Pseudomonas Aeroginosa'da ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MOLEKÜLER VE HÜCRESEL MEKANİZMALARI

Editör:
DOÇ. DR. AYFER BAKIR

BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Pseudomonas Aeroginosa'da Antimikrobiyal Direncin Moleküler ve Hücresel Mekanizmaları

Editör: Doç. Dr. Ayfer Bakır

ISBN: 978-625-5436-19-1

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-11-03
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

Pseudomonas Aeruginosa’da İntrinsik Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları 1
MUHAMMED FURKAN KÜRKÇÜ

Pseudomonas Aerugınosa'da Edinsel Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları 31
HASAN ZEYBEK

Pseudomonas Aerugınosa'da Adaptif Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları 66
OĞUZ ALP GÜRBÜZ

BÖLÜM 1

PSEUDOMONAS AERUGİNOSA'DA İNTRİNSİK ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

MUHAMMED FURKAN KÜRKÇÜ [1]

Giriş

P. aeruginosa, çevresel koşullara yüksek uyum yeteneği, metabolik esnekliği ve geniş virülans özelliği nedeniyle klinik açıdan önemli fırsatçı gram-negatif patojenlerden biridir. Özellikle yaşlılarda, immün sistemi baskılanmış bireylerde ve kistik fibrozis gibi kronik solunum yolu hastalıklarında ciddi, tekrarlayan ve tedavisi güç enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Armbruster et al., 2024; Letizia et al., 2025). Antimikrobiyal direnç açısından küresel çapta önemli olması nedeniyle karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2024 Bakteriyel Öncelikli Patojenler Listesi'nde yüksek öncelikli patojenler arasında yer almaktadır (World Health Organization [WHO], 2024). Bakterinin klinik olarak ağır seyreden enfeksiyonlara yol açmasında yalnızca virülans özellikleri değil, değişken çevresel ve konak ilişkili koşullara hızla uyum sağlayabilme kapasitesi de belirleyici rol oynamaktadır.

[1] Uzman Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Orcid: 0000-0002-7750-5002

Genetik adaptasyon yeteneği, çok sayıdaki düzenleyici mekanizma ve çevresel streslere yanıtı yöneten hücresel sistemler, bu adaptasyon kapasitesinin moleküler temelini oluşturmaktadır (Letizia et al., 2025).

P. aeruginosa'da antimikrobiyal direnç intrinsik, kazanılmış ve adaptif bileşenlerin birbiriyle etkileşimi sonucunda şekillenen çok katmanlı bir süreçtir. Dış membranın düşük geçirgenliği, porinler, kromozomal AmpC β-laktamaz ve Resistance-Nodulation-Division (RND) tipi dışa atım (effluks) pompaları bakterinin temel intrinsik direnç altyapısını oluştururken; kromozomal mutasyonlar ve yatay gen transferi direnç özelliğinin genişlemesine katkıda bulunmaktadır (Elfadadny et al., 2024; Wu et al., 2024). Bu farklı düzeylerdeki belirleyicilerin aynı izolatta bir araya gelebilmesi, direnç gelişiminin genetik, transkripsiyonel ve hücresel mekanizmaların ortak sonucu olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir (Tablo 1) (Kürkçü et al., 2024).

P. aeruginosa'daki çok katmanlı direnç yapısının epidemiyolojik önemi, belirli yüksek riskli klonların dünya genelinde yayılımıyla daha da belirgin hale gelmektedir. ST235, ST111, ST175, ST244 ve ST277 gibi uluslararası klonlar; kromozomal direnç mekanizmalarının yanı sıra karbapenemazlar ve diğer edinilmiş β-laktamazlar dahil olmak üzere çok sayıda direnç mekanizmasına sahiptir. Özellikle ST235 ve ST111 gibi klonların farklı coğrafi bölgelerde çoklu ilaç dirençli veya yaygın ilaç dirençli fenotiplerle ilişkilendirilmesi, *P. aeruginosa* direncinin yalnızca bireysel gen veya mutasyonların değil, başarılı bakteriyel soyların seçilimi ve yayılımının da bir sonucu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle antimikrobiyal direnç fenotipinin değerlendirilmesinde bakterinin kromozomal direnç altyapısının, hareketli genetik elemanlarla kazanılan direnç genlerinin ve klonal arka planın birlikte dikkate alınması gerekmektedir (Flores-Vega et al., 2025).

Bununla birlikte, *P. aeruginosa*'nın tedaviye yanıtını sınırlayan mekanizmalar yalnızca kalıcı genetik direnç

mekanizmaları ile açıklanamaz. Biyofilm oluşumu, quorum sensing aracılı düzenleme, metabolik adaptasyon ve stres yanıtları özellikle kronik enfeksiyonlarda antimikrobiyal toleransın artmasına ve bakterinin konakta uzun süre canlı kalabilmesine katkıda bulunmaktadır (Fernández-Billón et al., 2023; Letizia et al., 2025). Biyofilm yapısı içerisinde gelişen oksijen, besin ve metabolik aktivite gradyanları, fizyolojik olarak heterojen hücre alt popülasyonlarının oluşmasına yol açmakta; bu heterojenite antimikrobiyal ajanların biyofilm içerisindeki etkinliğini azaltarak hücrelerin tedaviye farklı düzeylerde yanıt vermesine neden olmaktadır. Uzun süreli antimikrobiyal maruziyet ise tolerans gösteren hücrelerin ve dirençli alt popülasyonların seçilmesini kolaylaştırarak özellikle kronik enfeksiyonlarda bakteriyel kalıcılığın sürdürülmesine zemin hazırlamaktadır (Fernández-Billón et al., 2023). Bu bölümde *P. aeruginosa*'daki antimikrobiyal direncin moleküler ve hücresel temelleri; intrinsik, kazanılmış ve adaptif mekanizmalar arasındaki etkileşim temelinde ele alınacaktır.

Tablo 1.

P. aeruginosa'da başlıca intrinsik ve kromozomal antimikrobiyal di renç mekanizmaları

Mekanizma	Başlıca Bileşenler	Temel İşlev	Başlıca Etkilenen Antimikrobiyaller	Klinik Sonuç
Düşük dış membran geçirgenliği	Lipopolisakkarit yapısı ve sınırlı genel difüzyon	Antimikrobiyal ajanların periplazmik alana ve hücre içi hedeflere ulaşmasını sınırlar	Özellikle hidrofilik antimikrobiyaller	Düşük bazal duyarlılık ve diğer direnç mekanizmalarını n etkisinin güçlenmesi
Porin değişiklikleri	OprD, OpdP ve diğer OprD/Occ ailesi üyeleri	Belirli moleküllerin dış membrandan girişini azaltır	Özellikle imipenem ve meropenem başta olmak üzere karbapenemler	Karbapenem duyarlılığında azalma; OprD kaybında direnç gelişimine katkı
Aktif dışa atım	MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN	Hücre içi ve periplazmik antimikrobiyal birikimini azaltır	β-laktamlar, florokinolonlar, aminoglikozidler ve diğer çeşitli ajanlar	Çoklu ilaç direnç fenotipine ve tedavi sırasında duyarlılık azalmasına katkı
Kromozomal β-laktamaz	AmpC / Pseudomonas-derived cephalosporinase (PDC)	Periplazmik alana ulaşan β-laktamları hidrolize eder	Penisilinler, sefalosporinler, aztreonam ve bazı yeni β-laktam kombinasyonları	Bazal intrinsik β-laktam direnci; hiperproduksiyon da yüksek düzeyli direnç
Düzenleyici değişiklikler	AmpR, AmpD, DacB, MexR, NalC, NalD, MexZ, MexT ve iki bileşenli sistemler	Porin, β-laktamaz ve dışa atım sistemi ekspresyonların ı değiştirir	Mekanizmaya göre değişken	Tedavi sırasında mutasyonel direnç seçilimi ve kombine direnç fenotipleri

Kaynak: Amisano et al. (2025), Elfadadny et al. (2024) ve Wu et al. (2024).

Dış Membran Geçirgenliği ve Porinler

Pseudomonas aeruginosa'nın intrinsik antimikrobiyal direncinin temel bileşenlerinden biri, dış membranın antibiyotiklerin hücre içine girişini kısıtlayan düşük geçirgenlik özelliğidir. Gram-negatif bakterilere özgü dış membran, iç bölümünde fosfolipitlerin, dış bölümünde ise büyük ölçüde lipopolisakkaritlerin bulunduğu

asimetrik çift katlı lipit tabakadan oluşur. Lipopolisakkarit molekülleri arasındaki güçlü etkileşimler ve membranın sıkı organizasyonu, özellikle hidrofilik antimikrobiyaller olmak üzere çok sayıda molekülün pasif difüzyon ile hücre içine girişini sınırlar. *P. aeruginosa* dış membranının geçirgenliği *Escherichia coli* gibi enterik gram-negatif bakterilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür ve bu özellik antimikrobiyal ajanların periplazmik alandaki veya sitoplazmik membrana yakın hedeflerine yeterli konsantrasyonda ulaşmasını zorlaştırır (Chevalier et al., 2017; Kürkçü et al., 2024). Dış membran bu nedenle yalnızca hücre bütünlüğünü sağlayan fiziksel bir yapı değil, bakterinin antimikrobiyal maddelere karşı sahip olduğu doğal savunmanın ilk basamağını oluşturan seçici bir bariyerdir (Amisano et al., 2025; Ude et al., 2021).

P. aeruginosa'daki düşük dış membran geçirgenliği yalnızca lipit bileşiminden kaynaklanmaz; membranda bulunan porinlerin yapısı, sayısı ve substrat seçiciliği de bu özelliğin belirlenmesinde önemli rol oynar. *Enterobacterales* üyelerinde bulunan OmpF ve OmpC benzeri, geniş kanal oluşturan ve çok sayıda hidrofilik molekülün geçişine izin veren klasik genel difüzyon porinlerinin benzerleri *P. aeruginosa*'da bulunmaz. Bunun yerine bakteri, büyük ölçüde belirli besinlerin ve küçük moleküllerin taşınmasında görev yapan, daha dar ve substrata özgül dış membran kanallarından yararlanır (Chevalier et al., 2017; Ude et al., 2021). Bu organizasyon, gerekli besinlerin kontrollü biçimde hücre içine alınmasına olanak sağlarken birçok antimikrobiyal molekülün dış membrandan geçişini sınırlar. Dolayısıyla *P. aeruginosa*'nın düşük dış membran geçirgenliği, porin sayısından ziyade dış membran kanallarının sınırlı genel difüzyon kapasitesi ve yüksek substrat seçiciliği ile ilişkilidir (Amisano et al., 2025).

Dış membranın başlıca proteinlerinden biri olan OprF, *P. aeruginosa* hücre zarfının yapısal bütünlüğünün korunmasında önemli role sahiptir. OprF genel bir porin olarak tanımlanmakla

birlikte, bu proteinin büyük bölümü kanal oluşturmayan kapalı yapıda bulunur; yalnızca küçük bir kısmı antibiyotik ve diğer moleküllerin geçişine izin veren açık kanal formundadır. Bu nedenle OprF'nin dış membranda yüksek miktarda bulunması, membranın genel geçirgenliğinin de yüksek olduğu anlamına gelmez (Chevalier et al., 2017; Ude et al., 2021). OprF aynı zamanda dış membranın stabilizasyonu, peptidoglikan tabakasıyla bağlantı, hücre morfolojisinin korunması ve çevresel streslere verilen yanıt gibi işlevlere de katkıda bulunur. Bu nedenle OprF'nin antimikrobiyal dirençteki rolü yalnızca moleküllerin dış membrandan geçişini etkilemesiyle sınırlı değildir; dış membranın yapısal bütünlüğünün ve hücre zarfının stabilitesinin korunmasına katkısı da bu süreçte önem taşır (Chevalier et al., 2017).

P. aeruginosa'da dış membran geçirgenliğinin önemli bir diğer bileşeni OprD/Occ ailesidir. Bu ailedeki porinler genel difüzyon kanallarından farklı olarak belirli substratların seçici taşınmasını sağlayan kanal yapısı oluşturur. OprD/Occ ailesinin farklı üyeleri aminoasitler, organik asitler ve diğer küçük besin moleküllerinin hücre içine alınmasında görev yaparken, bazı antibiyotikler yapısal benzerliklerinden yararlanarak bu kanalları giriş yolu olarak kullanabilir (Amisano et al., 2025; Chevalier et al., 2017). Böylece porinlerin substrat seçiciliği yalnızca bakteriyel metabolizma açısından değil, belirli antimikrobiyal gruplarının hücre içi erişilebilirliğinin belirlenmesi açısından da önem taşır.

Antimikrobiyal direnç açısından en iyi karakterize edilen seçici porin OprD'dir. OprD fizyolojik olarak bazik aminoasitler, küçük peptitler ve bunlara yapısal olarak benzeyen moleküllerin dış membrandan taşınmasına aracılık eder. Karbapenemler arasında özellikle imipenem bu kanalı etkin bir giriş yolu olarak kullanırken, OprD meropenem ve bazı diğer karbapenemlerin dış membran geçişine de katkıda bulunabilir (Amisano et al., 2025; Kürkçü et al., 2024). OprD'nin normal ekspresyonu ve fonksiyonel bütünlüğü bu nedenle karbapenem duyarlılığının önemli belirleyicilerinden

biridir. Buna karşılık *oprD* ekspresyonunun azalması, genin inaktivasyonu, çerçeve kaymaları, erken durdurma kodonları veya protein yapısını bozan mutasyonlar dış membran geçirgenliğini daha da azaltarak özellikle karbapenem direncinin gelişimine katkıda bulunur (Kürkçü et al., 2024). Burada temel bir ayrım yapılmalıdır: dış membranın düşük bazal geçirgenliği intrinsik direncin bir özelliği iken, OprD'nin mutasyon veya düzenleyici değişiklikler sonucu azalması ya da kaybolması bu doğal bariyerin üzerine eklenen kazanılmış kromozomal direnç mekanizmalarından biridir.

OprD düzeyindeki azalma yalnızca oprD geninde meydana gelen yapısal mutasyonlardan kaynaklanmamaktadır. *P. aeruginosa*, çevresel sinyalleri algılayan iki bileşenli sistemler ve transkripsiyonel düzenleyiciler aracılığıyla oprD ekspresyonunu dinamik biçimde değiştirebilmektedir. CzcS/CzcR, CopS/CopR ve ParS/ParR gibi iki bileşenli sistemler ile MexT başta olmak üzere çeşitli düzenleyiciler oprD ekspresyonunun baskılanmasına katkıda bulunurken; aminoasitler, metal iyonları ve hücresel stres sinyalleri bu düzenleyici ağları etkileyebilmektedir. Özellikle çinko ve bakır gibi çevresel metal iyonlarına verilen yanıtın OprD ekspresyonuyla bağlantılı olması, antibiyotik geçirgenliğinin yalnızca antibiyotik maruziyetine değil bakterinin bulunduğu mikroçevrenin özelliklerine de bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Böylece OprD aracılı karbapenem duyarlılığı, sabit bir porin özelliğinden ziyade genetik ve çevresel sinyaller tarafından birlikte kontrol edilen dinamik bir fenotip olarak ortaya çıkmaktadır (Wu et al., 2024).

OprD fonksiyon kaybının etkileri yalnızca karbapenemlerin hücre içine girişinin azalmasıyla sınırlı değildir. Klinik *oprD* mutantlarının karbapenem tedavisi öyküsü olan ve olmayan hastalarda saptanabilmesi, bu değişikliklerin antibiyotik seçiliminden bağımsız enfeksiyonla ilişkili etkiler de oluşturabileceğini düşündürmektedir. İn vitro insan hava yolu epitel modelinde OprD kaybının bakterinin dış membran yapısını ve yüzey

özelliklerini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler, bakterinin müsinle etkileşimini azaltırken hava yolu epiteline daha erken tutunmasına ve epitel bariyerini daha kolay geçmesine yol açabilmektedir (Laborda et al., 2026).

Karbapenemlerin dış membrandan geçişi yalnızca OprD ile sınırlı değildir. OprD/Occ ailesinin diğer üyeleri de bazı β-laktamların taşınmasına katkıda bulunabilir. Özellikle OpdP'nin, meropenem ve biapenem gibi bazı karbapenemlerin dış membranı geçişinde OprD ile birlikte rol oynadığı gösterilmiştir (Amisano et al., 2025). OprD ve OpdP'nin bazı karbapenemlerin hücre içine girişinde kısmen ortak rol alması bu porinlerden yalnızca birinde meydana gelen değişikliğin tüm karbapenemlerin duyarlılığını aynı ölçüde etkilememesini açıklayabilir. Ayrıca OprD bulunmadığı durumlarda dahi imipenemin hücre içine belirli ölçüde ulaşabilmesi, β-laktamların dış membrandan geçişinde alternatif yolların da mevcut olduğunu göstermektedir (Freed & Hanson, 2024). Bu nedenle *P. aeruginosa*'da antibiyotiklerin hücre içine girişi, tek bir porine bağımlı bir süreçten ziyade, antibiyotiğin yapısal ve kimyasal özellikleri ile farklı dış membran geçiş yollarının ortak etkisiyle şekillenmektedir.

OprD'den bağımsız giriş yollarının işlevsel önemi, imipenemin OprD proteini saptanamayan klinik izolatlarda dahi *ampC* ekspresyonunu indükleyebilmesiyle desteklenmektedir. OprD'nin bulunmadığı koşullarda imipenemin hücreye ulaşabilmesi, alternatif porin veya membran geçiş yollarının devreye girebildiğini; relebaktamın indüklenen AmpC'yi inhibe etmesi ise bazı OprD-defektif izolatlarda imipenem/relebaktam aktivitesinin korunabilmesini açıklamaktadır (Freed & Hanson, 2024).

Bir antimikrobiyalin bakteriyel hücrede etkili konsantrasyona ulaşması; dış membrandan giriş, aktif dışa atım ve periplazmik enzimatik inaktivasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Dış membranın düşük geçirgenliği giriş hızını sınırlarken, RND sistemleri hücreye ulaşan moleküllerin birikimini azaltmakta ve

AmpC belirli β-laktamları periplazmada hidrolize etmektedir. Bu denge, *P. aeruginosa*'nın intrinsik direnç düzeyini belirleyen temel işlevsel çerçeveyi oluşturmaktadır (Kürkçü et al., 2024).

Bununla birlikte, tüm antimikrobiyallerin *P. aeruginosa* dış membranını yalnızca porinler aracılığıyla geçtiği düşünülmemelidir. Çeşitli antibiyotiklerin ve küçük moleküllerin porinlerden bağımsız yollarla, çift katlı lipit tabakası üzerinden veya henüz tam olarak tanımlanmamış alternatif geçiş mekanizmalarıyla dış membranı aşabildiği gösterilmiştir (Ude et al., 2021). Bu durum, porinlerin antibiyotik penetrasyonundaki önemini azaltmamakla birlikte dış membran geçirgenliğinin porin ekspresyonundan daha karmaşık bir özellik olduğunu ortaya koymaktadır.

Dış membran geçirgenliğinin klinik açıdan önemli örneklerinden biri, siderofor aracılı demir taşıma sistemlerinden yararlanan sefiderokoldür. Sefiderokol, yapısındaki katekol grubunun ferrik demir ile kompleks oluşturması sayesinde *P. aeruginosa*'nın demir alım sistemleri aracılığıyla dış membranı geçebilmektedir. Bu özellik, sefiderokolün hücreye girişini klasik porin aracılı penetrasyondan kısmen farklılaştırmakta ve dış membran geçirgenliğinin azaldığı bazı dirençli izolatlarda antibakteriyel aktivitenin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte, siderofor reseptörlerinde veya demir taşınmasının düzenlenmesinde görev alan sistemlerde meydana gelen değişiklikler sefiderokolün periplazmik alana ulaşmasını azaltarak duyarlılığın azalmasına katkıda bulunabilmektedir. *P. aeruginosa*'da PiuA/PiuD ve PirA gibi demir alım sistemlerini etkileyen genetik veya fonksiyonel değişikliklerin azalmış sefiderokol duyarlılığıyla ilişkilendirilmesi, dış membran taşıma mekanizmalarının yeni antipsödomonal ajanların etkinliğinin belirlenmesinde de önemli rol oynadığını göstermektedir (Domingues et al., 2023).

Sonuç olarak *P. aeruginosa*'nın intrinsik antimikrobiyal direncinde dış membranın düşük bazal geçirgenliği, substrata özgül porin organizasyonu ve sınırlı genel difüzyon kapasitesi temel

yapısal çerçeveyi oluştururken; OprD gibi belirli porinlerde meydana gelen ekspresyon ve fonksiyon değişiklikleri bu bariyeri güçlendirerek özellikle β-laktam ve karbapenem direncinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (Amisano et al., 2025; Kürkçü et al., 2024). Dış membranın sınırladığı antibiyotik girişine ek olarak, hücreye ulaşabilen antimikrobiyallerin aktif biçimde uzaklaştırılması intrinsik direnç düzeyinin belirlenmesinde ikinci önemli bileşeni oluşturmaktadır.

