnç mekanizmaları

Konjugasyon

- Gram negatif bir bakteriden direnç genlerini içeren plazmidin pilus adı verilen bir protein uzantıdan duyarlı bakteriye geçmesidir
- Gram pozitif bakterilerde ise konjugasyon genellikle verici ve alıcı bakterilerin bir araya toplanmasını kolaylaştıran cinsel feromonların salgılanması ile başlatılmaktadır

Antibiyotik direnç mekanizmaları

Konjugasyon

- Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak replike olan, kromozom dışı genetik elementlerdir
- Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır
- R-plazmidi adı verilen direnç plazmidleri, sayıları 10'a varabilen farklı antibiyotiğe karşı direnç genlerini taşımaktadır
- R-plazmidi içeren bakteriler bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktararak onların da dirençli hale gelmesine neden olmaktadır

Antibiyotik direnç mekanizmaları

Konjugasyon

- Son yıllarda bazı transpozon veya plazmidlerde “integron” adı verilen ve küçük hareketli elementleri içeren genetik yapılar bulunmuştur
- Bazı integronlar hareketli, bazıları ise kromozomaldır
- Bir bakterinin çok kısa bir süre içinde birçok antibiyotiğe birden çoklu dirençli duruma gelişinde bu elementlerin rolü olduğu anlaşılmıştır

Antibiyotik direnç mekanizmaları

Transdüksiyon

- Direnç genleri bakteriyofaj aracılığı ile bir bakteriden diğerine geçmektedir
- Antibiyotik direnci kodlayan geni içeren virus (faj) alıcı bakteriye bu geni taşımaktadır
- Bu mekanizma oldukça ender görülmektedir

Antibiyotik direnç mekanizmaları

Transformasyon

- Bu mekanizmada bakteriler bir bakterinin lizisi ile ortama dağılan DNA parçacıklarını kendi DNA'larına katmaktadır
- Bu mekanizmaya en iyi örnek *Streptococcus pneumoniae*'de penisilin ve sefalosporinlere karşı oluşan dirençtir

β -Laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

- Tüm β -laktam antibiyotikler bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir
- Bakterilerde β -Laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç üç yolla gelişebilmektedir
 - Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanması engellenebilir
 - Dış membran proteinlerinin (OMP) ifadesinde azalma veya atım pompaları ile ilacın hücre içine girişi önlenir
 - β -laktamaz enzimleri ile antibiyotik inaktive edilebilir

Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

- Aminoglikozidler ribozamların 30s alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir
- Ayrıca hücre duvarındaki polisakkaritleri birbirine bağlayan Mg^{+2} ve Ca^{+2} 'nin yerine geçerek,
 - hücre duvarında delikler oluşmasına ve
 - sonuçta hücre duvarının permeabilitesinin bozulmasına yol açmaktadır

Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

- Gram pozitif ve gram negatif bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç
 - ribozomal hedeflerde değişiklik,
 - antibiyotığın hücreden atımı veya
 - enzimatik yolla oluşabilmektedir
- Ancak aminoglikozidlere karşı kazanılan dirençte en önemli olan mekanizma
 - «aminoglikozidleri değiştiren enzimler» ile bu antibiyotiklerin amino ya da hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştirilmesidir

Aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

- Değişim sonucu aminoglikozid molekülü ribozomlara iyi bağlanamadığından bakteri aminoglikozide direnç göstermektedir
- Aminoglikozid molekülünü değiştiren üç enzim ailesi tanımlanmıştır
 - Aminoglikozid fosfattransferazlar (APH)
 - Aminoglikozid asetiltransferazlar (AAC)
 - Aminoglikozid nükleotidiltransferazlar (ANT)

Kinolon grubu antibiyotiklere direnç

- Kinolonlar bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan iki tip topoizomerez;
 - DNA giraz ve topoizomerez IV ile etkileşime girerek DNA sentezini durdurmaktadır
- Kinolon grubu antibiyotiklerde direnç;
 - Hedef enzimlerdeki mutasyonlara
 - Geçirgenlikte azalmaya
 - Antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir
- Bunların tümü kromozomal mutasyon sonucu olmaktadır

Glikopeptid antibiyotiklere direnç

Enterokoklar'da glikopeptid direnci

- Glikopeptid grubu antibiyotikler
 - hücre duvarı yapımı sırasında pentapeptid prekürsöründeki D-alanin-D-alanin'e non-kovalent olarak bağlanarak prekürsörün hücre duvar yapısına girmesini engellemekte,
 - böylece hücre duvar sentezini erken evrede önlemektedir

Glikopeptid antibiyotiklere direnç

Enterokoklar'da glikopeptid direnci

- *Enterococcus* türlerinde ifade ve direnç düzeyi yönünden farklılık gösteren altı farklı fenotipte glikopeptid direnci saptanmıştır
 - beşi (VanA, B, D, E ve G) edinilmiş,
 - biri (VanC) yapısal özelliindedir

Makrolid-Linkosamid-Streptogramin direnci

- Makrolid, linkosamid ve streptogramin antibiyotikler (MLS) kimyasal olarak farklıdır
- Ancak biyolojik özellikleri ve etki mekanizmaları benzer olan, bakterilerde 50s ribozomlara bağlanarak protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir

Makrolid-Linkosamid-Streptogramin direnci

- Gram negatif bakteriler dış membranları nedeniyle bu antibiyotiklere yapısal olarak dirençlidir
- Gram pozitif bakteriler ise üç değişik mekanizma ile direnç oluşturmaktadır
 - Antibiyotiğin hedefinde değişiklik olması
 - Antibiyotiğin inaktive edilmesi
 - Antibiyotiğin aktif olarak hücre dışına pompalanması

Kloramfenikol direnci

- Kloramfenikol, bakteri hücrelerinde ribozomların 50s alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir
- Bu antibiyotiğe karşı direnç,
 - kloramfenikolü modifiye eden «kloramfenikol asetiltransferaz (CAT)» enziminin sentezlenmesi sonucu oluşmaktadır
- Gram pozitif ve gram negatif bakterilerde bu enzimin sentezi çoğunlukla plazmid kontrolündedir

Rifampin direnci

- Rifampin bakterilerde DNA'ya bağlı RNA polimeraz enziminin β alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir
- Bakteride rifampin direnci,
 - DNA'ya bağlı RNA polimeraz enziminin β -alt birimini kodlayan *rpoB* genindeki nokta mutasyonları sonucu oluşmaktadır
- Mutasyonlar çok yüksek sıklıkta oluşmaktadır

Tetrasiklin direnci

- Tetrasiklin, amino açıl-tRNA'nın ribozoma bağlanmasını önleyerek tRNA ile mRNA arasındaki kodon-antikodon etkileşiminin bozulmasına ve sonuçta 30s ribozomda protein sentezinin inhibisyonuna yol açmaktadır
- Bakteride tetrasiklin direnci
 - sitoplazmik membrandaki proteinler ile ilacın enerjiye bağlı olarak hücre dışına pompalanması
 - ribozomal koruyucu proteinler
 - enzimatik olarak ilacın inaktive edilmesi, ile oluşabilmektedir