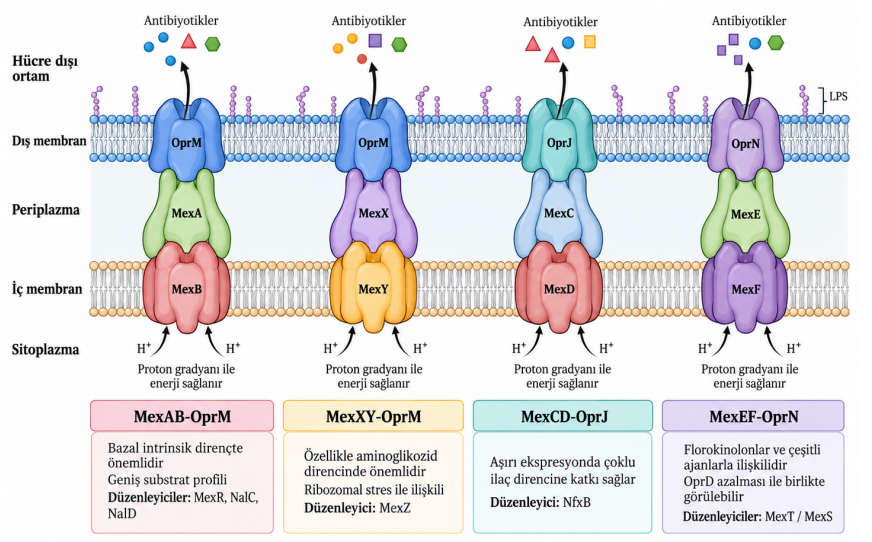
RND Dışa Atım Pompaları

RND ailesine ait dışa atım pompaları, *Pseudomonas aeruginosa*'nın antimikrobiyal direnç mekanizmalarının temel bileşenlerinden biridir. Bu sistemler antibiyotiklerin hücre içi ve periplazmik alandaki birikimini azaltarak hedef bölgelerinde etkili konsantrasyonlara ulaşmalarını sınırlar. RND pompaları; iç membranda yer alan proton bağımlı RND taşıyıcısı, periplazmik adaptör protein ve dış membran kanalından oluşan üç bileşenli kompleksler şeklinde bulunur. Bu yapı sayesinde substratlar periplazmadan veya iç membran düzeyinden alınarak hücre zarfı boyunca uzanan bir kanal aracılığıyla doğrudan hücre dışına taşınabilir. MexAB-OprM üzerinde gerçekleştirilen yapısal çalışmalar, kompleksin bileşenlerinin koordineli konformasyonel değişikliklerle işlev gördüğünü ve dış membran kanalı OprM'nin pompa kompleksi oluşturulduğunda aktif konformasyona geçtiğini göstermiştir (Tsutsumi et al., 2019).

P. aeruginosa'da çok sayıda RND tipi taşıma sistemi bulunmakla birlikte antimikrobiyal direnç açısından klinik önemi en belirgin olanlar MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN ve MexXY-OprM sistemleridir. Bu pompaların substrat profilleri kısmen ortak olmakla birlikte ekspresyon düzeyleri, düzenleyici mekanizmaları ve belirli antibiyotik gruplarına katkıları birbirinden farklılık göstermektedir. Klinik izolatlarda bu sistemlerin değişken düzeylerde eksprese edilmesi, dışa atım aracılı direncin pompa tipi,

substrat profili ve ekspresyon düzeyine bağımlı olduğunu göstermektedir (Yousefi et al., 2023; Zahedi Bialvaei et al., 2021).

Şekil 1: P. aeruginosa'da klinik açıdan önemli RND tipi dışa atım sistemlerinin şematik gösterimi



MexAB-OprM, bazal koşullarda sürekli eksprese edilmesi ve farklı antimikrobiyal ajanların hücre dışına atılmasına aracılık etmesi nedeniyle *P. aeruginosa*'nın intrinsik direnç mekanizmalarının başlıca bileşenlerinden biridir. MexB iç membranda yer alan RND taşıyıcısını, MexA periplazmik adaptör proteini ve OprM ise dış membran çıkış kanalını oluşturur. MexAB-OprM'nin artmış ekspresyonu, özellikle diğer geçirgenlik ve direnç mekanizmalarıyla birlikte bulunduğunda β-laktamlar, florokinolonlar ve farklı yapısal özelliklere sahip antimikrobiyallere karşı duyarlılığın azalmasına neden olabilir. Sistemin ekspresyonunun kontrolünde MexR, NalC ve NalD başta olmak üzere çeşitli transkripsiyonel düzenleyiciler rol oynar. Bu düzenleyici ağdaki fonksiyonel bozukluklar *mexAB-*

oprM ekspresyonunun artmasına yol açabilmekle birlikte, düzenleyici genlerde saptanan her nükleotid veya aminoasit değişikliğinin doğrudan aşırı ekspresyon ve dirençle eşdeğer olmadığı dikkate alınmalıdır. RND pompa genlerinde görülen her genetik değişiklik dirençle ilişkili olmayabilir. Bazı değişiklikler, belirli *P. aeruginosa* soylarında doğal olarak bulunan genetik farklılıklardır. Bu nedenle yalnızca bir sekans değişikliğinin saptanması, pompa aktivitesinin veya ekspresyonunun arttığını göstermek için yeterli değildir (Kürkçü et al., 2024).

Klinik direnç açısından MexAB-OprM'nin önemi, dış membran geçirgenliğini belirleyen mekanizmalarla olan yakın ilişkisi nedeniyle daha da belirginleşmektedir. Özellikle OprD ekspresyonunun azalması ile *mexB* ekspresyonunun artması aynı izolatta birlikte bulunabildiğinde, karbapenemlerin hücre içinde etkili konsantrasyona ulaşması daha da güçleşebilmektedir. Klinik *P. aeruginosa* izolatlarında *mexB* aşırı ekspresyonunun karbapenem direnci ve çoklu ilaç direnciyle ilişkili bulunması, aktif dışa atımın direnç fenotipindeki önemini desteklemektedir (Kürkçü et al., 2024).

MexXY-OprM, RND sistemleri içerisinde özellikle aminoglikozidlere karşı azalmış duyarlılıkla yakından ilişkilidir. MexXY sistemi kendine özgü bir dış membran kanalını kodlamamakta ve antimikrobiyal dışa atımında başlıca OprM ile işlevsel kompleks oluşturmaktadır. Sistemin ekspresyonu, başta MexZ ve ArmZ olmak üzere ribozomal stres yanıtıyla ilişkili düzenleyici mekanizmaların kontrolündedir. Ribozomu hedefleyen antimikrobiyallerin oluşturduğu stres, ArmZ ekspresyonunu artırarak MexZ aracılı baskılanmanın azalmasına ve mexXY ekspresyonunun artmasına yol açabilmektedir. Aminoglikozid dirençli klinik *P. aeruginosa* izolatlarında mexXY genlerinin inaktivasyonunun aminoglikozid MİK değerlerinde belirgin azalmaya yol açması, MexXY sisteminin aminoglikozid direnç fenotipine doğrudan katkısını desteklemektedir; ancak bu katkının büyüklüğü izolatlar arasında değişebilmektedir (Kawalek et al.,

2019; Sobel et al., 2003). Yakın zamanda MexY'nin yapısal özelliklerinin ayrıntılı olarak ortaya konması, substratların taşıyıcıya birden fazla giriş yolundan ulaşabildiğini ve MexY'nin farklı antimikrobiyal molekülleri tanıyabilecek özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Gregor et al., 2025).

MexCD-OprJ ve MexEF-OprN sistemleri ise MexAB-OprM ve MexXY-OprM'ye kıyasla farklı düzenleyici özelliklere sahip olmakla birlikte, aşırı ekspresyon durumunda çoklu ilaç direnç fenotipine katkı sağlayabilir. Bu pompaların klinik izolatlar arasındaki ekspresyon düzeyleri belirgin değişkenlik göstermekte ve direnç üzerindeki etkileri substrat profilleri kadar eşlik eden porin değişiklikleri, β-laktamaz üretimi ve hedef bölge mutasyonları tarafından da belirlenmektedir. Dolayısıyla RND pompa genlerinin genomda bulunması tek başına fenotipik direncin göstergesi değildir; klinik açıdan anlamlı olan, ilgili sistemlerin ekspresyon ve fonksiyon düzeyindeki değişiklikleridir (Kürkçü et al., 2024; Yousefi et al., 2023; Zahedi Bialvaei et al., 2021).

RND sistemlerinin düzenlenmesi birbirinden tamamen bağımsız süreçler şeklinde gerçekleşmemektedir. Birçok global ve lokal düzenleyici aynı zamanda porin ekspresyonunu, hücre zarfı stres yanıtını ve farklı dışa atım sistemlerini etkileyebilmektedir. Örneğin MexT, MexEF-OprN ekspresyonunu aktive ederken OprD ekspresyonunu azaltabilmekte; böylece aynı düzenleyici değişiklik bir taraftan aktif dışa atımı artırırken diğer taraftan antibiyotik girişini sınırlandırabilmektedir. Benzer biçimde CzcS/CzcR ve ParS/ParR gibi iki bileşenli sistemler de porin ve dışa atım mekanizmaları arasında düzenleyici bağlantılar kurmaktadır. Bu özellik, klinik izolatlardaki direnç fenotipinin tek bir pompanın aşırı ekspresyonuyla açıklanmasını güçleştirmektedir. Dolayısıyla antimikrobiyal birikimini belirleyen giriş ve çıkış yolları, birbirinden bağımsız mekanizmalar yerine çevresel sinyaller ve hücresel stres yanıtları tarafından birlikte düzenlenen bütünleşik bir ağ olarak değerlendirilmelidir (Wu et al., 2024).

RND sistemlerinin önemli özelliklerinden biri, ekspresyon düzeylerinin antimikrobiyal maruziyet ve seçilim baskısına bağlı olarak değişebilmesidir. Antibiyotik maruziyeti yalnızca dışa atım sistemlerinin aktivitesini etkilemekle kalmayıp, dışa atım pompalarının ekspresyonunu artıran düzenleyici değişikliklerin ve eşlik eden direnç mekanizmalarının seçilmesine de katkıda bulunabilir. Klinik izolatlarda ardışık meropenem maruziyeti sonrasında *mexB* aşırı ekspresyonunun OprD değişiklikleriyle birlikte seçilebilmesi ve bazı izolatlarda *mexY* ekspresyonunun florokinolon hedef değişikliklerine eşlik etmesi, RND pompalarının farklı direnç mekanizmalarıyla koordineli olarak işlev görebildiğini göstermektedir (Yamochi et al., 2025).

Bu ekspresyon farklılığı klinik izolatlarda nicel olarak da gösterilmiştir. Çoklu ilaç dirençli izolatların %76'sında *mexY* ekspresyonunun, standart laboratuvar referans suşu olan *Pseudomonas aeruginosa* PAO1'e göre sekiz kattan fazla arttığı; izolatların %69'unda ise *oprD* ekspresyonunun PAO1'de saptanan düzeyin %1'inden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bir dışa atım pompası inhibitörü uygulandığında siprofloksasin, aztreonam ve imipenem duyarlılığı çoklu ilaç dirençli izolatların sırasıyla %71, %73 ve %29'unda artmış; böylece fenotipik direncin pompa genlerinin varlığından çok fonksiyonel ekspresyon düzeyiyle ilişkili olduğu desteklenmiştir (Matsumoto et al., 2024).

Sonuç olarak RND dışa atım pompalarının *P. aeruginosa* direncindeki etkisi, ilgili pompanın substrat profili ve ekspresyon düzeyi ile belirlenmektedir. MexAB-OprM bazal intrinsik dirençte belirgin rol oynarken, ekspresyonundaki artış β-laktamlar ve florokinolonlar başta olmak üzere çeşitli ajanlara duyarlılığı azaltabilir; MexXY-OprM özellikle aminoglikozidlerde, MexCD-OprJ ve MexEF-OprN ise belirli substrat ve düzenleyici koşullarda öne çıkmaktadır. Bu nedenle RND aracılı direnç, ilgili pompanın yalnızca genomda bulunmasından çok fonksiyonel ekspresyon düzeyi ve antibiyotiğin o sistem için substrat niteliği üzerinden

değerlendirilmelidir (Kürkçü et al., 2024; Yamochi et al., 2025). Hücre içi antibiyotik konsantrasyonunun aktif dışa atımla sınırlandırılmasına ek olarak, periplazmik alana ulaşan β-laktamların enzimatik inaktivasyonu intrinsik β-laktam direncinin diğer temel bileşenidir.

Tablo 2. P. aeruginosa'da klinik açıdan önemli RND tipi dışa atım pompalarının karşılaştırılması

RND Sistemi	Başlıca Düzenleyiciler	Öne Çıkan Substratlar	Klinik Önemi
MexAB-OprM	MexR, NalC, NalD	β-laktamlar, florokinolonlar ve farklı yapısal özelliklere sahip çeşitli antimikrobiyaller	Bazal koşullarda eksprese edilir; aşırı ekspresyonu intrinsik direncin güçlenmesine ve çoklu ilaç direnç fenotipine katkıda bulunur.
MexXY-OprM	MexZ; ribozomal stres ve hücresel stres yanıtları	Özellikle aminoglikozidler; ayrıca bazı diğer antimikrobiyaller	Amikasin, gentamisin ve tobramisin başta olmak üzere aminoglikozid duyarlılığının önemli belirleyicilerindendir.
MexCD-OprJ	NfxB	Florokinolonlar ve çeşitli antimikrobiyal substratlar	Bazal ekspresyonu sınırlıdır; aşırı ekspresyon durumunda çoklu ilaç direnç fenotipine katkı sağlayabilir.
MexEF-OprN	MexT/MexS ekseni	Florokinolonlar ve çeşitli substratlar	Aşırı ekspresyonu antimikrobiyal dışa atımı artırabilir; MexT aracılı düzenleme OprD ekspresyonundaki azalmayla birlikte görülebilir.

Kaynak: Amisano et al. (2025), Elfadadny et al. (2024) ve Wu et al. (2024).

Kromozomal AmpC β-Laktamaz ve Regülasyonu

Pseudomonas aeruginosa'nın β-laktam antibiyotiklere karşı intrinsik ve kazanılmış direncinde kromozomal olarak kodlanan AmpC β-laktamaz temel enzimatik mekanizmalardan biridir. *Pseudomonas-derived cephalosporinase* (PDC) olarak da adlandırılan bu enzim, Ambler sınıf C β-laktamazlar içerisinde yer almakta ve özellikle penisilinler ile sefalosporinlerin hidrolizinde önemli rol oynamaktadır. Bazal koşullarda düşük düzeyde eksprese

edilen *ampC*, β-laktam maruziyetiyle indüklenebilmekte; peptidoglikan geri dönüşümünü etkileyen kromozomal değişiklikler sonucunda aşırı eksprese edilebilmektedir. Bu düzenlenebilir yapı, AmpC'yi hem bazal intrinsik β-laktam direncinin hem de tedavi sırasında seçilebilen mutasyonel direnç fenotiplerinin önemli bir bileşeni haline getirmektedir (Castanheira et al., 2014; Torrens et al., 2019).

AmpC ekspresyonu, peptidoglikan sentezi ve geri dönüşümü sırasında oluşan hücre duvarı türevlerinin sitoplazmik konsantrasyonlarıyla yakından ilişkilidir. Bu düzenleyici sistemin merkezinde LysR ailesine ait transkripsiyonel düzenleyici AmpR yer almaktadır. *ampR* ve *ampC* genleri farklı şekilde organize olup AmpR, bağlandığı peptidoglikan türevlerinin niteliğine bağlı olarak *ampC* transkripsiyonu üzerinde represör veya aktivatör işlev görebilmektedir. Normal hücre duvarı döngüsünde UDP-MurNAc-pentapeptid gibi peptidoglikan öncüleri AmpR'nin baskılayıcı konformasyonunu desteklemektedir. Buna karşılık β-laktamların penisilin bağlayıcı proteinleri inhibe etmesiyle peptidoglikan sentez-yıkım dengesi bozulmakta ve indükleyici anhidromuropeptidlerin hücre içi düzeyi artmaktadır. Peptidoglikan parçaları AmpG permeazı aracılığıyla sitoplazmaya taşınmakta, ardından NagZ ve AmpD gibi enzimlerin etkisiyle işlenmektedir. İndükleyici anhidro-MurNAc-peptidlerin birikimi AmpR'nin aktivatör konformasyona geçmesini kolaylaştırarak *ampC* transkripsiyonunda belirgin artışa yol açmaktadır. Bu nedenle AmpC ekspresyonu, hücre duvarı homeostazı ile antibiyotik direnci arasındaki doğrudan moleküler bağlantılardan birini oluşturmaktadır (Torrens et al., 2019).

AmpR'nin işlevi yalnızca ampC transkripsiyonunun kontrolüyle sınırlı değildir. Transkriptomik ve fonksiyonel çalışmalar, AmpR'nin β-laktam direncinin yanı sıra farklı stres yanıtları, quorum sensing, virülans faktörleri ve hücresel metabolizmayla ilişkili geniş bir gen grubunun ekspresyonunu etkileyebildiğini göstermektedir. Bu nedenle peptidoglikan geri

dönüşümü sırasında oluşan sinyallerin AmpR üzerinden oluşturduğu yanıt, yalnızca β-laktamaz üretiminin artırılması şeklinde değerlendirilmemelidir. Hücre duvarı homeostazındaki değişiklikler aynı zamanda bakterinin çevresel strese uyumu ve patojeniteyle ilişkili düzenleyici ağlarla da bağlantı kurabilmektedir. Böylece AmpR, hücre duvarı hasarının algılanmasını antimikrobiyal direnç ve bakteriyel fizyolojiyle bütünleştiren merkezi düzenleyici düğümlerden biri olarak değerlendirilebilir (Balasubramanian et al., 2015; Wu et al., 2024).

Mutasyonel derepresyonun bir diğer önemli yolu, düşük molekül ağırlıklı penisilin bağlayıcı protein PBP4'ü kodlayan *dacB* geninin inaktivasyonudur. PBP4 kaybı, peptidoglikan yeniden şekillenmesini bozarak indükleyici anhidro-MurNAc-peptidlerin birikmesine ve sonuçta AmpR aracılı *ampC* aktivasyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte *ampD* ve *dacB* değişiklikleri aynı muropeptid profillerini oluşturmamakta; farklı peptidoglikan yıkım ürünlerinin birikimi AmpR aktivasyonunun ve buna bağlı AmpC ekspresyonunun şiddetini değiştirebilmektedir. Peptidoglikan metabolizmasında görev alan litik transglikozilazlar da bu düzenleyici ağın parçasıdır. Özellikle *dacB* ve *sltB1* fonksiyon kayıplarının birlikte bulunması, AmpC'ye bağımlı yüksek düzeyli β-laktam direnciyle ilişkilidir. Bu durum, hücre duvarı yeniden şekillenmesindeki farklı bozuklukların aynı direnç mekanizması üzerinde sinerjik etki oluşturabileceğini göstermektedir (Cavallari et al., 2013).

AmpC regülasyonu klasik AmpR–AmpD–DacB ekseniyle sınırlı değildir. Peptidoglikan geri dönüşümü ile ilişkili ek düzenleyiciler de *ampC* ekspresyonunu modüle edebilmektedir. YgfB, AlpA aracılı *ampDh3* ekspresyonunu baskılayarak AmpDh3 aktivitesinin azalmasına, indükleyici anhidromuropeptidlerin hücre içinde daha yüksek düzeyde kalmasına ve AmpR aracılı transkripsiyonel aktivasyonun güçlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu düzenleme, AmpC ekspresyonunun peptidoglikan geri

dönüşümündeki muropeptid dengesiyle bütünleşmiş çok katmanlı bir transkripsiyonel kontrol altında bulunduğunu göstermektedir (Eggers et al., 2023).

AmpC indüksiyonunun düzeyi kullanılan β-laktamın hedeflediği penisilin bağlayıcı protein profiline göre de değişmektedir. PBP4'ü güçlü biçimde hedefleyen imipenem ve sefoksitin hem *ampC* transkripsiyonunu hem de belirgin β-laktamaz aktivitesini artırırken, seftazidim ve aztreonam gibi bazı ajanlarda transkripsiyonel artışın ölçülebilir enzim aktivitesine aynı ölçüde yansımadığı gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı PBP'lerin ardışık inaktivasyonunda *ampC* mRNA düzeyleri yaklaşık 7000 kata kadar yükselirken β-laktamaz aktivitesinin daha sınırlı artması, transkripsiyon ile fonksiyonel enzim çıktısı arasında doğrusal olmayan bir ilişki bulunduğunu desteklemektedir (Montaner et al., 2026).

AmpC hiperproduksiyonu klinik *P. aeruginosa* izolatlarında özellikle seftazidim, sefepim, aztreonam ve piperasilin-tazobaktam gibi antipsödomonal β-laktamlara karşı duyarlılığın azalmasıyla ilişkilidir. *ampC* derepresyonunun derecesi, periplazmada oluşan aktif enzim miktarını ve buna bağlı β-laktam hidroliz kapasitesini artırarak fenotipik direnç düzeyine yansıyabilmektedir. Bu nedenle AmpC'nin klinik etkisi özellikle hiperproduksiyon gelişen izolatlarda belirginleşmektedir (Castanheira et al., 2014).

AmpC aracılı direnç yalnızca enzimin aşırı üretimine bağlı değildir; AmpC/PDC'deki yapısal değişiklikler de substrat özgüllüğünü ve hidrolitik aktiviteyi değiştirebilmektedir. Özellikle omega-loop, R2 ve C-terminal bölgelerdeki aminoasit değişiklikleri aktif bölgenin geometrisini ve substrat bağlanmasını etkileyerek seftazidim, seftolozan ve diğer antipsödomonal sefalosporinlere karşı duyarlılığın azalmasına katkıda bulunabilmektedir (Berrazeg et al., 2015). Bununla birlikte, bu değişikliklerin fenotipik etkisi yalnızca mutasyonun kendisiyle belirlenmemekte; AmpC ekspresyon düzeyi, düzenleyici genlerdeki değişiklikler ve eşlik

eden diğer kromozomal direnç mekanizmaları tarafından da şekillenmektedir. Nitekim aynı *ampC* mutasyonunu taşıyan klinik izolatlarda farklı seftolozan-tazobaktam MİK değerlerinin saptanması, AmpC/PDC aracılı direnç fenotipinin çoklu moleküler etkenlerin ortak sonucu olduğunu göstermektedir (Bientz et al., 2026).

Yeni antipsödomonal β-laktamların kullanıma girmesi AmpC/PDC'nin klinik önemini azaltmamış, aksine bu enzimin tedavi sırasında evrimleşebilen yapısal varyantlarının önemini artırmıştır. Özellikle AmpC'nin katalitik merkezine ve omega-loop bölgesine yakın değişiklikler seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktama karşı duyarlılığı azaltabilmekte; bazı varyantlar sefiderokol MİK değerlerini de etkileyebilmektedir. Bununla birlikte bu adaptasyonların fenotipik sonucu her antibiyotik için aynı değildir. Bazı AmpC değişikliklerinin yeni sefalosporin kombinasyonlarına direnç sağlarken karbapenemlere karşı duyarlılığı yeniden artırabilmesi, direnç evriminin doğrusal bir süreç olmadığını göstermektedir. Bu kollateral duyarlılık fenotipleri, tedavi sırasında seçilen direnç mekanizmasının sonraki antimikrobiyal seçenekler üzerindeki etkisinin mekanizma düzeyinde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Berrazeg et al., 2015; Bientz et al., 2026).

Sonuç olarak kromozomal AmpC β-laktamaz, peptidoglikan geri dönüşümüyle doğrudan bağlantılı düzenlenmesi ve yapısal çeşitlenme potansiyeli nedeniyle *P. aeruginosa*'nın β-laktam direnç fenotipinin temel belirleyicilerinden biridir. AmpR–AmpD–DacB ekseni, peptidoglikan geri dönüşümü ve PDC'deki yapısal varyasyonlar, AmpC'nin β-laktam baskısına göre değişebilen ekspresyon düzeyini ve substrat profilini belirleyen bütünleşik düzenleyici çerçeveyi oluşturmaktadır.

İntrinsik Direnç Mekanizmalarının Klinik Önemi

Pseudomonas aeruginosa'nın intrinsik direnç altyapısının klinik önemi, yalnızca birçok antimikrobiyale karşı düşük bazal duyarlılık sağlamasından değil, tedavi sırasında direnç gelişimini kolaylaştıran genetik ve fizyolojik bir zemin oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Klinik açıdan belirleyici nokta, bu altyapının antibiyotik baskısı altında farklı kromozomal değişikliklerle güçlenebilmesi ve tedavi seçeneklerinin etkinliğini değiştirebilmesidir (González-Pinto et al., 2024; Kürkçü et al., 2024).

İntrinsik bileşenlerdeki değişikliklerin klinik etkisi, özellikle birden fazla kromozomal mekanizmanın aynı izolatta seçildiği durumlarda belirginleşmektedir. OprD eksikliği ile MexAB-OprM aşırı ekspresyonunun birlikte bulunması, meropenem ve meropenem temelli bazı yeni kombinasyonların etkinliğini belirgin ölçüde azaltabilmektedir (González-Pinto et al., 2024). Bu bulgu, kromozomal direnç mekanizmalarının yalnızca duyarlılık düzeylerini değil, güncel tedavi seçeneklerinin klinik kullanılabilirliğini de etkileyebildiğini göstermektedir.

Karbapenem direnci, kromozomal mekanizmaların tedavi sonuçlarına yansımasının en belirgin örneklerinden biridir. Karbapenemaz bulunmayan *P. aeruginosa* izolatlarında dahi porin kaybı, aktif dışa atım ve kromozomal β-laktamaz regülasyonundaki değişikliklerin farklı kombinasyonları yüksek düzeyli direnç oluşturabilmektedir. Bu durum, benzer karbapenem direnç fenotiplerinin farklı moleküler yollarla gelişebileceğini ve fenotipik duyarlılık sonuçlarının altta yatan mekanizmayı tek başına öngörmeye yeterli olmadığını göstermektedir (Vera-Rojo et al., 2026).

İntrinsik mekanizmaların etkisi klasik antipsödomonal ajanlarla sınırlı değildir. Dışa atım pompaları aktivitesindeki artış ve diğer kromozomal direnç mekanizmaları, yeni β-laktam/β-laktamaz

inhibitörü kombinasyonlarının etkinliğini de farklı düzeylerde etkileyebilmektedir. Seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktama yönelik farklı duyarlılık profillerinin kromozomal dışa atım pompaları ve β-laktamaz mekanizmalarının değişen kombinasyonlarıyla ilişkili olması, bu sistemlerin güncel tedavi seçenekleri açısından da önemini koruduğunu göstermektedir (Li et al., 2024).

Kromozomal AmpC'de tedavi altında seçilebilen düzenleyici veya yapısal değişiklikler, yalnızca seçilim baskısını oluşturan β-laktama değil, diğer antipsödomonal β-laktamlara karşı da duyarlılığı azaltabilmektedir. Bu özellik, sonraki tedavi seçeneklerini sınırlayabilecek çapraz direnç fenotiplerinin gelişimi açısından klinik önem taşımaktadır (Li et al., 2024).

Tedavi sırasında direnç gelişimi, ardışık klinik izolatlarda doğrudan gözlenebilen önemli bir sonuçtur. Başlangıçta duyarlı olan bir popülasyonda antibiyotik baskısı *ampC*, AmpC düzenleyicileri veya dışa atım pompa sistemlerinin düzenleyici genlerinde direnç sağlayan mutantların seçilmesine yol açabilmektedir. Seftazidim-avibaktam tedavisi öncesi ve sonrasında elde edilen klinik izolatların karşılaştırılmasında tedaviyle gelişen direncin AmpC'deki aminoasit değişiklikleri, AmpC hiperproduksiyonu ve MexAB-OprM aşırı ekspresyonuyla ilişkili olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu değişiklikler seftolozan-tazobaktam başta olmak üzere diğer yeni β-laktamlara karşı çapraz direnç oluşturabilmektedir (Dorazio et al., 2026). Böylece bir tedavi seçeneğine karşı gelişen mutasyonel direnç, sonraki antipsödomonal tedavi seçeneklerinin etkinliğini de sınırlayabilmektedir.

Bu mutasyonel seçilimin klinik önemi hasta serilerinde de gösterilmiştir. Çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* bakteriyemisi veya pnömonisi nedeniyle tedavi edilen hastalarda, başlangıç izolatına göre MİK değerinde en az dört kat artışla tanımlanan direnç gelişimi seftazidim-avibaktam kullananlarda %40, seftolozan-tazobaktam kullananlarda %10 oranında bildirilmiştir. Seftazidim-avibaktam

sonrası direnç gelişen eşleşmiş izolatlarda *ampD*, *ampC*, *mexR* ve *ftsI* gibi kromozomal lokuslarda yeni değişikliklerin saptanması, tedavi sırasında mutasyonel direnç evriminin klinik olarak izlenebilir bir süreç olduğunu göstermektedir (Shah et al., 2025).

Buna ek olarak, bakteriyel popülasyon içindeki genetik heterojenite de önem taşımaktadır. Aynı hastada bulunan *P. aeruginosa* popülasyonu, farklı direnç düzeylerine sahip alt popülasyonlar içerebilir ve standart olarak tek koloninin analiz edilmesi düşük sıklıktaki direnç varyantlarını gözden kaçırabilir. Ardışık klinik örneklerin popülasyon düzeyinde genomik olarak incelendiği çalışmalarda ampC, ftsI ve mexR gibi dirençle ilişkili lokuslardaki varyantların tedavi sırasında ortaya çıkabildiği ve bazı düşük frekanslı mutasyonların fenotipik direnç belirginleşmeden önce saptanabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, *P. aeruginosa*'da tedavi başarısızlığının yalnızca başlangıç izolatının direnç profiliyle değil, enfeksiyon süresince devam eden bakteriyel popülasyon evrimiyle de ilişkili olabileceğini göstermektedir (Fleres et al., 2026).

Yeni antipsödomonal β-laktamların kromozomal direnç mekanizmalarından etkilenme düzeyi homojen değildir. Sefiderokol ve imipenem-relebaktam bazı kromozomal direnç mekanizmalarına karşı görece stabil aktivite gösterebilirken, dışa atım pompası aşırı ekspresyonu bazı yeni kombinasyonların etkinliğini belirgin biçimde azaltabilmektedir. OprD eksikliği, artmış dışa atım aktivitesi ve β-laktamaz üretiminin aynı izolatta bulunması durumunda yeni antipsödomonal ajanların aktivitesi daha da sınırlanabilmektedir (Tablo 3) (González-Pinto et al., 2024). Sonuç olarak intrinsik direnç altyapısının klinik önemi, bu mekanizmaların farklı kombinasyonlarının tedavi başarısını ve sonraki ilaç seçeneklerine yönelik çapraz direnç potansiyelini belirleyebilmesinde yatmaktadır.

Tablo 3. Yeni antipsödomonal β-laktamların etkinliğini etkileyen başlıca direnç mekanizmaları

Antimikrobiyal	Başlıca direnç mekanizmaları	İlişkili moleküler değişiklikler	Klinik / fenotipik sonuç
Seftolozan-tazobaktam	AmpC/PDC hiperproduksiyonu ve yapısal değişiklikleri; artmış dışa atım; eşlik eden kromozomal direnç mekanizmaları	ampC/PDC varyantları; ampC düzenleyici sistemler; MexAB-OprM ve ilişkili düzenleyiciler	MİK artışı, tedavi sırasında direnç gelişimi ve bazı durumlarda diğer β-laktamlara çapraz direnç
Seftazidim-avibaktam	AmpC/PDC yapısal değişiklikleri ve hiperproduksiyonu; dışa atım aktivitesinde artış; PBP değişiklikleri	ampC, ampD, mexR, ftsI ve ilişkili düzenleyici değişiklikler	Tedavi sırasında duyarlılığın azalması; seftolozan-tazobaktam ve diğer β-laktamlara çapraz direnç gelişebilmesi
İmipenem-relebaktam	OprD kaybı veya azalması; AmpC aktivitesi; dışa atım mekanizmalarının eşlik etmesi	oprD, ampC ve RND dışa atım sistemleriyle ilişkili değişiklikler	Tek başına OprD kaybında aktivite kısmen korunabilse de, çoklu mekanizmaların birlikte bulunması etkinliği azaltabilir
Sefiderokol	Siderofor aracılı demir alımının bozulması; AmpC/PDC varyantları; eşlik eden geçirgenlik ve enzimatik mekanizmalar	PiuA/PiuD, PirA ve ampC/PDC ile ilişkili genetik veya fonksiyonel değişiklikler	Hücreye girişin azalması ve MİK artışı; direnç fenotipinin birden fazla mekanizmanın birleşimiyle şekillenmesi

Kaynakça/References

Amisano, F., Mercuri, P., Fanara, S., Verlaine, O., Motte, P., Frère, J. M., Hanikenne, M., & Galleni, M. (2025). Outer membrane permeability of *Pseudomonas aeruginosa* through β-lactams: New evidence on the role of OprD and OpdP porins in antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum, 13*(4), e00495-24. https://doi.org/10.1128/spectrum.00495-24

Armbruster, C. R., Hilliam, Y. K., Zemke, A. C., Atteih, S., Marshall, C. W., Moore, J., Koirala, J., Krainz, L., Gaston, J. R., Lee, S. E., Cooper, V. S., & Bomberger, J. M. (2024). Persistence and evolution of *Pseudomonas aeruginosa* following initiation of highly effective modulator therapy in cystic fibrosis. *mBio, 15*(5), e00519-24. https://doi.org/10.1128/mbio.00519-24

Balasubramanian, D., Kumari, H., & Mathee, K. (2015). *Pseudomonas aeruginosa* AmpR: An acute–chronic switch regulator. *Pathogens and Disease, 73*(2), 1–14. https://doi.org/10.1111/2049-632X.12208

Berrazeg, M., Jeannot, K., Ntsogo Enguéné, V. Y., Broutin, I., Loeffert, S., Fournier, D., & Plésiat, P. (2015). Mutations in β-lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to antipseudomonal cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 59*(10), 6248–6255. https://doi.org/10.1128/AAC.00825-15

Bientz, L., Boijout, H., Grami, R., Guyet, U., Lahouati, M., Hertzmann, M., Marques, A., Toirot, A., Aillerie, S., Coulange-Mayonnove, L., Groppi, A., Nikolski, M., Bébéar, C., & Dubois, V. (2026). Deciphering the emergence of mutations in *Pseudomonas aeruginosa* after ceftolozane/tazobactam treatment and evaluating therapeutic alternatives. *BMC Microbiology, 26*(1), 22. https://doi.org/10.1186/s12866-025-04517-z

Castanheira, M., Mills, J. C., Farrell, D. J., & Jones, R. N. (2014). Mutation-driven β-lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58*(11), 6844–6850. https://doi.org/10.1128/AAC.03681-14

Cavallari, J. F., Lamers, R. P., Scheurwater, E. M., Matos, A. L., & Burrows, L. L. (2013). Changes to its peptidoglycan-remodeling enzyme repertoire modulate β-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57*(7), 3078–3084. https://doi.org/10.1128/AAC.00268-13

Chevalier, S., Bouffartigues, E., Bodilis, J., Maillot, O., Lesouhaitier, O., Feuilloley, M. G. J., Orange, N., Dufour, A., & Cornelis, P. (2017). Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiology Reviews, 41*(5), 698–722. https://doi.org/10.1093/femsre/fux020

Domingues, S., Lima, T., Saavedra, M. J., & Da Silva, G. J. (2023). An overview of cefiderocol's therapeutic potential and underlying resistance mechanisms. *Life, 13*(7), 1427. https://doi.org/10.3390/life13071427

Dorazio, A. J., Kline, E. G., Squires, K. M., Shah, S., Van Tyne, D., Wu, J. Y., Pogue, J. M., & Shields, R. K. (2026). Ceftazidime-avibactam resistance evolution in *Pseudomonas aeruginosa* and implications for cross-resistance to other novel β-lactams. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 70*(5), e01910-25. https://doi.org/10.1128/aac.01910-25

Eggers, O., Renschler, F. A., Michalek, L. A., Wackler, N., Walter, E., Smollich, F., Klein, K., Sonnabend, M. S., Egle, V., Angelov, A., Engesser, C., Borisova, M., Mayer, C., Schütz, M., & Bohn, E. (2023). YgfB increases β-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by counteracting AlpA-mediated ampDh3 expression. *Communications Biology, 6*(1), 254. https://doi.org/10.1038/s42003-023-04609-4

Elfadadny, A., Ragab, R. F., AlHarbi, M., Badshah, F., Ibáñez-Arancibia, E., Farag, A., Hendawy, A. O., De los Ríos-Escalante, P. R., Aboubakr, M., Zakai, S. A., & Nageeb, W. M. (2024). Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: Navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in Microbiology, 15*, 1374466. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1374466

Fernández-Billón, M., Llambías-Cabot, A. E., Jordana-Lluch, E., Oliver, A., & Macià, M. D. (2023). Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Biofilm, 5*, 100129. https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2023.100129

Fleres, G., Kline, E. G., Squires, K. M., Tate, T., Creager, H. M., Shields, R. K., & Van Tyne, D. (2026). Within-patient evolution of *Pseudomonas aeruginosa* populations during antimicrobial treatment. *mSphere, 11*(4), e00656-25. https://doi.org/10.1128/msphere.00656-25

Flores-Vega, V. R., Partida-Sanchez, S., Ares, M. A., Ortiz-Navarrete, V., & Rosales-Reyes, R. (2025). High-risk *Pseudomonas aeruginosa* clones harboring β-lactamases: 2024 update. *Heliyon, 11*(1), e41540. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41540

Freed, S., Jr., & Hanson, N. D. (2024). AmpC induction by imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* occurs in the absence of OprD and impacts imipenem/relebactam susceptibility. *Microbiology Spectrum, 12*(11), e00142-24. https://doi.org/10.1128/spectrum.00142-24

González-Pinto, L., Alonso-García, I., Blanco-Martín, T., Camacho-Zamora, P., Fraile-Ribot, P. A., Outeda-García, M., Lasarte-Monterrubio, C., Guijarro-Sánchez, P., Maceiras, R., Moya, B., Juan, C., Vázquez-Ucha, J. C., Beceiro, A., Oliver, A., Bou, G., & Arca-Suárez, J. (2024). Impact of chromosomally encoded resistance mechanisms and transferable β-lactamases on the activity of cefiderocol and innovative β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 79*(10), 2591–2597. https://doi.org/10.1093/jac/dkae263

Gregor, W. D., Maharjan, R., Zhang, Z., Chiaraviglio, L., Sastry, N., Cui, M., Kirby, J. E., & Yu, E. W. (2025). Cryo-EM structure of the *Pseudomonas aeruginosa* MexY multidrug efflux pump. *mBio, 16*(4), e03826-24. https://doi.org/10.1128/mbio.03826-24

Kawalek, A., Modrzejewska, M., Zieniuk, B., Bartosik, A. A., & Jagura-Burdzy, G. (2019). Interaction of ArmZ with the DNA-binding domain of MexZ induces expression of mexXY multidrug efflux pump genes and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63*(12), e01199-19. https://doi.org/10.1128/AAC.01199-19

Kürkçü, M. F., Fatsa, T., Tanriverdi, E. S., Karakuş, H., Hoşbul, T., & Otlu, B. (2024). Investigation of resistance nodulation division (RND) efflux pump and OprD expression levels in antibiotic resistance of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Mikrobiyoloji Bülteni, 58*(4), 393–407. https://doi.org/10.5578/mb.20249666

Laborda, P., Colque, C. A., La Rosa, R., Molin, S., & Johansen, H. K. (2026). Carbapenem-resistance oprD mutations reshape *Pseudomonas aeruginosa* host-pathogen interactions during infection. *Nature Communications, 17*(1), 5101. https://doi.org/10.1038/s41467-026-71782-5

Letizia, M., Diggle, S. P., & Whiteley, M. (2025). *Pseudomonas aeruginosa*: Ecology, evolution, pathogenesis and antimicrobial susceptibility. *Nature Reviews Microbiology, 23*(11), 701–717. https://doi.org/10.1038/s41579-025-01193-8

Li, H., Oliver, A., Shields, R. K., Kamat, S., Stone, G., & Estabrook, M. (2024). Molecular characterization of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* with varying resistance to ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam collected as a part of the ATLAS global surveillance program from 2020 to 2021. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 68*(10), e00670-24. https://doi.org/10.1128/aac.00670-24

Matsumoto, Y., Yamasaki, S., Hayama, K., Iino, R., Noji, H., Yamaguchi, A., & Nishino, K. (2024). Changes in the expression of mexB, mexY, and oprD in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Proceedings of the Japan Academy, Series B, Physical and Biological Sciences, 100*(1), 57–67. https://doi.org/10.2183/pjab.100.006

Montaner, M., Montes, M., Alajarin, F., López-Argüello, S., Oliver, A., & Moya, B. (2026). Unravelling the triad of penicillin-binding proteins, β-lactamase activity, and mRNA dynamics in *Pseudomonas aeruginosa* AmpC induction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 81*(1), dkaf408. https://doi.org/10.1093/jac/dkaf408

Shah, S., Kline, E. G., Haidar, G., Squires, K. M., Pogue, J. M., McCreary, E. K., Ludwig, J., Clarke, L. G., Stellfox, M., Van Tyne, D., & Shields, R. K. (2025). Rates of resistance to ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam among patients treated for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia or pneumonia. *Clinical Infectious Diseases, 80*(1), 24–28. https://doi.org/10.1093/cid/ciae332

Sobel, M. L., McKay, G. A., & Poole, K. (2003). Contribution of the MexXY multidrug transporter to aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 47*(10), 3202–3207. https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3202-3207.2003

Torrens, G., Hernández, S. B., Ayala, J. A., Moya, B., Juan, C., Cava, F., & Oliver, A. (2019). Regulation of AmpC-driven β-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Different pathways, different signaling. *mSystems, 4*(6), e00524-19. https://doi.org/10.1128/mSystems.00524-19

Tsutsumi, K., Yonehara, R., Ishizaka-Ikeda, E., Miyazaki, N., Maeda, S., Iwasaki, K., Nakagawa, A., & Yamashita, E. (2019). Structures of the wild-type MexAB–OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism. *Nature Communications, 10*(1), 1520. https://doi.org/10.1038/s41467-019-09463-9

Ude, J., Tripathi, V., Buyck, J. M., Söderholm, S., Cunrath, O., Fanous, J., Claudi, B., Egli, A., Schleberger, C., Hiller, S., & Bumann, D. (2021). Outer membrane permeability: Antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 118*(31), e2107644118. https://doi.org/10.1073/pnas.2107644118

Vera-Rojo, G., Cerda-Solar, P., Gamboa-Vallejos, E., Poblete-Roa, M. M., Lira-Velásquez, D., Vásquez-Ponce, F., Muñoz-Rocha, R., & Olivares-Pacheco, J. (2026). Carbapenem resistance dynamics in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a tertiary hospital in Valparaíso, Chile, 2019–2024. *Journal of Global Antimicrobial Resistance, 50*, 217–225. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2026.06.026

World Health Organization. (2024). *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461

Wu, W., Huang, J., & Xu, Z. (2024). Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: Regulation and therapeutic implications. *Microbial Biotechnology, 17*(5), e14487. https://doi.org/10.1111/1751-7915.14487

Yamochi, T., Ugajin, K., On, R., Inoue, S., Ikeda, H., Yamochi, T., Takimoto, M., & Tokimatsu, I. (2025). Impact of meropenem exposure on fluoroquinolone and carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* infection in inpatients in a Japanese university hospital: Insights into oprD mutations and efflux pump overexpression. *Journal of Global Antimicrobial Resistance, 41*, 163–168. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.12.029

Yousefi, S., Nazari, M., Ramazanzadeh, R., Sahebkar, A., Safarzadeh, E., & Khademi, F. (2023). Association of carbapenem and multidrug resistance with the expression of efflux pump-encoding genes in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 70*(2), 161–166. https://doi.org/10.1556/030.2023.02029

Zahedi Bialvaei, A., Rahbar, M., Hamidi-Farahani, R., Asgari, A., Esmailkhani, A., Mardani Dashti, Y., & Soleiman-Meigooni, S. (2021). Expression of RND efflux pumps mediated antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Microbial Pathogenesis, 153*, 104789. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104789

BÖLÜM 2

PSEUDOMONAS AERUGINOSA'DA EDİNSEL ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

HASAN ZEYBEK[1]

Giriş

Pseudomonas aeruginosa'nın antimikrobiyal ajanlara karşı gösterdiği direnç, sıklıkla üç kategoriye ayrılır: türün tüm üyelerinde bulunan ve yeni bir genetik değişim gerektirmeyen intrinsik direnç, çevresel uyaranlara yanıt olarak geçici biçimde ortaya çıkan adaptif direnç ve kalıcı genetik değişimlere dayanan edinsel direnç. Bu bölümün konusu olan edinsel direnç, birinci bölümde ele alınan intrinsik mekanizmaların üzerine eklenerek klinik olarak anlamlı çoklu direnç fenotiplerinin ortaya çıkmasını sağlar. MDR (Çoklu ilaç direnci - Multidrug Resistance), en az üç antimikrobiyal kategoride en az bir ajana duyarsızlığı; XDR (Yaygın ilaç direnci - Extensively Drug-Resistant), yalnızca bir veya iki antimikrobiyal kategoride duyarlılığın korunduğu daha geniş direnç profilini tanımlar. DTR (Difficult-to-Treat Resistance / Tedavisi Zor Direnç) ise klasik birinci basamak β-laktamlar, karbapenemler ve florokinolonlara birlikte duyarsızlık üzerinden tedavi güçlüğünü ifade eden,

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9145-083X

MDR/XDR'den farklı ve tedavi seçeneği temelli bir kavramdır (Kadri vd., 2018; Magiorakos vd., 2012).

Edinsel direnç iki temel genetik yoldan kazanılır. Birincisi, hedef proteinleri, porinleri, dışa atım pompası düzenleyicilerini veya hücre duvarı geri dönüşüm yolaklarını etkileyen kromozomal mutasyonlardır. İkincisi, plazmidler, transpozonlar ve integratif konjugatif elementler (ICE) aracılığıyla gerçekleşen yatay gen transferidir; integronlar ise çoğunlukla bu hareketli yapılar içine yerleşmiş gen kaseti yakalama ve ifade platformlarıdır (Meletis & Karastergiou, 2025; Oliver vd., 2024; Partridge vd., 2018). Direnç genlerinin ifadesini yöneten düzenleyici ağ bu iki yoldan bağımsız üçüncü bir edinim yolu oluşturmaz. *mexT*, *ampR*, *mexR* veya benzeri düzenleyici genlerdeki kalıcı mutasyonlar kromozomal edinsel direncin parçasıyken, çevresel indüksiyona bağlı gen ifadesi değişiklikleri geçici ve geri dönüşümlü olduklarında adaptif direnç kapsamında değerlendirilir (Cabot vd., 2012; Meletis & Karastergiou, 2025; Oliver vd., 2024).

Bu mekanizmaların klinik izolatlarda nadiren tek başına bulunması, *Pseudomonas aeruginosa* direncini anlamayı güçleştiren temel etkendir. Yüksek düzeyli direnç çoğu zaman birden fazla mekanizmanın toplamsal veya sinerjik etkisinin ürünüdür; aynı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri farklı moleküler temellerden kaynaklanabilir ve bu farklılık tedavi seçimini doğrudan etkileyebilir (Alharbi vd., 2025; Oliver vd., 2024). Bu bölümde, başlıca antipsödomonal ilaç gruplarında genetik değişiklikler, moleküler mekanizmalar ve direnç fenotipleri arasındaki ilişkilerin klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte açıklanması amaçlanmaktadır; direnç determinantlarının yayılımı ise mobil genetik elementler ve uluslararası yüksek riskli klonlar bağlamında ele alınmaktadır.

β-Laktam ve Karbapenem Direnci

β-Laktamlar, antipsödomonal tedavinin omurgası olmayı sürdürür. Bu grup ajanlar, peptidoglikan sentezinin son basamaklarında görev alan penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak çapraz bağlanmayı engeller ve hücre duvarının yapısal bütünlüğünü bozar (Yang vd., 2025). *Pseudomonas aeruginosa*'nın β-laktam antibiyotiklere karşı geliştirdiği edinsel direnç mekanizmaları üç ana eksende sınıflandırılabilir: β-laktam halkasının enzimatik hidrolizi; dış membran geçirgenliğinin azalması ve aktif dışa atım yoluyla periplazmik ilaç konsantrasyonunun düşürülmesi; hedef PBP'lerin yapısal modifikasyonu.

AmpC (PDC) Sefalosporinazının Aşırı Üretimi ve Substrat Genişleten Varyantları

Pseudomonas aeruginosa, kromozomal olarak indüklenebilir bir AmpC sefalosporinazı taşır; enzim tür özgüllüğü nedeniyle Pseudomonas-türevi sefalosporinaz (PDC) olarak da adlandırılır. Yabanıl tip suşlarda bazal PDC üretimi intrinsik düşük duyarlılığa katkıda bulunur; ancak tek başına antipsödomonal sefalosporinlere karşı çoğunlukla yüksek düzeyli direnç oluşturmaz. *ampD* ile paralogları *ampDh2* ve *ampDh3*, düşük molekül ağırlıklı PBP4'ü kodlayan *dacB* ve murein peptid ligazını kodlayan *mpl* genlerindeki işlev kaybı mutasyonları, PDC'nin konstitütif aşırı üretimine yol açabilir. Transkripsiyonel regülatör *ampR*'de aktivatör fenotip oluşturan seçilmiş değişiklikler de aynı sonucu doğurur. Her iki yol antipsödomonal penisilinler ile üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere direnç gelişimiyle ilişkilidir. AmpC/PDC aşırı üretimi *OprD* kaybıyla birleştiğinde özellikle imipenem direncine de katkı sağlayabilir (Cabot vd., 2012; Li vd., 2024; Oliver vd., 2024).

Peptidoglikan geri dönüşüm yolundaki değişiklikler, hücre içi muropeptit havuzunu etkileyerek AmpR aracılı *ampC*

aktivasyonunu artırabilir; *ampR*'deki seçilmiş varyantlar ise düzenleyici proteinin işlevini doğrudan değiştirebilir. Bu yollarda direnç, PDC'nin amino asit dizisindeki değişikliklerden çok enzimin üretimini denetleyen mekanizmaların bozulmasıyla ilişkilidir (Cabot vd., 2012; Oliver vd., 2024). Bu ayrım, girişte belirtilen düzenleyici ağ kavramının somut bir örneğidir ve bölümün ilerleyen kısımlarında aminoglikozit ve florokinolon direncinde de ele alınacaktır.

Klinik açıdan önem taşıyan bir diğer mekanizma, PDC enziminin kendi yapısındaki değişimlerdir. Özellikle Ω-ilmiği (Ω-loop) ve R2 bölgesindeki amino asit değişimleri ile delesyonlar, substrat bağlanma cebini esnekleştirerek sefalosporinlere karşı katalitik verimi artırabilir ve avibaktamın inhibitör gücünü azaltabilir (Dorazio vd., 2026). ATLAS küresel sürveyans programı kapsamında 2020-2021 yıllarında toplanan izolatların moleküler karakterizasyonunda, seftazidim-avibaktama (CZA) ve/veya seftolozan-tazobaktama (C/T) duyarlı olmayan izolatlarda PDC aşırı üretimiyle ilişkili genetik belirteçler, substrat spektrumu genişlemiş PDC varyantları, metallo-β-laktamazlar (MBL) ve bazı GES varyantları saptanmıştır; aşırı üretime ilişkin değerlendirme doğrudan ekspresyon ölçümüne değil, genomik belirteçlere dayanmaktadır (Li vd., 2024). Tedavi sırasında seçilen izolatlarda bildirilen AmpC değişimleri arasında G183D, Q146K, E247R ve T96I substitüsyonları ile Ω-ilmiği delesyonları yer almaktadır (Dorazio vd., 2026; Shah vd., 2025).

Bu değişimlerin bir kısmı seftolozan ve seftazidim aktivitesini azaltırken imipenem duyarlılığını artırabilmektedir. Bu bulgu, β-laktam seçiminde tek bir ajanın duyarlılık sonucunun diğerlerine genellenemeyeceğini göstermesi laboratuvar pratiği açısından önem taşır (Cabot vd., 2023; Dorazio vd., 2026).

Yatay Yolla Kazanılan β-Laktamazlar

Kromozomal AmpC'nin yanı sıra *Pseudomonas aeruginosa*, mobil genetik elementler aracılığıyla çok sayıda edinsel β-laktamaz kazanabilir. Bunlar arasında dar spektrumlu penisilinazlar (TEM-1, SHV-1, PSE/CARB türevleri), genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (ESBL; PER, VEB, GES, BEL, SHV ve TEM türevleri) ve OXA ailesinin genişlemiş spektrumlu üyeleri (OXA-2 ve OXA-10 türevleri) yer alır (Oliver vd., 2024). Bu enzimleri kodlayan genler, enzim ailesine bağlı olarak sınıf 1 integron kasetlerinde veya diğer plazmid ve transpozon bağlamlarında bulunabilir; bu nedenle epidemiyolojileri, taşındıkları klonun coğrafi dağılımıyla sıkı biçimde ilişkilidir (Flores-Vega vd., 2025; Meletis & Karastergiou, 2025).

OXA türevlerinin klinik önemi son yıllarda yeniden değerlendirilmiştir. Ω-ilmiğinde amino asit değişiklikleri taşıyan OXA-2 ve OXA-10 benzeri enzimleri kodlayan genlerin aynı genetik arka planda ifade edilmesinin, hem C/T hem de CZA MİK değerlerini artırabildiği gösterilmiştir (Arca-Suárez vd., 2021; Vuillemin vd., 2023). Bu değişimler sefalosporin MİK'lerini artırırken aztreonam, piperasilin ve meropeneme karşı hidrolitik aktiviteyi azaltmaktadır (Dorazio vd., 2026). Edinsel ESBL varlığı, kromozomal AmpC aşırı üretimi ile birleştiğinde inhibitör içeren kombinasyonların etkinliğini belirgin biçimde sınırlar ve fenotipik yorumlamayı güçleştirir (Li vd., 2024).

Karbapenemazlar

Karbapenemaz üretimi, yüksek düzeyli karbapenem direncine katkısı ve mobil genetik elementlerle yayılabilmesi nedeniyle epidemiyolojik açıdan önem taşır. Moleküler sınıflandırmaya göre üç grup karbapenemaz tanımlanmıştır: sınıf A serin karbapenemazlar (KPC ve belirli GES varyantları), sınıf B metallo-β-laktamazlar (VIM, IMP, NDM, SPM) ve sınıf D

oksasilinazlar (Yang vd., 2025; Zhao vd., 2025). Bu türde MBL'ler baskındır; VIM ve IMP tipleri en sık saptanan enzimlerdir. VIM tipi Avrupa'da öne çıkar; bu enzim ailesi için dünya genelinde 80'den fazla varyant tanımlanmıştır (Zhao vd., 2025). Başlıca karbapenemaz aileleri ve inhibitör yanıtları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Pseudomonas aeruginosa izolatlarında bildirilen başlıca karbapenemazlar

Ambler sınıfı	**Enzim ailesi**	**Aktif bölge**	**Biyokimyasal inhibitör yanıtı**	**Temsilî bildirimler**
A	KPC; karbapenemaz etkinlikli GES varyantları	Serin	KPC: avibaktam ve relebaktamla inhibisyon; GES: inhibitör ve varyanta bağlı	Latin Amerika, Çin; farklı bölgelerde sporadik bildirimler
B (MBL)	VIM, IMP, NDM, SPM	Çinko bağımlı	Avibaktam ve relebaktam etkisiz	Güney Avrupa, Latin Amerika ve Asya; bölgesel farklılıklar
D	Karbapenemaz etkinlikli OXA varyantları; OXA-48 için nadir bildirimler	Serin	Avibaktam etkisi varyanta bağlı; relebaktam genellikle etkisiz	Sporadik ve bölgesel bildirimler

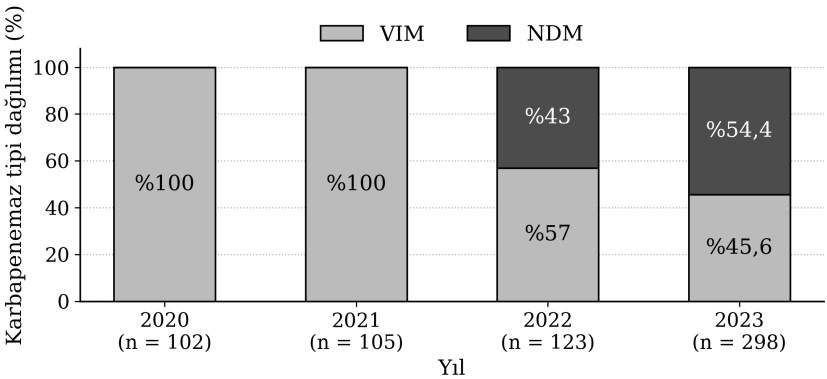
Not. MBL = metallo-β-laktamaz. GES ve OXA ailelerinde karbapenemaz aktivitesi ve inhibitör yanıtı varyanta bağlıdır. Enzimin inhibisyonu, kombinasyona fenotipik duyarlılığı tek başına garanti etmez. Coğrafi sütun, yalnızca temsilî bildirimleri gösterir ve bölgesel özgüllük ya da prevalans anlamına gelmez. Sınıf D satırında varyant örneği verilmemiştir; *Pseudomonas aeruginosa*'da karbapenemaz etkinlikli OXA bildirimleri sporadiktir ve varyant düzeyinde tutarlı biçimde raporlanmamıştır. Kaynaklar: Koumaki vd. (2025); Oliver vd. (2024); Tamma vd. (2026); Vatansever vd. (2020); Yang vd. (2025); Zhao vd. (2025).

Karbapenem direncinin küresel yükü belirgindir. 1997-2023 dönemini kapsayan ve 87 çalışmayı içeren bir meta-analizde, klinik izolatlarda havuzlanmış direnç oranları imipenem için %33,3,

meropenem için %23,3 ve doripenem için %36,7 olarak hesaplanmış; zaman eğilimi analizinde meropenem direncinin çalışma süresi boyunca arttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmalar arasındaki belirgin heterojenlik, bu değerlerin tek bir güncel küresel prevalans olarak yorumlanmasını sınırlar (Ahmadi vd., 2025). 2014-2024 verilerini derleyen ayrı bir sistematik derleme ve meta-analiz de karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) prevalansının küresel ölçekte yüksek olduğunu ve belirgin bölgesel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (Ramatla vd., 2025).

Epidemiyolojinin durağan olmadığı, son yıllardaki verilerle açıkça ortaya konmuştur. Atina'daki tek bir üçüncü basamak merkezde 2020-2023 döneminde yürütülen sürveyansta, 902 karbapenem dirençli izolat arasında 628 karbapenemaz üreten izolat saptanmış ve karbapenemaz üreten izolat sayısı 2020'de 102 iken 2023'te 298'e yükselmiştir. Çalışmanın ilk iki yılında saptanan tek karbapenemaz tipi VIM iken, 2022'de VIM ve NDM sırasıyla %57 ve %43 oranlarında, 2023'te ise NDM ve VIM karbapenemazlar sırasıyla %54,4 ve %45,6 oranlarında bulunmuştur (Koumaki vd., 2025). Bu bulgu küresel bir yer değiştirmeyi değil, belirli bir merkez ve dönemdeki yerel epidemiyolojik değişimi göstermektedir. Kuzey Çin'deki ayrı bir çalışmada ST244 klonunun aynı hastanenin farklı birimlerinde üç yıl boyunca saptandığı bildirilmiş; aynı çalışmada yeni VIM-92 varyantı ST207 izolatlarında tanımlanmıştır (Zhao vd., 2025). Her iki örnek, yeni enzim varyantları ve klonal genişleme nedeniyle karbapenemaz epidemiyolojisinin dinamik olduğunu ve sürekli moleküler sürveyans gerektirdiğini göstermektedir. Atina merkezindeki yerel epidemiyolojik kayma Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Karbapenemaz üreten Pseudomonas aeruginosa izolatlarında VIM'den NDM'ye yerel epidemiyolojik kayma (Atina, 2020-2023)



Not. Şekil, Koumaki vd. (2025) çalışmasındaki veriler kullanılarak oluşturulmuştur (toplam n = 628 tekil hasta izolatı; 2020: n = 102, 2021: n = 105, 2022: n = 123, 2023: n = 298). Bulgular tek merkezli ve döneme özgüdür; küresel bir VIM-NDM değişimini temsil etmez.

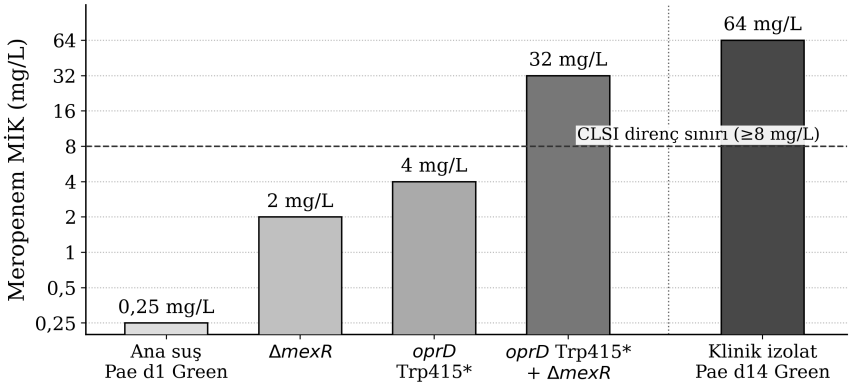
Karbapenemaz tipinin belirlenmesi yalnızca epidemiyolojik değil, tedavi seçimi açısından da gereklidir. Avibaktam ve relebaktam gibi diazabisiklooktan inhibitörler sınıf A ve sınıf C enzimlerine karşı aktivite gösterebilir; ancak sınıf B MBL'leri inhibe etmez. MBL üreten *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam ve imipenem-relebaktam beklenen biçimde etkisizdir. IDSA 2026 rehberi sefiderokolü tercih edilen seçenek olarak önermektedir; aztreonam-avibaktamın aktivitesinin PDC üretimi ve MexAB-OprM aracılı dışa atım nedeniyle sınırlı olduğunu da belirtmektedirs. Seftazidim-avibaktam ile aztreonam kombinasyonu ise ancak sefiderokol direnci başka aktif β-laktam seçeneğini ortadan kaldırdığında ve duyarlılık verileriyle desteklendiğinde düşünülmelidir (Tamma vd., 2026).

Karbapenemaz-Negatif Karbapenem Direnci

Özellikle karbapenemaz prevalansının düşük olduğu bölgelerde, karbapenem dirençli izolatların önemli bir bölümünde karbapenemaz geni saptanmaz. Bu izolatlarda karbapenemaz dışı kromozomal direnç mekanizmaları önem kazanır. Bu izolatlarda direnç, birden fazla kromozomal değişikliğin birikmesiyle ortaya çıkar. Temel bileşen, özellikle imipenemin hücreye girişinde önemli rol oynayan OprD porininin kaybı ya da işlevsizleşmesidir. OprD kaybı meropenem duyarlılığını da azaltabilmekle birlikte, yüksek düzeyli meropenem direnci çoğunlukla MexAB-OprM artışı ve diğer kromozomal değişikliklerle birlikte ortaya çıkar; *oprD* geninde çerçeve kayması, erken sonlanma kodonu oluşumu veya insersiyon dizileri aracılı kesinti bildirilmiştir (Alharbi vd., 2025; Yang vd., 2025).

Bu mekanizmaların bireysel katkıları, tek hastadan elde edilen ardışık klinik izolatların genomik ve fonksiyonel analiziyle incelenmiştir. MexR Gln55Pro değişimini taşıyan dirençli klinik izolatlarda *mexA* ve *mexB* ekspresyonu altı ila on üç kat artmıştır; ayrıca mutant MexR proteininin hedef DNA'ya bağlanmasının bozulduğu gösterilmiştir. Ana suşta deneysel *mexR* delesyonu meropenem MİK'ini sekiz kat, OprD *Trp415* değişikliğinin oluşturulması ise on altı kat artırmıştır. İlgili mutant deneysel olarak oluşturulamadığı için PBP3'ü kodlayan *ftsI* genindeki Arg504Cys değişiminin katkısı doğrudan ölçülememiştir. Bu katkı, deneysel çift mutant ile klinik izolat arasındaki MİK farkından, etkilerin toplamsal olduğu varsayımıyla yaklaşık iki kat olarak tahmin edilmiştir. Bu değişikliklerin birlikte bulunduğu klinik izolatta, herhangi bir karbapenemaz olmaksızın çok yüksek meropenem MİK değerine ulaşılmıştır (Yang vd., 2025). Tekli ve birleşik mutantlardaki meropenem MİK değerleri Şekil 2'de karşılaştırılmıştır.

Şekil 2: Karbapenemaz yokluğunda deneysel mutantlar ve klinik izolatın meropenem MİK değerleri



Not. Ana suş Pae d1 Green ile bu suştan oluşturulan Δ*mexR*, *oprD Trp415** ve Δ*mexR* + *oprD Trp415** mutantlarının MİK değerleri sırasıyla 0,25, 2, 4 ve 32 mg/L'dir. Ayrı gösterilen Pae d14 Green klinik izolatında MİK 64 mg/L'dir; bu izolat *MexR* Gln55Pro, OprD *Trp415** ve *FtsI* Arg504Cys değişikliklerini taşır ve deneysel çift mutanta yalnızca *ftsI* değişikliği eklenmiş izogenik bir suş değildir. Ordinat log2 ölçeğindedir; yatay kesikli çizgi CLSI M100 Ed36 meropenem direnç sınırını (MİK ≥8 mg/L) gösterir (CLSI, 2026). Şekil, Yang vd. (2025) verilerinden oluşturulmuştur; *ftsI* katkısı deneysel olarak yeniden yapılandırılmamış, MİK farkından tahmin edilmiştir.

Bu genetik arka planların karşılaştırılması iki şeyi ortaya koyar: direnç tedavi baskısı altında kademeli olarak seçilebilir ve karbapenemaz saptanmayan izolatlarda da yüksek düzeyli karbapenem direnci gelişebilir. Nitekim, *ftsI* geninin kodladığı PBP3'teki aynı Arg504Cys değişimi, yeni β-laktam/β-laktamaz inhibitörü (BL/BLİ) kombinasyonlarıyla tedavi edilen hastalardan izole edilen suşlarda da bildirilmiştir (Dorazio vd., 2026).

Yeni β-Laktam/β-Laktamaz İnhibitörü Kombinasyonlarına ve Sefiderokole Direnç

Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-relebaktam ve siderofor-sefalosporin yapısındaki sefiderokolün klinik kullanıma girmesi, XDR ve DTR *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında önemli bir kazanım sağlamıştır. Bununla birlikte yeni BL/BLİ kombinasyonlarına ve sefiderokole karşı direnç, kullanıma girmelerinden kısa süre sonra bildirilmeye başlanmıştır.

Seftolozanın PDC aracılı hidrolize görece dayanıklılığı, PBP'lere afinitesi ve direnç-nodülasyon-bölünme (RND) ailesi dışa atım pompaları için zayıf substrat olması, duyarlılık profilini etkileyen özellikler arasındadır (Oliver vd., 2024; Shah vd., 2025). Bununla birlikte, bu kombinasyonlarla tedavi sırasında duyarlılığı azalan izolatlarda *ampC, ampD, mexR* ve *ftsI* genlerinde değişiklikler bildirilmiştir (Shah vd., 2025).

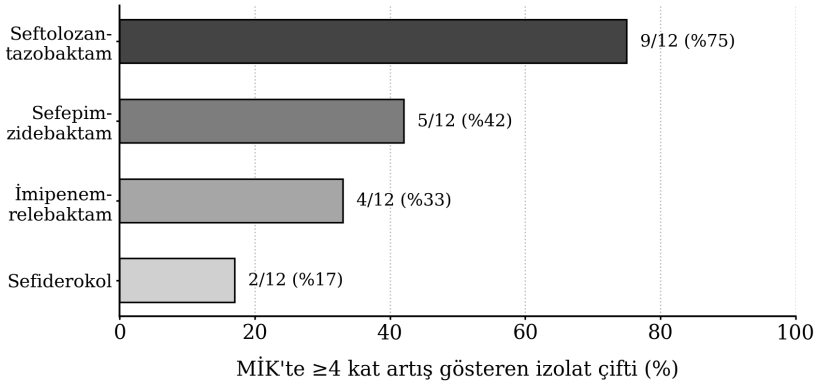
Bu ajanlarla tedavi sırasında direnç gelişimi bildirilmiştir. Shah ve arkadaşlarının MDR *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı bakteriyemi veya pnömoni nedeniyle tedavi edilen hastaları değerlendirdiği tek merkezli retrospektif kohortta, başlangıca göre en az dört kat MİK artışı seftazidim-avibaktam alan hastaların %40'ında, seftolozan-tazobaktam alanların ise %10'unda saptanmıştır (p = 0,002) (Shah vd., 2025). CACTUS çalışmasında, başlangıç izolatlarının duyarlılığı değerlendirilen hastalarda tedavi sırasında direnç gelişimi C/T için 38/173 (%22), CZA için 40/177 (%23) olarak bildirilmiştir (Shields vd., 2025). Hareza ve arkadaşlarının çalışmasında ise takip izolatı değerlendirilebilen alt grupta en az dört kat MİK artışı C/T için 14/37 (%38), CZA için 8/32 (%25) oranında bulunmuş; gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p = 0,09) (Hareza vd., 2024).

Bu bulgular yorumlanırken çalışma popülasyonları, takip kültürlerinin elde edilme biçimi ve direnç gelişimini tanımlamak için

kullanılan ölçütler arasındaki farklılıklar dikkate alınmalıdır. Özellikle MİK'te başlangıca göre en az dört kat artış olması, izolatın klinik sınır değerlere göre mutlaka dirençli kategorisine geçtiği anlamına gelmez. Ayrıca yalnızca takip izolatı değerlendirilebilen hastalara dayanan oranların tüm tedavi edilen hastalara genellenmesi sınırlıdır. Bu yöntemsel farklılıklar, bildirilen oranların doğrudan karşılaştırılmasını ve birleştirilmesini güçleştirmektedir. Mevcut veriler, bir ajanda direnç gelişme riskinin diğerine göre tutarlı biçimde daha düşük olduğunu göstermemektedir.

Aynı ilaç sınıfındaki ajanlar arasında çapraz direnç gelişimi, sıralı tedavi kararlarını doğrudan etkiler. Seftazidim-avibaktam tedavisi sonrasında CZA MİK değeri en az dört kat artan olgulardan seçilen, tedavi öncesi ve sonrasına ait 12 eşleştirilmiş izolat çiftinin incelendiği çalışmada, AmpC veya OXA-10 benzeri β-laktamazlardaki amino asit değişimleri ile AmpC ve MexAB-OprM'nin birlikte aşırı üretimi olmak üzere iki evrimsel yol tanımlanmıştır. Tedavi sonrası en az dört kat MİK artışı seftolozan-tazobaktam için 9/12 (%75), sefepim-zidebaktam için 5/12 (%42), imipenem-relebaktam için 4/12 (%33) ve sefiderokol için 2/12 (%17) izolat çiftinde görülmüştür. Bu sonuçlar seçilmiş küçük bir örneklemdeki çapraz MİK artışlarını gösterir; CZA kullanan tüm hastalardaki kategorik çapraz direnç sıklığını yansıtmaz (Dorazio vd., 2026). Ajanlara göre çapraz MİK artışları Şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3: Seftazidim-avibaktam tedavisi sonrasında diğer yeni β-laktamlarda çapraz MİK artışı



Not. Analiz, CZA tedavisi sonrasında CZA MİK'i en az dört kat artmış olgulardan seçilen 12 izolat çiftiyle sınırlıdır. Diğer ajanlarda en az dört kat MİK artışı gösteren çiftler sırasıyla 9/12, 5/12, 4/12 ve 2/12'dir. Yüzdeler bu seçilmiş örneklemdeki MİK artışını gösterir; tüm tedavi edilen hastalardaki kategorik direnç sıklığını yansıtmaz. Şekil, Dorazio vd. (2026) verileri kullanılarak oluşturulmuştur.

Sefiderokole karşı da edinsel direnç gelişebilmektedir. PDC β-laktamazındaki dizi varyasyonlarının farklı mekanistik yolaklarla sefiderokol direncine yol açabildiği yapısal ve fonksiyonel analizlerle gösterilmiştir (González-Pinto vd., 2025). Sefiderokolün hücre içine alınmasında rol oynayan TonB bağımlı reseptör sistemlerindeki kayıplar da aktiviteyi azaltabilir; *ampC*, *ftsI* ve *tonB* ile ilişkili genlerdeki değişimlerin birlikteliği bu fenotipe katkı sağlayabilir (Dorazio vd., 2026). Bu örnekler, bir β-laktama yönelik seçilim baskısının aynı geniş ilaç sınıfındaki, ancak giriş yolu veya inhibitör bileşeni farklı başka ajanların MİK değerlerini de artırabileceğini göstermektedir.

Aminoglikozit Direnci

Aminoglikozitler, 30S ribozomal alt birimin 16S rRNA molekülüne bağlanarak protein sentezini bozan bakterisidal ajanlardır. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında kullanımları enfeksiyon odağı ve duyarlılık sonuçlarına bağlıdır; seçilmiş üriner sistem enfeksiyonlarında tek başına değerlendirilebilirken, aktif bir β-laktam bulunduğunda rutin kombinasyon tedavisi önerilmez (Tamma vd., 2026). Edinsel direnç başlıca aminoglikozit modifiye edici enzimler, 16S rRNA metiltransferazlar, MexXY-OprM dışa atım sisteminin aşırı ifadesi ve *fusA1* gibi kromozomal hedeflerdeki değişiklikler üzerinden gelişir. Enerjiye bağımlı hücresel alımın azalması da aminoglikozit aktivitesini etkileyebilir; bunun geçici ve çevreye bağlı bileşenleri adaptif direnç kapsamında değerlendirilmelidir (Oliver vd., 2024).

Aminoglikozit Modifiye Edici Enzimler

Aminoglikozit modifiye edici enzimler (AME), ilaç molekülünün belirli hidroksil veya amino gruplarına asetil, fosfat ya da adenil grupları ekleyerek ribozomal hedefe bağlanmayı engeller. Üç temel enzim ailesi asetiltransferazlar (AAC), fosfotransferazlar (APH) ve nükleotidiltransferazlardır (ANT) (Alharbi vd., 2025). Klinik izolatlarda sık bildirilen determinantlar arasında *aac(6')-Ib*, *aac(6')-II*, *aadA* ve *aadB* gen kasetleri yer alır ve bunların önemli bir bölümü sınıf 1 integronlarla ilişkilidir (Flores-Vega vd., 2025).

AME'lerin oluşturduğu direnç spektrumu substrat özgüllükleriyle sınırlıdır; her enzim yalnızca belirli aminoglikozitleri modifiye edebildiğinden, tek bir AME varlığı grubun tamamına karşı tutarlı direnç sağlamaz. Örneğin farklı asetiltransferazlar gentamisin, tobramisin, amikasin ve netilmisin üzerinde farklı etkinlik gösterir. Bu özellik, izleyen alt bölümde ele alınan 16S rRNA metiltransferazlarının daha geniş direnç

spektrumuyla karşılaştırıldığında klinik önem taşır (Oliver vd., 2024).

16S rRNA Metiltransferazlar

16S rRNA metiltransferazlar (16S RMTaz), ribozomal RNA'nın aminoglikozit bağlanma bölgesindeki özgül nükleotidleri metile ederek yüksek düzeyli ve geniş spektrumlu direnç oluşturur. ArmA ve RmtA–RmtI, 16S rRNA'nın G1405 konumunu metile ederek başlıca 4,6-disübstitüe deoksistreptamin grubu aminoglikozitlere karşı direnç oluşturur. A1408 konumunu hedefleyen NpmA ve ilişkili enzimler ise daha geniş bir aminoglikozit direnç spektrumuyla ilişkilidir. Bu nedenle direnç fenotipi, metilasyonun hedeflediği nükleotide ve değerlendirilen aminoglikozite bağlıdır. İlk klinik RmtA bildirimi 2003'te *Pseudomonas aeruginosa*'da yapılmış; izolatın amikasin, tobramisin, izepamisin, arbekasin, kanamisin ve gentamisine karşı çok yüksek MİK değerleri gösterdiği saptanmıştır (Yamane vd., 2004; Yokoyama vd., 2003).

Klinik 16S RMTazların sınıflandırılmasında geleneksel iki sınıf adına hedef nükleotidin belirtilmesi daha açıklayıcıdır. Bu genlerin *bla* determinantlarıyla aynı genetik zeminde bulunması özellikle önemlidir. NDM-1 pozitif 38 *Pseudomonas aeruginosa* izolatının incelendiği çalışmada *rmtC* üç izolatta, *rmtF* ise bunlardan birinde saptanmış; ilgili genlerin *blaNDM-1* ile aynı kromozomal bölgede yer aldığı gösterilmiştir. Bu bulgu karbapenemaz ve 16S RMTaz genlerinin aynı kromozomal bölgede birlikte bulunabildiğini gösterir; birlikte aktarımı deneysel olarak kanıtlamaz. NDM-1 pozitif 38 izolatın %86,8'inde yüksek düzeyli aminoglikozit direnci bildirilirken, *rmtC* üç izolatta, *rmtF* ise bu üç izolattan birinde saptanmıştır (Rahman vd., 2015).

16S RMTaz genlerinin evrimsel kökeni aminoglikozit üreten aktinomisetlerdeki koruyucu metiltransferazlarla ilişkilidir;

Streptomyces ve *Micromonospora* türleri kendi ribozomlarını ürettikleri antibiyotiklerden korumak için benzer enzimler kullanır. Klinik patojenlerdeki enzimlerle üretici mikroorganizmalardaki enzimler arasındaki ilişkiler, intergenerik yatay gen transferi için evrimsel bir çerçeve sağlamaktadır; ancak her klinik enzimin doğrudan aktarım yolu gösterilmiş değildir (Vidučić vd., 2025; Yokoyama vd., 2003). Bu iki temel enzimatik mekanizma Tablo 2'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Aminoglikozit direncinde iki temel enzimatik mekanizmanın karşılaştırılması

Özellik	**Modifiye edici enzimler (AME)**	**16S rRNA metiltransferazlar**
Etki biçimi	İlaç molekülünün asetilasyonu, fosforilasyonu veya adenilasyonu	Ribozomal hedef nükleotidin metilasyonu
Başlıca aileler	AAC, APH, ANT	m^7G1405: ArmA, RmtA-RmtI; m^1A1408: NpmA ve ilişkili enzimler
Direnç spektrumu	Dar; substrata özgü	m^7G1405 enzimleri: başlıca 4,6-DOS aminoglikozitler; m^1A1408 enzimleri: 4,5- ve 4,6-DOS dahil daha geniş spektrum
Direnç düzeyi	Enzim-substrat ilişkisi ve ekspresyon düzeyine bağlı olarak düşükten yükseğe değişebilir	Genellikle çok yüksek; hedef nükleotit ve ajana bağlı
Genetik yerleşim	Sıklıkla sınıf 1 integron kaseti	Plazmid veya kromozom; bazen *bla* genleriyle aynı bölgede
Biyolojik maliyet deneyleri	Enzim ve konak bağımlı	Enzim ve konak bağımlı; heterolog modellerde değişken

Not. 4,6-DOS = 4,6-disübstitüe deoksistreptamin. Direnç spektrumu ve biyolojik maliyet deneyleri enzime, aminoglikozite ve konak bakteriye bağlıdır. Kaynaklar: Alharbi vd. (2025); Rahman vd. (2015); Vidučić vd. (2025); Yamane vd. (2004); Yokoyama vd. (2003).

Dışa Atım Katkısı ve Direncin Biyolojik Maliyeti

Aminoglikozit direncine önemli bir katkı, MexXY-OprM pompasının aşırı ifadesinden gelir; düzenleyici *mexZ* genindeki bazı mutasyonlar, MexXY-OprM sistemini kodlayan genlerin ekspresyonunda kalıcı artışa yol açabilir ve enzimatik mekanizmalarla birleştiğinde MİK değerlerini yükseltebilir (Alharbi vd., 2025; Li vd., 2024; Oliver vd., 2024). Ayrıca elongasyon faktörü G'yi kodlayan *fusA1* mutasyonları ile daha nadir ribozomal hedef değişiklikleri klinik aminoglikozit direncine katkıda bulunabilir. Dolayısıyla aminoglikozit direnci yalnızca AME-RMTaz-dışa atım üçlüsüne indirgenmemelidir (Oliver vd., 2024).

16S RMTazların AME'ler kadar yaygın olmamasını açıklayabilecek etkenlerden biri, bazı enzim-konak eşleşmelerindeki biyolojik maliyet deneyleridir. Bununla birlikte Vidučić vd. tarafından değerlendirilen altı klinik ve iki üretici kökenli metiltransferazın biyolojik maliyet deneyleri ağırlıklı olarak rekombinant *Escherichia coli* modelinde yürütülmüştür. Bu nedenle translasyon verimliliği ve büyüme üzerindeki etkiler enzim ve konak bağımlıdır; rekombinant model sonuçları *Pseudomonas aeruginosa* klinik izolatlarındaki biyolojik maliyeti doğrudan belirlemez (Vidučić vd., 2025).

Florokinolon Direnci

Florokinolonlar, GyrA/GyrB alt birimlerinden oluşan DNA giraz ve ParC/ParE alt birimlerinden oluşan topoizomeraz IV komplekslerini hedefleyerek DNA replikasyonunu bozar. *Pseudomonas aeruginosa*'da bazal dışa atım ve sınırlı geçirgenlik intrinsik düşük duyarlılığa katkıda bulunur; bu durum, duyarlı bir popülasyonun öldürücü ilaç etkisi altında geçici olarak canlı kalmasını tanımlayan tolerans kavramıyla karıştırılmamalıdır. Edinsel direnç genellikle hedef değişiklikleri ve artmış dışa atımın basamaklı biçimde birikmesiyle gelişir (Elbehiry vd., 2026).

Kinolon Direnç Belirleyici Bölge Mutasyonları

Direncin başlıca mekanizmalarından biri, *gyrA* ve *parC* genlerinin kinolon direnç belirleyici bölgelerindeki (QRDR) nokta mutasyonlarıdır. Klasik değişimler GyrA'da Thr83Ile ve ParC'de Ser87Leu substitüsyonlarıdır; ek substitüsyonlar MİK değerlerini kademeli olarak yükseltir (Elbehiry vd., 2026). Dhaka'da yürütülen bir çalışmada, florokinolon dirençli izolatların tamamında GyrA Thr83Ile değişimi saptanmış, izolatların %20'sinde buna ParC Ser87Leu eşlik etmiş ve her iki bölgede değişim taşıyan izolatlarda daha yüksek MİK değerleri gözlenmiştir (Arefin vd., 2025).

Pseudomonas aeruginosa'da GyrB'deki Ser467Phe ve Gln468His değişiklikleri ve *parE* genlerindeki değişimler de bildirilmekle birlikte, klinik katkıları *gyrA* ve *parC*'ye göre daha sınırlıdır (Elbehiry vd., 2026).

Plazmid Aracılı Kinolon Direnci ve Mobilize Edilebilir Determinantlar

QRDR mutasyonlarının yanı sıra plazmid aracılı kinolon direnci (PMQR) determinantları da bildirilmiştir. *qnr* aileleri, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA* ve *oqxAB* *Pseudomonas aeruginosa*'da *Enterobacterales*'e göre daha seyrek ve bildirilme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmektedir; gen varlığı fenotipik katkının gösterildiği anlamına gelmez. İntegratif konjugatif elementlerle ilişkilendirilen *crpP* geni de suşa bağlı ve çoğunlukla MİK değerlerinde sınırlı bir artışa katkıda bulunabilir. Bu determinantlar yerleşik kromozomal QRDR mutasyonlarıyla aynı kanıt düzeyinde sunulmamalıdır (Elbehiry vd., 2026).

gyrA ve *parC*, *P. aeruginosa*'nın temel kromozomal genleri olduğundan, yalnızca PCR ile saptanmaları florokinolon direncini göstermez. Moleküler bulgular, QRDR'deki özgül değişiklikler ve fenotipik duyarlılık sonuçları birlikte değerlendirilerek yorumlanmalıdır. Bu nedenle yalnızca gen saptanma oranlarını

bildiren çalışmalar ile dizilemeyle doğrulanmış dirençle ilişkili varyantları inceleyen çalışmaların sonuçları doğrudan karşılaştırılmamalıdır (Abdallah vd., 2025; Arefin vd., 2025).

Dışa Atım Pompalarının Katkısı

Florokinolon direncinde RND ailesi dışa atım pompaları QRDR mutasyonlarına paralel biçimde seçilebilir. MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN ve MexXY-OprM sistemleri florokinolonların hücre içi birikimini azaltır; klinik izolatlarda MexAB-OprM önemli bir katkı sağlar. MexAB-OprM aşırı ifadesi *mexR* ve *nalC*, MexCD-OprJ aşırı ifadesi ise *nfxB* gibi düzenleyici genlerdeki mutasyonlarla ortaya çıkabilir. Dışa atım, QRDR mutasyonlarının etkisini güçlendirerek MİK değerlerini yükseltir; ancak dışa atım inhibisyon deneyleri tek başına klinik direnç mekanizmasını kanıtlamaz (Elbehiry vd., 2026; Li vd., 2024; Oliver vd., 2024).

Polimiksin Direnci

Katyonik yapıdaki bu peptidler lipopolisakkaridin negatif yüklü lipid A bölgesine bağlanarak membran bütünlüğünü bozar. Polimiksinler (kolistin ve polimiksin B), yalnızca daha güvenli ve aktif β-laktam seçeneği kalmadığında, enfeksiyon bölgesi ve farmakokinetik özellikleri dikkate alınarak kurtarma tedavisi olarak değerlendirilebilir. Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında ön ilaç kolistimetat sodyumun idrar yollarında aktif kolistine dönüşmesi nedeniyle kolistin düşünülebilirken polimiksin B uygun değildir; üriner sistem dışındaki enfeksiyonlarda polimiksin kullanımı zorunluysa polimiksin B tercih edilir. Her iki ajan da rutin monoterapi veya tüm dirençli enfeksiyonlar için standart “son basamak” seçenek değildir (Tamma vd., 2026). Direncin en iyi tanımlanmış mekanizması lipid A'nın net negatif yükünü azaltan modifikasyonlardır (Damtie vd., 2025; Gutu vd., 2013).

Lipid A Modifikasyonu ve İki Bileşenli Sistemler

Pseudomonas aeruginosa'da en iyi tanımlanmış lipid A değişikliği, 4-amino-4-deoksi-L-arabinozun (L-Ara4N) eklenmesidir; bu değişiklik molekülün negatif yükünü ve polimiksin afinitesini azaltır. Fosfoetanolamin eklenmesi de belirli genetik ve çevresel bağlamlarda gösterilmiştir; ancak klinik dirençteki rolü L-Ara4N kadar yerleşik değildir. L-Ara4N sentezinden ve lipid A'ya eklenmesinden *arnBCADTEF* operonu sorumludur (Gutu vd., 2013; Schurek vd., 2009).

arnBCADTEF operonunun düzenlenmesinde PmrAB ve PhoPQ başta olmak üzere ParRS, CprRS ve ColRS gibi örtüşen iki bileşenli sistemlerin rol oynadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu sistemlerin katkısı çevresel uyaran, genetik arka plan ve eşlik eden mutasyonlara bağlıdır; sistemlerin etkinliği ve birbirlerinin işlev kaybını telafi etme kapasitesi izolatlar arasında değişebilir (Gutu vd., 2013; Schurek vd., 2009). Klinik izolatlarda *pmrAB* ve *phoPQ* değişiklikleri sık incelenmekte, ParRS değişiklikleri ise *arn* ekspresyonunun yanı sıra birden fazla ilaç sınıfını etkileyen düzenleyici etkiler doğurabilmektedir (Oliver vd., 2024). Bu genlerdeki değişikliklerin duyarlı izolatlarda da bulunabilmesi nedeniyle, dizi varyantı tek başına polimiksin direnç fenotipini öngörmez (Abebe vd., 2026). Başlıca iki bileşenli sistemler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Polimiksin direncini düzenleyen iki bileşenli sistemler ve klinik önemleri

Sistem	Uyaran veya genetik bağlam	Polimiksin direncine düzenleyici katkı	Klinik/mekanistik önem
PmrAB	Düşük Mg^{2+} ve bazı katyonik peptidler; *pmrB* varyantları	*arn* ekspresyonunun aktivasyonuna katkı	Klinik izolatlarda sık incelenir; varyant tek başına yeterli değildir

Sistem	Uyaran veya genetik bağlam	Polimiksin direncine düzenleyici katkı	Klinik/mekanistik önem
PhoPQ	Düşük Mg^{2+}; *phoQ* işlev kaybı veya düzenleyici değişiklik	*arn* ekspresyonunun aktivasyonuna katkı; genetik arka plana bağlı	PmrAB ile örtüşebilir; genetik arka plan önemlidir
ParRS	Subinhibitör polimiksinler ve bazı katyonik peptidler	*arn* aktivasyonu ve diğer düzenleyici etkiler	*arn* ve çoklu ilaç direnci ağlarını etkileyebilir
CprRS	Belirli katyonik antimikrobiyal peptidler	Genetik arka plana bağlı; katkı yalnızca L-Ara4N ile açıklanamaz	Daha sınırlı; özellikle belirli mutant arka planlarda
ColRS	Özgül çevresel tetikleyici kesin değildir; *phoQ* mutant arka planı	*phoQ* mutantlarında katkı; L-Ara4N modifikasyonundan bağımsız bileşenler	Yardımcı sistem; bağımsız klinik rolüne ilişkin kanıtlar sınırlıdır

Not. *arn* = *arnBCADTEF* operonu. İki bileşenli sistemlerin etkisi çevresel ve genetik bağlama bağlıdır; ColRS ve CprRS katkıları yalnızca *arn* aktivasyonu veya L-Ara4N modifikasyonuna indirgenemez. Kaynaklar: Gutu vd. (2013); Oliver vd. (2024); Schurek vd. (2009).

mcr Genleri ve Polimiksin Direncinin Epidemiyolojisi

Enterobacterales üyelerinde yaygın olan *mcr* genleri *Pseudomonas aeruginosa*'da nadir ve heterojen biçimde bildirilmiştir. PCR pozitifliği tek başına genin plazmid üzerinde bulunduğunu, aktarılabildiğini veya fonksiyonel direnç oluşturduğunu göstermez; mümkün olduğunda genomik yerleşim, aktarım ve fenotipik doğrulama gereklidir (Alharbi vd., 2025). Kırk çalışmayı kapsayan sistematik derlemede çalışmaların %37,5'inde *mcr-1* ve %25'inde *arn* operonu raporlanmıştır; bu değerler ilgili belirteci bildiren çalışmaların oranını yansıtır; izolat prevalansını veya mekanizmaların göreli katkısını ölçmez (Abebe vd., 2026). Türkiye'den bildirilen OXA-48 ve NDM-1 üreten kolistin dirençli ST235 serisi yalnızca 11 olgudan oluşmaktadır; bu birliktelik söz konusu olgu serisiyle sınırlıdır ve ST235'in değişmez bir özelliğini

ya da ülke genelindeki prevalansı tanımlamaz (Vatansever vd., 2020).

Küresel derlemelerde polimiksin direnci genel olarak düşük oranlarda bildirilse de sonuçlar bölge, hasta grubu ve kullanılan duyarlılık yöntemine göre önemli heterojenlik gösterir; bu nedenle %5'in altındaki özet değer evrensel bir prevalans olarak kabul edilmemelidir (Abebe vd., 2026; Oliver vd., 2024). Atina'daki tek merkezli seride kolistin karbapenemaz üreten izolatlara karşı en yüksek in vitro aktiviteyi korumuştur; ancak bu yerel bulgu, daha güvenli aktif β-laktamların bulunduğu durumlarda polimiksinlerin öncelikli tedavi olduğu anlamına gelmez (Koumaki vd., 2025; Tamma vd., 2026).

Dışa atım ile ilişkili sistemler seçilmiş genetik arka planlarda kolistin toleransına veya MİK değişikliğine katkıda bulunabilir; ancak klinik polimiksin direncindeki bağımsız nedensel rolleri lipid A modifikasyonu kadar iyi gösterilmiş değildir. MexAB-OprM için bildirilen gen-fenotip ilişkileri doğrudan ve genel bir polimiksin dışa atım mekanizması olarak yorumlanmamalıdır. Antimikrobiyal peptid direnciyle paylaşılan düzenleyici yolaklar, klinik dışı seçilim baskılarının da fenotipi etkileyebileceğini düşündürmektedir (Damtie vd., 2025).

Mobil Genetik Elementler ve Direnç Genlerinin Yayılımı

Önceki alt başlıklarda ele alınan yatay yolla kazanılmış direnç genlerinin taşınması ve yayılımında farklı mobil genetik elementler rol oynar. Bu bölümde, söz konusu genetik platformlar ile direnç determinantlarının klonal yayılımı ele alınmaktadır.

Genomik Plastisite ve Yatay Gen Transferi

Pseudomonas aeruginosa genomu, korunmuş bir çekirdek bölüm ile değişken aksesuar genomdan oluşur. Aksesuar genom; genomik adalar, integratif konjugatif elementler, plazmidler,

transpozonlar, insersiyon dizileri ve bakteriyofajlarla ilişkili bölgeleri kapsar. Bu genomik plastisite konjugasyon ve transdüksiyon başta olmak üzere farklı yatay gen transferi yollarıyla virülans ve direnç determinantlarının edinilmesini kolaylaştırır; bakteriyofajlarla ilişkili bölgeler bu çeşitliliğin bileşenlerinden yalnızca birini oluşturur (Meletis & Karastergiou, 2025; Partridge vd., 2018).

Popülasyon genetiği çalışmaları, *Pseudomonas aeruginosa*'nın geniş genetik çeşitlilik ve rekombinasyon gösteren bir arka plan üzerinde, az sayıda başarılı epidemik soyun küresel olarak genişleyebildiği non-klonal epidemik bir popülasyon yapısına sahip olduğunu göstermiştir (Meletis & Karastergiou, 2025). Bu model, türün sınırlı sayıda klondan oluştuğu anlamına gelmez; direnç determinantlarının ST235, ST111 veya ST175 gibi belirli yüksek riskli soylarla sık ilişkilendirilmesini bu yapı açıklar.

İntegronlar, Transpozonlar ve Plazmidler

İntegronlar kendi başlarına hücreler arasında hareket eden elementler değil, integraz, rekombinasyon bölgesi ve gen kasetlerinin ifadesini sağlayan bir promotordan oluşan gen yakalama ve ifade platformlarıdır. Yatay yayılımları, transpozonlar, insersiyon dizileri, plazmidler veya ICE'lerle fiziksel birliktelikleri sayesinde gerçekleşir (Partridge vd., 2018). *Pseudomonas aeruginosa*'da sınıf 1 integronlar baskın olup sınıf 2 integronlar daha seyrek bildirilmiştir. Tek bir integronun kaset dizisinde β-laktamaz, aminoglikozit modifiye edici enzim veya kloramfenikol direnç genleri birlikte bulunabilir; sülfonamid direnci sağlayan *sul1* ise tipik olarak sınıf 1 integronun 3′ korunmuş bölgesinde yer alır. Bu genetik birliktelik, tek bir seçilim baskısının çoklu direnci birlikte sürdürmesine katkı sağlayabilir (Partridge vd., 2018).

Karbapenemaz genleri açısından bu platformlar özellikle önemlidir. VIM ve IMP tipi MBL genleri sıklıkla sınıf 1 integron gen

kasetlerinde konumlanırken, *blaKPC* genleri çoğunlukla Tn4401 ailesi transpozonlarla ilişkilidir (Flores-Vega vd., 2025; Partridge vd., 2018). Sınıf 1 integron içinde ve plazmid üzerinde konumlanan OXA türevleri de bildirilmiştir; ancak enzim ailesi, varyant ve genetik bağlam açıkça belirtilmelidir. PAPI-1 ve PAPI-2 ise başlıca virülansla ilişkili patojenite adalarıdır; doğrudan temel antimikrobiyal direnç platformları değil, *Pseudomonas aeruginosa* genomik plastisitesinin örnekleridir (Meletis & Karastergiou, 2025).

Uluslararası Yüksek Riskli Klonlar

MDR ve XDR fenotip gösteren belirli sekans tipleri, küresel dağılımları ve direnç determinantlarını sürdürme kapasiteleri nedeniyle yüksek riskli klonlar olarak tanımlanmıştır. ST111, ST175, ST233, ST235 ve ST244 bu grubun sık bildirilen üyelerindendir (Flores-Vega vd., 2025). Bununla birlikte klon-enzim ilişkileri zamana ve coğrafyaya bağlıdır; bir bölgede ST111 ile *blaVIM-2* veya ST235 ile *blaKPC-2* birlikteliğinin gösterilmesi bu determinantların ilgili sekans tipinin değişmez özellikleri olduğu anlamına gelmez. Bu klonlardan dördüne ait temsili klon-determinant ilişkileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Literatürde bildirilen temsili klon-direnç determinantı ilişkileri

Sekans tipi	Bildirilen örnek β-laktamazlar	Genetik platform	Bildirilen bölgeler
ST111[a]	VIM-2	Sınıf 1 integron (In59)	Avrupa, Kolombiya
ST175[ab]	VIM, IMP, OXA türevleri	Sınıf 1 integron, plazmid	İspanya, Batı Avrupa
ST233[a]	VIM	İntegron, ICE	Meksika, Afrika
ST235[a]	KPC-2, VIM, GES	Tn4401 transpozonu, integron	Küresel
ST207[c]	VIM-92	pPJK40 plazmidi; Tn1403 içindeki sınıf 1 integron	Çin

Not. ICE = integratif konjugatif element. Klon-determinant ilişkileri zamana ve coğrafyaya bağlı temsilî bildirimlerdir; sekans tiplerinin değişmez özelliklerini tanımlamaz. İlk dört satır uluslararası yüksek riskli klonlara ait örnekleri gösterir. ST207–VIM-92 birlikteliği Kuzey Çin'deki yerel bildirimi temsil eder; ST207'nin uluslararası yüksek riskli klon olarak sınıflandırıldığını göstermez. Satır kaynakları: [a] Flores-Vega vd. (2025); [b] Sastre-Femenia vd. (2023); [c] Zhao vd. (2025).

Ulusal ölçekli genomik sürveyans çalışmaları, bu klonların yerel epidemiyolojideki ağırlığını ortaya koymuştur. İspanya'da 2017 ve 2022 yıllarında, beş yıl arayla gerçekleştirilen iki ulusal sürveyansı karşılaştıran çok merkezli bir analizde, duyarlılık profilleri, genomik epidemiyoloji ve direnç mekanizmaları birlikte değerlendirilmiş ve XDR fenotipin belirli uluslararası soylarda yoğunlaştığı gösterilmiştir (Sastre-Femenia vd., 2023). Avrupa ölçeğinde ESGARS-ESCMID/ISARPAE girişimi kapsamında hazırlanan güncellemede de, XDR ve DTR fenotiplerin küresel yayılımının büyük ölçüde epidemik soyların genişlemesine bağlı olduğu vurgulanmıştır (Oliver vd., 2024).

Yüksek riskli klonların başarısının yalnızca direnç geni sayısıyla açıklanamayacağı da gösterilmiştir. Karşılaştırmalı bir genomik analizde, yüksek riskli ve sporadik klonların benzer sayıda direnç geni taşıdığı; ancak yüksek riskli klonlarda aminoglikozit, fenikol, trimetoprim, sülfonamid ve tetrasiklin sınıflarında gen zenginleşmesi bulunduğu saptanmıştır. Genlerin genomik konumları bu çalışmada haritalanmamış olmakla birlikte, zenginleşen determinantların bir bölümü literatürde integron, plazmid veya ICE ile ilişkilidir. Bu bulgular, mobiliteyle ilişkili bir direnç geni havuzunun (rezistom) klonal başarıya katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (de Sales vd., 2025).

Sonuç ve Klinik-Laboratuvar Çıkarımları

Bu bölümde ele alınan edinsel direnç mekanizmaları, *Pseudomonas aeruginosa*'nın antimikrobiyal baskı altında gösterdiği

uyum kapasitesinin genişliğini ortaya koymaktadır. Elde edilen tablo, tanı laboratuvarı ve klinik uygulama açısından dört temel çıkarım sunmaktadır.

Birincisi, fenotip ile genotip arasında bire bir karşılık aramak yanıltıcıdır. Aynı MİK değeri karbapenemaz üretiminden veya OprD kaybı ile dışa atım artışının birleşiminden kaynaklanabilir ve bu mekanizmaların tedaviye etkileri farklıdır (Oliver vd., 2024; Yang vd., 2025). Benzer biçimde, bir direnç geninin PCR ile saptanması genin ifade edildiğini, ilgili varyantın işlevsel olduğunu veya fenotipik direncin bulunduğunu tek başına göstermez. Karbapenemaz geni saptanması da tercih edilen ajanlar için fenotipik duyarlılık testinin gerekliliğini ortadan kaldırmaz (Abdallah vd., 2025; Tamma vd., 2026).

İkincisi, karbapenem dirençli izolatlarda karbapenemaz varlığı ve tipinin belirlenmesi yeni BL/BLİ kombinasyonlarının seçiminde belirleyicidir. MBL üreticilerinde avibaktam ve relebaktam içeren kombinasyonlar tek başına etkisizdir; sefiderokol tercih edilen seçenektir ve seftazidim-avibaktam + aztreonam yalnızca sefiderokol direncinin başka aktif β-laktam seçeneği bırakmadığı durumlarda düşünülmelidir (Tamma vd., 2026). Karbapenemaz epidemiyolojisi hızla değişebildiğinden yerel sürveyans verileri düzenli güncellenmelidir (Ahmadi vd., 2025; Ramatla vd., 2025).

Üçüncüsü, tedavi sırasında direnç gelişebildiğinden uzamış tedavi alan, klinik yanıtı yetersiz olan veya yeniden kültür pozitifliği gelişen hastalardan elde edilen ardışık izolatlarda duyarlılık testi tekrarlanmalıdır (Dorazio vd., 2026; Shah vd., 2025; Tamma vd., 2026). Kullanılan MİK yorum standardı ve sürümü açıkça belirtilmeli; örneğin CLSI M100 Ed36 ile EUCAST v16.1 sınırları aynı analiz içinde karıştırılmamalıdır (CLSI, 2026; EUCAST, 2026). Karbapenemaz panelinin negatif olması OprD kaybı, dışa atım artışı, PDC hiperüretimi veya panel dışı nadir enzimleri dışlamaz. Kolistin

duyarlılığı referans sıvı mikrodilüsyonla değerlendirilmelidir (EUCAST, 2016); gradiyent testlerinin güvenilir olmaması ve heterodirenç/atlanan kuyucuk fenotipleri sonuç yorumunda dikkate alınmalıdır (Schurek vd., 2009).

Dördüncüsü, direnç determinantlarının mobil genetik elementler üzerinde ve yüksek riskli klonlar içinde kümelenmesi, enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal kullanım yönetimi programlarının eşgüdüm içinde yürütülmesinin önemini göstermektedir (Flores-Vega vd., 2025; Sastre-Femenia vd., 2023). Moleküler epidemiyolojik izlem, tekil hasta düzeyinde tedavi kararlarının yanı sıra kurumsal düzeyde yayılımın sınırlandırılması açısından da önem taşımaktadır.

Pseudomonas aeruginosa'daki edinsel direnç fenotiplerinin çoğu, kromozomal mutasyonların, yatay yolla kazanılan determinantların ve bunların ifadesini düzenleyen ağların etkileşimiyle açıklanır; belirli ajanlara karşı dirende tek bir gen veya mutasyon da belirleyici olabilir. Üçüncü bölümde ele alınacak adaptif direnç mekanizmaları, bu kalıtsal değişikliklerden farklı olarak geçici ve çevreye bağlı fenotipleri açıklayacaktır.

Kaynakça

Abdallah, A. S. I., Mohamed, O., Merghani, M. M., & Abdalla Ali, M. (2025). Molecular genetic portrait of virulence and ciprofloxacin resistance genes in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates from Khartoum, Sudan. *PLOS ONE, 20*(10), e0335269. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335269

Abebe, T. A., Awandare, G. A., Edwards, A. M., & Isawumi, A. (2026). Molecular mechanisms and genetic epidemiology of colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis. *Discover Bacteria, 3*(1), 5. https://doi.org/10.1007/s44351-026-00044-y

Ahmadi, M. H., Fagheei Aghmiyuni, Z., & Bakhti, S. (2025). Worldwide threatening prevalence of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Epidemiology and Infection, 153*, e114. https://doi.org/10.1017/S0950268825100332

Alharbi, M. S., Moursi, S. A., Alshammari, A., Aboras, R., Rakha, E., Hossain, A., Alshubrumi, S., Alnazha, K., Syed Khaja, A. S., & Saleem, M. (2025). Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: Pathogenesis, resistance mechanisms, and novel therapeutic strategies. *Virulence, 16*(1), 2580160. https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2580160

Arca-Suárez, J., Lasarte-Monterrubio, C., Rodiño-Janeiro, B. K., Cabot, G., Vázquez-Ucha, J. C., Rodríguez-Iglesias, M., Galán-Sánchez, F., Beceiro, A., González-Bello, C., Oliver, A., & Bou, G. (2021). Molecular mechanisms driving the in vivo development of OXA-10-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam during treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 76*(1), 91-100. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa396

Arefin, M. S., Mitu, M. J., Mitu, S. Y., Nurjahan, A., Mobin, M., Nahar, S., Anjum, H., & Rahman, M. H. (2025). Mutational alterations in the QRDR regions associated with fluoroquinolone resistance in Pseudomonas aeruginosa of clinical origin from Savar, Dhaka. *PLOS ONE, 20*(2), e0302352. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302352

Cabot, G., Kim, K., Mark, B. L., Oliver, A., & Khajehpour, M. (2023). Biochemical insights into imipenem collateral susceptibility driven by *ampC* mutations conferring ceftolozane/tazobactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 67*(2), e01409-22. https://doi.org/10.1128/aac.01409-22

Cabot, G., Ocampo-Sosa, A. A., Domínguez, M. A., Gago, J. F., Juan, C., Tubau, F., Rodríguez, C., Moyà, B., Peña, C., Martínez-Martínez, L., & Oliver, A. (2012). Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56*(12), 6349-6357. https://doi.org/10.1128/AAC.01388-12

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2026). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (36th ed., CLSI supplement M100).

Damtie, M. A., Vijay, A. K., & Willcox, M. D. P. (2025). Detection of genes associated with polymyxin and antimicrobial peptide resistance in isolates of Pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(21), 10499. https://doi.org/10.3390/ijms262110499

de Sales, R. O., Leaden, L., Martins, D. S., Koga, P., Toniolo, A. R., Gatti de Menezes, F., Mori, M. A., Martino, M. D. V., & Severino, P. (2025). Genetic and virulence factors behind the success of high-risk *Pseudomonas aeruginosa* clones: Insights from comparative genomics and an experimental infection model. *Frontiers in Microbiology, 16*, 1674635. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1674635

Dorazio, A. J., Kline, E. G., Squires, K. M., Shah, S., Van Tyne, D., Wu, J. Y., Pogue, J. M., & Shields, R. K. (2026). Ceftazidime-avibactam resistance evolution in Pseudomonas aeruginosa and implications for cross-resistance to other novel β-lactams. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 70*(5), e0191025. https://doi.org/10.1128/aac.01910-25

Elbehiry, A., Marzouk, E., & Abalkhail, A. (2026). Fluoroquinolone resistance in ESKAPE pathogens: Evolutionary pathways, One Health transmission, and clinical surveillance.

Frontiers in Microbiology, 16, 1719066. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1719066

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (2016). *Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group*. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (2026). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 16.1*. https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/breakpoints/v_16.1_Breakpoint_Tables.pdf

Flores-Vega, V. R., Partida-Sanchez, S., Ares, M. A., Ortiz-Navarrete, V., & Rosales-Reyes, R. (2025). High-risk Pseudomonas aeruginosa clones harboring β-lactamases: 2024 update. *Heliyon, 11*(1), e41540. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41540

González-Pinto, L., Gomis-Font, M. A., Lence, E., Outeda-García, M., Blanco-Martín, T., Rodríguez-Pallares, S., Sánchez-Peña, L., Alonso-García, I., Vázquez-Ucha, J. C., Beceiro, A., Bou, G., González-Bello, C., Oliver, A., & Arca-Suárez, J. (2025). Functional and structural analyses of amino acid sequence variation in PDC β-lactamase reveal different mechanistic pathways toward cefiderocol resistance in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 69*(7), e0029225. https://doi.org/10.1128/aac.00292-25

Gutu, A. D., Sgambati, N., Strasbourger, P., Brannon, M. K., Jacobs, M. A., Haugen, E., Kaul, R. K., Johansen, H. K., Høiby, N., & Moskowitz, S. M. (2013). Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa phoQ* mutants is dependent on additional two-

component regulatory systems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57*(5), 2204-2215. https://doi.org/10.1128/AAC.02353-12

Hareza, D. A., Cosgrove, S. E., Bonomo, R. A., Dzintars, K., Karaba, S. M., Hawes, A. M., Tekle, T., Simner, P. J., & Tamma, P. D. (2024). Clinical outcomes and emergence of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 68*(10), e00907-24. https://doi.org/10.1128/aac.00907-24

Kadri, S. S., Adjemian, J., Lai, Y. L., Spaulding, A. B., Ricotta, E., Prevots, D. R., Palmore, T. N., Rhee, C., Klompas, M., Dekker, J. P., Powers, J. H., III, Suffredini, A. F., Hooper, D. C., Fridkin, S., Danner, R. L., & NIH Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative. (2018). Difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: Retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clinical Infectious Diseases, 67*(12), 1803-1814. https://doi.org/10.1093/cid/ciy378

Koumaki, V., Voudanta, E., Michelaki, A., Orfanidou, M., Vagiakou, E., Vrioni, G., & Tsakris, A. (2025). Epidemiological trends of carbapenemase-producing Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care hospital in Athens, Greece, during 2020-2023. *Antibiotics, 14*(9), 898. https://doi.org/10.3390/antibiotics14090898

Li, H., Oliver, A., Shields, R. K., Kamat, S., Stone, G., & Estabrook, M. (2024). Molecular characterization of clinically isolated Pseudomonas aeruginosa with varying resistance to ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam collected as a part of the ATLAS global surveillance program from 2020 to 2021. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 68*(10), e0067024. https://doi.org/10.1128/aac.00670-24

Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection, 18*(3), 268-281. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Meletis, G., & Karastergiou, E. (2025). Resistance mechanisms and therapeutic strategies for Pseudomonas aeruginosa infections. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 12, 20499361251388382. https://doi.org/10.1177/20499361251388382

Oliver, A., Rojo-Molinero, E., Arca-Suárez, J., Beşli, Y., Bogaerts, P., Cantón, R., Cimen, C., Croughs, P. D., Denis, O., Giske, C. G., Graells, T., Huang, T.-D.D., Iorga, B. I., Karatuna, O., Kocsis, B., Kronenberg, A., López-Causapé, C., Malhotra-Kumar, S., Martínez-Martínez, L., … Jeannot, K. (2024). Pseudomonas aeruginosa antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: Update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. *Clinical Microbiology and Infection, 30*(4), 469-480. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.12.026

Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews, 31*(4), e00088-17. https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17

Rahman, M., Prasad, K. N., Pathak, A., Pati, B. K., Singh, A., Ovejero, C. M., Ahmad, S., & Gonzalez-Zorn, B. (2015). RmtC and RmtF 16S rRNA methyltransferase in NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Emerging Infectious Diseases, 21*(11), 2059–2062. https://doi.org/10.3201/eid2111.150271

Ramatla, T., Nkhebenyane, J., Lekota, K. E., Thekisoe, O., Monyama, M., Achilonu, C. C., & Khasapane, G. (2025). Global prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* reported from 2014 to 2024: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology, 16*, 1599070. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1599070

Sastre-Femenia, M. À., Fernández-Muñoz, A., Gomis-Font, M. A., Taltavull, B., López-Causapé, C., Arca-Suárez, J., Martínez-Martínez, L., Cantón, R., Larrosa, N., Oteo-Iglesias, J., Zamorano, L., & Oliver, A. (2023). *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility profiles, genomic epidemiology and resistance mechanisms: A nation-wide five-year time lapse analysis. *The Lancet Regional Health - Europe, 34*, 100736. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100736

Schurek, K. N., Sampaio, J. L. M., Kiffer, C. R. V., Sinto, S., Mendes, C. M. F., & Hancock, R. E. W. (2009). Involvement of *pmrAB* and *phoPQ* in polymyxin B adaptation and inducible resistance in non-cystic fibrosis clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53*(10), 4345-4351. https://doi.org/10.1128/AAC.01267-08

Shah, S., Kline, E. G., Haidar, G., Squires, K. M., Pogue, J. M., McCreary, E. K., Ludwig, J., Clarke, L. G., Stellfox, M., Van Tyne, D., & Shields, R. K. (2025). Rates of resistance to ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam among patients treated for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia or pneumonia. *Clinical Infectious Diseases, 80*(1), 24-28. https://doi.org/10.1093/cid/ciae332

Shields, R. K., Abbo, L. M., Ackley, R., Aitken, S. L., Albrecht, B., Babiker, A., Burgoon, R., Cifuentes, R., Claeys, K. C., Curry, B. N., DeSear, K. E., Gallagher, J. C., Golnabi, E. Y., Gross, A. E., Hand, J., Heil, E. L., Hornback, K. M., Kaye, K. S., Khuu, T.-

V., … Pogue, J. M. (2025). Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): A multicentre, retrospective, observational study. *The Lancet Infectious Diseases, 25*(5), 574–584. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00648-0

Tamma, P. D., Bonomo, R. A., Heil, E. L., Justo, J. A., Satlin, M. J., & Mathers, A. J. (2026). Infectious Diseases Society of America 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*, ciag481. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/cid/ciag481

Vatansever, C., Menekşe, Ş., Doğan, Ö., Güçer, L. S., Özer, B., Ergönül, Ö., & Can, F. (2020). Co-existence of OXA-48 and NDM-1 in colistin resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST235. *Emerging Microbes & Infections, 9*(1), 152-154. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1713025

Vidučić, D., Obranić, S., Matovina, M., Babić, F., & Maravić-Vlahoviček, G. (2025). Biological cost of aminoglycoside resistance Arm/Kam 16S rRNA methyltransferases from natural antibiotic producers and clinical pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 69*(9), e0074225. https://doi.org/10.1128/aac.00742-25

Vuillemin, X., Da Silva, M., Bour, M., Landon, C., Plésiat, P., & Jeannot, K. (2023). Cefiderocol activity is compromised by acquired extended-spectrum oxacillinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents, 62*(3), 106917. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106917

Yamane, K., Doi, Y., Yokoyama, K., Yagi, T., Kurokawa, H., Shibata, N., Shibayama, K., Kato, H., & Arakawa, Y. (2004). Genetic environments of the *rmtA* gene in *Pseudomonas aeruginosa* clinical

isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48*(6), 2069-2074. https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.2069-2074.2004

Yang, Y., Li, X., Sun, L., Wang, X.-K., Zhang, Y.-W., Pang, J., Li, G.-Q., Hu, X.-X., Nie, T.-Y., Yang, X.-Y., Liu, J.-H., Brandis, G., You, X.-F., & Li, C.-R. (2025). High level non-carbapenemase carbapenem resistance by overlaying mutations of *mexR, oprD*, and *ftsI* in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Spectrum, 13*(1), e0139824. https://doi.org/10.1128/spectrum.01398-24

Yokoyama, K., Doi, Y., Yamane, K., Kurokawa, H., Shibata, N., Shibayama, K., Yagi, T., Kato, H., & Arakawa, Y. (2003). Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet, 362*(9399), 1888-1893. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14959-8

Zhao, L., Pu, J., Liu, Y., Cai, H., Han, M., Yu, Y., & Tang, J. (2025). High prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and identification of a novel VIM-type metallo-β-lactamase, VIM-92, in clinical isolates from northern China. *Frontiers in Microbiology, 16*, 1543509. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1543509

BÖLÜM 3

PSEUDOMONAS AERUGINOSA'DA ADAPTİF ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

OĞUZ ALP GÜRBÜZ[1]

Giriş

Pseudomonas aeruginosa, çevresel koşullardaki değişikliklere hızlı ve çok yönlü uyum sağlayabilmesi, geniş metabolik kapasitesi, genomik plastisitesi ve çok sayıda düzenleyici sistemin birlikte çalışması sayesinde hem çevresel habitatlarda hem de insan konağında başarılı bir şekilde yaşamını sürdürebilen Gram-negatif bir fırsatçı patojendir. Bu özellikler, bakterinin farklı mikroçevrelere uyum sağlayarak kolonizasyonunu sürdürmesinin yanı sıra, akut ve kronik enfeksiyon fenotipleri arasında geçiş yapabilmesini de mümkün kılmaktadır. P. aeruginosa özellikle yoğun bakım hastaları, immün sistemi baskılanmış bireyler, kistik fibrozis ve bronşektazi gibi yapısal akciğer hastalıkları bulunan kişiler ile kronik yara ve tıbbi cihaz ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakterinin intrinsik antimikrobiyal direnç özellikleri, yüksek düzeyde adaptasyon kapasitesi ve tedavi sırasında direnç geliştirebilmesi, bu enfeksiyonların yönetimini güçleştiren temel faktörlerdendir. P. aeruginosa patogenezinin yalnızca klasik direnç genleri veya

[1] Uzman Doktor, Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, ORCID: [0000-0003-1709-2733]

mutasyonlar üzerinden değil, çevresel uyaranlara bağlı fenotipik adaptasyon, biyofilm oluşumu, quorum sensing, metabolik yeniden programlanma ve konak içi evrim perspektifinden birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (Letizia et al., 2025).

Adaptif antimikrobiyal direnç veya daha doğru bir ifadeyle adaptif antimikrobiyal tolerans, bakterinin çevresel veya tedaviye bağlı stresler altında geçici olarak, direnç mutasyonları edinmeden antimikrobiyal ajanlara karşı hayatta kalabilmesini ifade eder. Bu süreç çoğu zaman geri dönüşümlüdür ve antibiyotik baskısının veya çevresel stresin ortadan kalkmasıyla bakterinin başlangıçtaki duyarlılık fenotipine dönmesi mümkündür. Bu nedenle adaptif toleransın klasik kazanılmış dirençten ayrılması önemlidir. Genetik direnç çoğunlukla MIC değerlerinde kalıcı değişikliklere yol açarken, tolerans bakterinin öldürücü antibiyotik maruziyetinden daha uzun süre canlı kalabilmesini ifade eder (Ciofu et al., 2022; Elbehiry & Marzouk, 2026).

Bu ayrım yalnızca terminolojik değildir; klinik açıdan önemli sonuçları bulunmaktadır. Rutin antibiyotik duyarlılık testleri çoğunlukla standartlaştırılmış planktonik büyüme koşullarında gerçekleştirilir. Oysa enfeksiyon odağındaki *P. aeruginosa* hücreleri çoğu zaman biyofilm içerisinde, oksijen ve besin maddelerinin heterojen dağıldığı mikroçevrelerde ve konak immün yanıtının oluşturduğu çeşitli stresler altında yaşamaktadır. Dolayısıyla laboratuvar ortamında duyarlı olarak tanımlanan bir suşun enfeksiyon bölgesinde tamamen aynı fenotipik özellikleri göstermesi beklenmemelidir (Letizia et al., 2025; Ciofu et al., 2022).

P. aeruginosa'nın adaptif başarısında biyofilm oluşumu merkezi bir konuma sahiptir. Biyofilm yaşam biçimi; hücrelerin yüzeye veya birbirlerine tutunması, ekstraselüler polimerik maddelerden oluşan bir matriks içerisinde organize olması, metabolik heterojenliğin gelişmesi ve belirli hücre alt popülasyonlarının antibiyotik baskısından korunması ile karakterizedir. Biyofilmler bu nedenle yalnızca bakterilerin fiziksel

olarak bir arada bulunduğu yapılar değil, farklı fizyolojik durumdaki hücrelerin ve mikroskobik çevresel farklılıkların bir arada bulunduğu dinamik mikrobiyal ekosistemlerdir (Ciofu et al., 2022).

Bu bölümde *P. aeruginosa*'da adaptif antimikrobiyal direncin temel mekanizmaları; biyofilm oluşumu ve antibiyotik toleransı, quorum sensing ve hücreler arası iletişim, çevresel koşullara bağlı direnç değişiklikleri, kronik enfeksiyon sırasında bakteriyel adaptasyon ve adaptif direnç mekanizmalarının tedavi başarısına etkisi başlıkları altında incelenecektir.

Biyofilm ve Antibiyotik Toleransı

Biyofilm yaşam biçiminin temel özellikleri

P. aeruginosa'nın çevresel değişikliklere uyum sağlama kapasitesinin en önemli göstergelerinden biri planktonik yaşamdan yüzeye bağlı ve topluluk halinde sürdürülen biyofilm yaşamına geçebilmesidir. Biyofilm, mikroorganizmaların bir yüzeye veya birbirlerine tutunması ve ekstraselüler polimerik maddelerden oluşan bir matriks içerisinde organize olması ile ortaya çıkan, metabolik ve fizyolojik açıdan heterojen bir mikrobiyal topluluk olarak tanımlanabilir. Biyofilm oluşumu genellikle birbirini izleyen ancak kesin sınırlarla ayrılmayan birkaç aşamada değerlendirilir. İlk aşamada planktonik bakteriler uygun bir yüzeye yaklaşır ve yüzey ile zayıf fizikokimyasal etkileşimler kurar. Bunu daha stabil adezyon, mikrokoloni oluşumu, ekstraselüler matriks üretimi ve biyofilmin olgunlaşması izler. Olgun biyofilmin belirli bölgelerinde hücre yoğunluğu artarken, farklı bölgelerde oksijen, besin maddeleri ve metabolitlerin konsantrasyonları birbirinden ayrılır. Son aşamada biyofilm içerisindeki hücrelerin bir bölümü biyofilmden ayrılarak yeniden planktonik yaşam biçimine geçer ve yeni kolonizasyon alanlarına ulaşabilir. Bu dinamik yaşam döngüsü, *P. aeruginosa*'nın enfeksiyon sırasında farklı fenotipler arasında geçiş yapabilmesini sağlar. Dolayısıyla biyofilm oluşumu bakterinin tek bir sabit fenotip

kazanmasından ziyade, çevresel koşullara bağlı olarak yaşam biçimini yeniden düzenleyebilmesi olarak değerlendirilmelidir (Elbehiry & Marzouk, 2026).

Biyofilm yaşamının klinik açıdan en önemli sonucu antimikrobiyal tedaviye karşı gelişen yüksek toleranstır. Biyofilm içerisinde bulunan bakterilerin planktonik hücrelere göre antibiyotiklerden daha az etkilenmesi uzun süredir bilinmektedir. Bununla birlikte biyofilmlerdeki antimikrobiyal başarısızlığı yalnızca "antibiyotiğin biyofilme girememesi" şeklinde açıklamak günümüzde yetersiz kabul edilmektedir. Antibiyotik penetrasyonu, matriks ile ilaç etkileşimleri, metabolik heterojenite, yavaş büyüme, stres yanıtları, persister hücreler ve değişmiş gen ekspresyonu birlikte değerlendirilmelidir (Ciofu et al., 2022).

Biyofilm matriksi ve ekstraselüler polimerik maddeler

P. aeruginosa biyofilminin yapısal bütünlüğünde ekstraselüler polimerik maddeler (extracellular polymeric substances, EPS) kritik rol oynar. Bu matriks içerisinde başlıca eksopolisakkaritler, ekstraselüler DNA, proteinler, lipitler ve çeşitli küçük moleküller bulunmaktadır. *P. aeruginosa* açısından Pel, Psl ve alginat biyofilm matriksinin en iyi karakterize edilmiş bileşenleri arasındadır.

Psl, özellikle biyofilmin erken gelişim aşamalarında yüzeye tutunma ve hücre-hücre etkileşimlerinde önem taşırken, Pel daha çok hücreler arası bağlantıların ve biyofilm mimarisinin sürdürülmesine katkıda bulunur. Alginat ise özellikle kronik akciğer enfeksiyonlarında mukoid fenotipin oluşumuyla ilişkilidir. Kistik fibrozis hastalarında uzun süreli kolonizasyon sırasında alginat üretiminin artması, bakterinin mukus içerisinde daha belirgin bir biyofilm benzeri organizasyon oluşturmasına katkıda bulunur (Letizia et al., 2025).

Ekstraselüler DNA (eDNA) biyofilm matriksinin temel bileşenlerinden biri olup hücreler arasındaki etkileşimlerin ve

yapısal bütünlüğün güçlendirilmesine katkı sağlar. Bunun yanı sıra, matriksin viskoelastik özelliklerinin belirlenmesinde ve bazı antimikrobiyal ajanların biyofilm içerisindeki etkinliğinin değişmesinde rol oynayabilir. Bu özellikleri nedeniyle biyofilm matriksi, yalnızca bakteriyel hücreleri bir arada tutan pasif bir "yapıştırıcı" olarak değil; hücreleri çevresel streslere karşı koruyan, hücreler arası etkileşimleri şekillendiren ve biyofilmin fiziksel özelliklerini düzenleyen dinamik ve işlevsel bir mikroyapı olarak değerlendirilmelidir.

Antibiyotiklerin biyofilm içerisindeki davranışı da bu matriksin özelliklerinden etkilenebilir. Bazı antimikrobiyal moleküller matriks bileşenleriyle bağlanabilir veya biyofilm içerisinde kimyasal olarak modifiye edilebilir. Bunun sonucunda biyofilmin belirli bölgelerinde etkin antibiyotik konsantrasyonu planktonik sistemlerde beklenenden daha düşük olabilir. Ancak bu mekanizmanın tüm antibiyotikler için aynı olmadığı ve biyofilm toleransının yalnızca fiziksel penetrasyon bariyeriyle açıklanamayacağı özellikle vurgulanmalıdır (Ciofu et al., 2022; Fernández-Billón et al., 2023).

Biyofilm içerisindeki metabolik heterojenite

Biyofilmlerin antimikrobiyal toleransında en önemli mekanizmalardan biri metabolik heterojenitedir. Olgun bir biyofilm içerisinde tüm hücrelerin aynı büyüme hızına veya aynı enerji metabolizmasına sahip olması beklenmez. Biyofilmin yüzeye yakın veya dış kısımlarındaki hücreler daha fazla oksijen ve besin maddesine ulaşabilirken, derin bölgelerdeki hücreler hipoksik veya besin açısından sınırlı mikroçevrelerde bulunabilir. Bu durum biyofilm içerisinde oksijen, pH, redoks durumu ve metabolitler açısından mikroskobik farklılıkların oluşmasına neden olur. Özellikle kalın biyofilmlerde oksijen tüketiminin artması, derin bölgelerde düşük oksijenli veya anaerobik koşulların gelişmesine yol açabilir. *P. aeruginosa*, bu değişikliklere alternatif elektron

alıcılarının kullanılması ve metabolik yolların yeniden düzenlenmesi dahil olmak üzere çok sayıda mekanizma ile yanıt verebilir (Wimpenny et al., 2000; Jo et al., 2022). Metabolik durum ile antibiyotik etkinliği arasındaki ilişki, adaptif toleransın anlaşılması açısından kritiktir. Birçok bakterisidal antibiyotiğin etkinliği hücrenin belirli metabolik süreçleri aktif biçimde yürütmesine bağlıdır. Büyümenin yavaşlaması veya metabolik aktivitenin yeniden programlanması, bazı antibiyotiklerin hücre üzerindeki öldürücü etkisini azaltabilir (Ahmad et al., 2025). Bu bağlamda biyofilmin derin bölgelerinde bulunan hücrelerin antibiyotik maruziyeti sırasında canlı kalması, her zaman klasik anlamda dirençli oldukları anlamına gelmez. Bu hücreler antibiyotik baskısı ortadan kalktığında metabolik aktivitelerini yeniden artırarak çoğalabilir. Bu fenomen antibiyotik toleransının temel özelliklerinden biridir.

Yavaş büyüyen hücreler ve antibiyotik toleransı

Biyofilmler içerisinde yavaş büyüyen hücrelerin bulunması antibiyotik tedavisi sırasında popülasyonun bir bölümünün canlılığını korumasına katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir. Bununla birlikte, yavaş büyümenin tek başına antibiyotik toleransını açıklayan bir mekanizma olarak değerlendirilmesi doğru değildir. Metabolik durum, stres yanıtları, hücre içi enerji düzeyi, antibiyotik hedeflerinin aktivitesi ve popülasyon içerisindeki fenotipik heterojenite birlikte rol oynamaktadır (Ciofu et al., 2022, Ahmad et al., 2025). Bu heterojenliğin klinik olarak önemli bir sonucu, antibiyotik tedavisi sırasında bakteriyel popülasyonun büyük bir bölümü ortadan kaldırılırken küçük bir alt popülasyonun canlılığını sürdürebilmesidir. Tedavinin sonlandırılması veya enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonunun azalması sonrasında bu hücreler yeniden çoğalarak enfeksiyonun tekrarlamasına katkıda bulunabilir.

Persister hücreler

Persister hücreler, antibiyotiklere karşı kalıcı genetik direnç geliştirmeksizin geçici olarak yüksek tolerans gösteren bakteriyel hücrelerdir. Bu hücreler popülasyonun genellikle küçük bir bölümünü oluşturur ve antibiyotik maruziyeti sırasında hayatta kalabilir. Antibiyotik uzaklaştırıldığında yeniden çoğalma yeteneklerini korurlar. Persister fenotipi özellikle biyofilm yaşamıyla yakından ilişkilidir. Biyofilmin oluşturduğu metabolik heterojenite, stres yanıtları ve düşük büyüme hızları persister hücrelerin ortaya çıkmasını destekleyen koşullar yaratabilir. Bununla birlikte persister hücrelerin yalnızca biyofilmlere özgü olmadığı da unutulmamalıdır. Persister hücreler ile genetik olarak dirençli bakterilerin birbirinden ayrılması önemlidir. Genetik dirençli hücrelerde antibiyotik duyarlılık fenotipi kalıcı olarak değişirken, persister hücrelerin antibiyotik ortadan kaldırıldığında tekrar duyarlı fenotipe dönmesi mümkündür. Bu nedenle standart minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) testleri persister hücrelerin klinik davranışını doğrudan yansıtmayabilir (Ciofu et al., 2022; Elbehiry & Marzouk, 2026). Bu durum özellikle tekrarlayan *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının açıklanmasında önem taşımaktadır. Tedavi sırasında kültür negatifleşse veya bakteriyel yük belirgin şekilde azalsa bile biyofilm içerisinde kalan toleran hücreler enfeksiyonun yeniden başlamasına zemin hazırlayabilir.

c-di-GMP ve planktonik-biyofilm geçişi

P.aeruginosa'da biyofilm oluşumunun temel düzenleyicilerinden biri ikinci haberci molekül olan cyclic-di-GMP'dir (c-di-GMP). Hücre içi c-di-GMP düzeyleri, bakterinin planktonik ve sessil yaşam biçimleri arasında geçiş yapmasını düzenleyen karmaşık bir sinyal ağı içerisinde görev yapmaktadır. Genel olarak yüksek hücre içi c-di-GMP düzeyleri eksopolisakkarit üretimi, yüzeye tutunma ve biyofilm fenotipinin desteklenmesiyle

ilişkilidir. Buna karşılık daha düşük c-di-GMP düzeyleri motilite ve planktonik davranışın sürdürülmesini kolaylaştırır. Bu denge diguanilat siklazlar tarafından c-di-GMP sentezlenmesi ve fosfodiesterazlar tarafından parçalanması yoluyla dinamik biçimde kontrol edilir (Katharios-Lanwermeyer et al., 2021).

Biyofilm matriksi, antibiyotik toleransı ve gerçek direnç arasındaki ilişki

Biyofilm oluşumu ile genetik antibiyotik direnci arasında iki yönlü bir ilişki bulunmaktadır. İlk olarak, biyofilm, bakterinin antibiyotik baskısından geçici olarak korunmasını sağlayarak tedavi sırasında hayatta kalan hücrelerin varlığını artırabilir. İkinci olarak, uzun süreli veya tekrarlayan antibiyotik maruziyeti, bu hayatta kalan popülasyon içerisinde direnç mutasyonlarının seçilmesine olanak sağlayabilir. Bu nedenle tolerans ile direnç birbirinden tamamen bağımsız süreçler değildir. Tolerans, antibiyotik tedavisinin bakteriyel popülasyonu tamamen ortadan kaldırmasını engelleyerek direnç gelişimi için zaman ve seçilim ortamı sağlayabilir. Özellikle kronik enfeksiyonlarda bu durum daha belirgindir (Elbehiry & Marzouk, 2026; Shepherd et al., 2024).

Kronik enfeksiyonlarda biyofilmin klinik önemi

Biyofilm oluşumu kistik fibrozis, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik yara enfeksiyonları ve bazı tıbbi cihaz ilişkili enfeksiyonlarda *P. aeruginosa*'nın uzun süreli olarak konak içerisinde kalabilmesine katkıda bulunur. Kronik akciğer enfeksiyonlarında bakterinin yaşam ortamı özellikle karmaşıktır. Mukus birikimi, oksijen gradyanları, inflamatuvar yanıt, antimikrobiyal tedavi ve bakteriler arası etkileşimler aynı anda bakteriyel popülasyon üzerinde seçilim oluşturur. Bu nedenle kronik enfeksiyon sırasında *P. aeruginosa* popülasyonu homojen değildir.

Aynı hastadan alınan farklı zamanlardaki örneklerde veya aynı örnek içerisinde farklı fenotipik ve genetik özelliklere sahip alt popülasyonlar bulunabilir (Letizia et al., 2025; Shepherd et al., 2024). Kronik kistik fibrozis akciğer enfeksiyonlarında zaman içerisinde ortaya çıkan fenotipik değişiklikler arasında mukoid fenotip, motilite değişiklikleri, quorum sensing aktivitesinde değişiklikler, metabolik adaptasyon ve çeşitli antibiyotik direnç mekanizmalarının seçilmesi sayılabilir. Kistik fibrozis hastalarında *P. aeruginosa* adaptasyonunun konak ortamına uyum ve bakteriyel evrim açısından çok boyutlu bir süreç olduğu görülmektedir (Rossi et al., 2021). *P. aeruginosa* biyofilmlerinin klinik önemini değerlendirmek için, rutin antibiyotik duyarlılık testlerinin planktonik bakterilerde gösterdiği duyarlılık ile gerçek enfeksiyon ortamındaki bakteriyel davranış arasındaki farkın anlaşılması gereklidir. Standart antibiyogram planktonik bakterilerin belirli laboratuvar koşullarındaki duyarlılığını ölçerken, kronik enfeksiyonlardaki bakteriler biyofilm, hipoksi, besin kısıtlılığı ve konak immün yanıtı gibi faktörlerin etkisi altındadır. Bu nedenle tedavi başarısızlığı görülen bir hastada yalnızca "antibiyotik dirençli suş" olasılığı değil; biyofilm oluşumu, persister hücreler, yetersiz enfeksiyon odağı kontrolü, antibiyotik penetrasyonunun azalması ve enfeksiyon sırasında gelişen bakteriyel adaptasyon da değerlendirilmelidir. Özellikle tıbbi cihaz ilişkili enfeksiyonlarda yabancı cismin varlığı biyofilmin devamlılığı açısından önemli olduğundan, uygun olgularda cihazın çıkarılması veya değiştirilmesi antibiyotik tedavisi kadar kritik olabilir. Kronik akciğer enfeksiyonlarında ise mikrobiyal yükün azaltılması, uygun antibiyotik maruziyetinin sağlanması ve hastanın altta yatan yapısal hastalığının yönetimi birlikte değerlendirilmelidir.

Quorum Sensing ve Hücreler Arası İletişim

Quorum sensing (QS), bakterilerin küçük sinyal molekülleri aracılığıyla hücreler arası iletişim kurmasını ve belirli gen gruplarının ekspresyonunu topluluk düzeyinde koordine etmesini sağlayan bir hücresel düzenleme mekanizmasıdır. İlk bakışta yalnızca hücre yoğunluğunun algılanmasına dayalı bir sistem olarak tanımlansa da, güncel bilgiler *P.aeruginosa*'daki QS ağının hücre yoğunluğundan çok daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Besin durumu, oksijen düzeyi, metabolik aktivite, konak ortamı, stres koşulları ve diğer mikroorganizmaların varlığı gibi çok sayıda çevresel değişken QS aktivitesini etkileyebilmektedir. Bu nedenle QS, *P. aeruginosa*'nın çevresel uyum, virülans, biyofilm oluşumu ve topluluk davranışlarını birbirine bağlayan merkezi bir düzenleyici ağ olarak değerlendirilmelidir (Schuster & Greenberg, 2006; Williams & Cámara, 2009). *P. aeruginosa*'nın QS sistemi özel bir yere sahiptir; çünkü bu mekanizma bir hücrenin tek başına üstlenmesi halinde metabolik yükü ağır olabilecek davranışların topluluk düzeyinde eşgüdümlü olarak yürütülmesini mümkün kılar. Elastaz, rhamnolipid, pyocyanin ve diğer sekonder metabolitlerin üretimi, siderofor aracılı demir kazanımı, biyofilm organizasyonu ve bazı stres yanıtları QS tarafından doğrudan veya dolaylı biçimde düzenlenmektedir (Schuster & Greenberg, 2006; Wellington Miranda et al., 2022).

Klasik *P. aeruginosa* QS ağı üç temel sistemden oluşur: Las, Rhl ve Pseudomonas quinolone signal (PQS). Bunlara ek olarak, integrated quorum sensing (IQS) sistemi ve çok sayıda yardımcı düzenleyici mekanizma, özellikle çevresel stres altında QS ağının esnekliğini artırmaktadır. Bu sistemlerin birbirleriyle olan hiyerarşik ve karşılıklı düzenleyici ilişkileri nedeniyle *P. aeruginosa* QS'si basit bir "hücre yoğunluğu sensörü" olmaktan ziyade çok katmanlı bir sinyal işleme ağıdır (Schuster & Greenberg, 2006; Flores-Percino et al., 2024).

Quorum sensing mekanizmasının temel prensibi

QS sistemlerinin temelinde bakterilerin düşük molekül ağırlıklı sinyal moleküllerini sentezlemesi, çevreye bırakması ve bu moleküllerin belirli bir eşik düzeye ulaşmasının ardından hedef hücrelerde özgül reseptörler aracılığıyla gen ekspresyonunu değiştirmesi bulunur. Hücre yoğunluğu düşük olduğunda sinyal moleküllerinin konsantrasyonu genellikle belirli genlerin aktivasyonunu sağlayacak eşik değerin altında kalır. Bakteri popülasyonu arttıkça sinyal moleküllerinin lokal konsantrasyonu yükselir. Uygun koşullarda bu sinyaller reseptörlerine bağlanarak transkripsiyonel düzenleyicileri aktive eder ve çok sayıda genin eşzamanlı ekspresyonunu değiştirir (Schuster & Greenberg, 2006). Ancak bu mekanizmanın yalnızca hücre sayısına bağlı olduğu düşüncesi günümüzde fazla basitleştirici kabul edilmektedir. Sinyal konsantrasyonu, hücre sayısının yanı sıra sinyal üretim hızı, difüzyon, degradasyon, biyofilm matriksi, sıvı akışı ve sinyal moleküllerinin çevrede tutulması gibi faktörlerden etkilenmektedir. Dolayısıyla bakterinin algıladığı şey yalnızca "kaç hücre var?" sorusunun cevabı değildir. Daha doğru ifadeyle, bakteri bulunduğu mikroçevredeki topluluk yoğunluğu, metabolik aktivite ve ekolojik koşulların birleşik bir sinyalini değerlendirmektedir (Williams & Cámara, 2009).

Las quorum-sensing sistemi

Las sistemi, *P. aeruginosa'*nın QS ağının klasik olarak en üst düzeyde bulunan bileşeni olarak tanımlanmıştır. Sistemin temel bileşenleri LasI ve LasR'dir. LasI, N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone (3-oxo-C12-HSL veya 3OC12-HSL) olarak adlandırılan sinyal molekülünün sentezinden sorumludur. Üretilen sinyal molekülü çevreye yayıldıktan sonra yeterli konsantrasyona ulaştığında sitoplazmik transkripsiyonel düzenleyici LasR'ye bağlanır (Schuster & Greenberg, 2006; Letizia et al., 2025). LasR, hedef promotör bölgelerine bağlanarak çok sayıda genin ekspresyonunu düzenler. Las sisteminin klasik hiyerarşik modelinde LasR aktivasyonu Rhl ve PQS sistemlerinin aşağı akımında bulunan genlerin ekspresyonunu destekler. Ancak *P. aeruginosa* izolatlarında bu hiyerarşinin mutlak olmadığı anlaşılmıştır. Özellikle kronik enfeksiyonlarda LasR fonksiyon kaybı oldukça sık gözlenebilmekte ve bakteriler Las sisteminin klasik düzenleyici rolü olmaksızın farklı QS konfigürasyonları geliştirebilmektedir. Bu gözlem, *P. aeruginosa* QS sisteminin evrimsel açıdan ne kadar esnek olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. LasR fonksiyon bozukluğunun farklı klinik ve çevresel izolatlarda yaygın olmasının, LasR'nin bütün genetik arka planlarda mutlak bir "master regulator" olarak kabul edilmesini sorgulatması gerektiğini göstermektedir (Trottier et al., 2024).

Rhl quorum-sensing sistemi

Rhl sistemi özellikle rhamnolipid üretimi, pyocyanin biyosentezi ve çeşitli virülans özelliklerinin düzenlenmesinde önemlidir. Rhamnolipidler yüzey hareketliliği ve biyofilm mimarisinin düzenlenmesi gibi süreçlerde rol oynar. Bu nedenle Rhl sistemi yalnızca virülans faktörlerinin üretimini değil, bakterinin biyofilm yaşam döngüsünü de etkileyebilir (García-Reyes et al., 2020). Bakterinin belirli bir QS sistemini kaybetmesi, bütün topluluk

davranışlarının ortadan kalkması anlamına gelmez. *P. aeruginosa* alternatif sinyal yollarını kullanarak farklı bir virülans ve metabolik fenotipe geçebilir. Dolayısıyla QS ağının fonksiyonel yedekliliği bakterinin çevresel adaptasyon kapasitesini artıran önemli bir özelliktir.

PQS sistemi

P. aeruginosa'daki üçüncü temel QS devresi Pseudomonas quinolone signal (PQS) sistemidir. AHL sistemlerinden farklı olarak PQS sistemi 2-alkyl-4-quinolone (AQ) ailesine ait sinyal moleküllerini kullanır. PQS sisteminin temel sinyal molekülleri 2-heptyl-4-quinolone (HHQ) ve bunun hidroksillenmiş formu olan 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone (PQS)'dur. HHQ, daha düşük afiniteyle PqsR tarafından tanınırken PQS, PqsR için daha yüksek afinite gösteren sinyal molekülüdür. PQS sisteminin önemli özelliklerinden biri, klasik QS fonksiyonunun ötesine geçmesidir. PQS ve ilişkili quinolone molekülleri demir homeostazı, oksidatif stres ve sekonder metabolit üretimi gibi süreçlerle bağlantılıdır. Özellikle pyocyanin üretimi ve fenazin metabolizmasıyla olan ilişkisi *P. aeruginosa* patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Turkina & Vikström, 2019). PQS sisteminin biyofilm fizyolojisiyle de yakın ilişkisi vardır. PQS ve ilişkili moleküller hücreler arası iletişimin yanı sıra ekstraselüler vezikül oluşumu, fenazin metabolizması ve oksidatif-redoks dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle PQS sistemi bakterinin hem topluluk davranışını hem de mikroçevresel streslere verdiği yanıtı etkileyen bir düğüm noktasıdır.

Tablo 1'de *P.aeruginosa* QS sistemlerinin temel özelliklerinden bahsedilmektedir.

Tablo 1. P.aeruginosa *quorum-sensing sistemlerinin temel özellikleri*

QS sistemi	*Temel sinyal*	*Ana düzenleyici*	*Başlıca biyolojik etkiler*
Las	*3OC12-HSL*	*LasR*	*Elastaz, proteazlar, virülans ve diğer QS sistemlerinin düzenlenmesi*
Rhl	*C4-HSL*	*RhlR*	*Rhamnolipid, pyocyanin ve çeşitli virülans özellikleri*
PQS	*HHQ/PQS*	*PqsR*	*Fenazin/pyocyanin, metabolizma, demir ilişkili süreçler ve topluluk davranışı*
IQS	*IQS ile ilişkili sinyal sistemi*	*IqsR/Iqs bağlantılı ağ*	*Özellikle stres ve fosfat kısıtlılığı altında QS ağının yeniden düzenlenmesi*

Integrated quorum sensing (IQS) sistemi ve çevresel stres altında QS esnekliği

Integrated quorum sensing (IQS) sistemi, *P. aeruginosa* QS ağının çevresel stres koşullarına uyarlanmasında rol oynayan ek bir düzenleyici sistemdir. IQS sistemi özellikle fosfat sınırlılığı gibi stres koşullarıyla ilişkilendirilmiştir ve klasik Las-Rhl-PQS hiyerarşisinin çevresel koşullara göre yeniden düzenlenebilmesini sağlar (Flores-Percino et al., 2024). IQS'nin önemi, *P. aeruginosa*'nın QS sisteminin sabit bir hiyerarşi içerisinde çalışmadığını göstermesidir. Bakteri bulunduğu çevredeki besin durumuna ve stres düzeyine göre QS ağının farklı bileşenlerine daha fazla ağırlık verebilir. Bu özellik özellikle kronik enfeksiyonların heterojen mikroçevrelerinde bakterinin uyum kapasitesini artırabilir. Bu açıdan IQS, klasik anlamda ayrı bir "dördüncü quorum" sistemi olarak basitçe sınıflandırılmaktan ziyade, çevresel sinyalleri mevcut

QS ağlarına entegre eden bir düzenleyici kol olarak ele alınmalıdır. Güncel literatürde *P. aeruginosa* QS'sinin Las, Rhl ve PQS sistemlerinin yanı sıra IQS ve çeşitli metabolik/stres yanıt sistemleriyle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Flores-Percino et al., 2024;Guo et al., 2024).

Las–Rhl–PQS–IQS sistemlerinin bütünleşik düzenleyici ağı

P. aeruginosa QS sistemlerinin en önemli özelliklerinden biri birbirlerinden bağımsız çalışmamalarıdır. Las, Rhl ve PQS arasında doğrudan ve dolaylı çok sayıda düzenleyici bağlantı bulunur. Bu nedenle bir sistemde meydana gelen değişiklik diğer sistemlerin aktivitesini de etkileyebilir (Schuster & Greenberg, 2006; Letizia et al., 2025). Klasik modelde Las sistemi daha üst düzeyde yer alırken Rhl ve PQS sistemlerinin aktivasyonuna katkıda bulunur. Rhl sistemi ise özellikle rhamnolipid ve bazı fenazinlerin düzenlenmesinde öne çıkar. PQS sistemi ise fenazin metabolizması, pyocyanin üretimi ve demirle ilişkili süreçlerde önemli rol oynar. Ancak bu hiyerarşi çevresel koşullara göre değişebilir.

Quorum sensing ve biyofilm oluşumu

QS ile biyofilm oluşumu arasında çift yönlü ve dinamik bir ilişki bulunmaktadır. QS sistemleri biyofilm oluşumu, matriks üretimi, yüzey hareketliliği ve dispersiyon süreçlerinin çeşitli aşamalarını düzenleyebilir. Buna karşılık biyofilmin oluşturduğu mikroçevre de sinyal moleküllerinin lokal konsantrasyonlarını ve stabilitesini değiştirebilir. Özellikle rhamnolipid üretiminin Rhl sistemi üzerinden düzenlenmesi biyofilmin yapısal organizasyonunda önemlidir. Rhamnolipidler hücrelerin yüzey hareketliliği, biyofilm içerisinde kanal oluşumu ve belirli bölgelerde hücrelerin yeniden dağılımı gibi süreçlerde rol oynayabilir (García-Reyes et al., 2020).

Quorum sensing ve virülans

QS'in en iyi karakterize edilmiş fonksiyonlarından biri virülans faktörlerinin topluluk düzeyinde düzenlenmesidir. Elastaz, rhamnolipid, pyocyanin, proteazlar ve çeşitli sekonder metabolitlerin üretimi farklı QS sistemlerinin kontrolü altındadır [(Schuster & Greenberg, 2006; Flores-Percino et al., 2024). Bu düzenleme bakteriye önemli bir evrimsel avantaj sağlayabilir. Virülans faktörlerinin üretimi metabolik olarak maliyetlidir. Tek bir hücrenin yüksek miktarda ekstraselüler enzim üretmesi, hücreye doğrudan fayda sağlamayabilir. Buna karşılık hücre yoğunluğu ve topluluk organizasyonu belirli bir seviyeye ulaştığında bu ürünlerin kolektif kullanımı daha avantajlı hale gelebilir. Bu nedenle QS, bakteriyel topluluk içerisinde bir tür kolektif davranış düzenleyicisi olarak düşünülebilir. Ancak bu kolektif davranışın evrimsel olarak her zaman stabil olmadığı da unutulmamalıdır. Özellikle kronik enfeksiyonlarda QS fonksiyonu bozulmuş "cheater" hücrelerin ortaya çıkması, QS tarafından üretilen ortak ürünlerden yararlanırken üretim maliyetinden kaçınan varyantların seçilebileceğini göstermektedir (Trottier et al., 2024). Bu durum *P.aeruginosa*'nın kronik enfeksiyon sırasında neden klasik akut virülans fenotipinden farklı özellikler kazanabildiğinin açıklanmasına katkıda bulunmaktadır.

Quorum sensing ve antimikrobiyal direnç/tolerans

QS'nin antimikrobiyal dirençle ilişkisi doğrudan ve dolaylı mekanizmaların birleşiminden oluşmaktadır. QS aktivitesi bazı effluks sistemleri, biyofilm matriksi, metabolik yeniden programlanma ve stres yanıtları üzerinden bakterinin antibiyotik maruziyetine verdiği cevabı değiştirebilir. Bununla birlikte QS'nin "antibiyotik direncinin nedeni" olarak tek başına gösterilmesi bilimsel açıdan basitleştirici olur. QS daha çok direnç ve tolerans fenotiplerini etkileyen düzenleyici bir ağın bileşenidir. Örneğin QS aracılığıyla biyofilm oluşumunun desteklenmesi, bakteriyi antibiyotiklerden koruyan fizyolojik bir ortam yaratabilir. Benzer

şekilde metabolik değişiklikler ve stres yanıtları bazı antibiyotiklerin etkinliğini azaltabilir. QS ile effluks pompaları arasındaki bağlantı da bu bağlamda önemlidir. *P. aeruginosa*'da MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN ve diğer effluks sistemleri antibiyotik direncinin önemli bileşenlerindendir. QS ile bu sistemler arasındaki düzenleyici ilişkiler bakterinin hücre içi antibiyotik konsantrasyonunu değiştirebilir (Lorusso et al., 2022); Fernández-Billón et al., 2023). Bununla birlikte bu ilişkinin suşa, antibiyotiğe, büyüme koşullarına ve QS durumuna göre değişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle QS aktivitesindeki değişikliğin her durumda MIC artışına yol açacağı varsayılmamalıdır.

Quorum sensing ve konak-bakteri etkileşimi

QS sinyal molekülleri yalnızca bakteriler arasındaki iletişimde rol oynamaz; bazı sinyal molekülleri konak hücreleri de etkileyebilir. Özellikle 3OC12-HSL'nin epitel hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller dahil olmak üzere çeşitli konak hücreleriyle etkileşebildiği gösterilmiştir (Kariminik et al., 2017). Bu durum QS'nin klasik "bakteri-bakteri iletişimi" tanımının ötesinde bakteri-konak iletişimi açısından da değerlendirilmesini gerektirir. Konak inflamatuvar yanıtının, epitel bariyer fonksiyonlarının ve immün hücre davranışlarının QS sinyalleri tarafından modüle edilebilmesi, enfeksiyonun klinik seyri üzerinde etkili olabilir. Diğer taraftan konak ortamı da bakterinin QS aktivitesini etkileyebilir. Demir düzeyi, oksijen, mukus bileşimi, pH, besin maddeleri ve konak kaynaklı metabolitler QS ağının aktivitesini değiştirebilir. Böylece enfeksiyon sırasında bakterinin QS sistemi, yalnızca kendi hücre yoğunluğunu değil, bulunduğu konağın fizyolojik durumunu da dolaylı olarak algılayan bir sistem haline gelir (Guo et al., 2024; Kariminik et al., 2017).

Kronik enfeksiyonlarda quorum sensing adaptasyonu

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonları QS sistemlerinin evrimsel açıdan değişebileceği ortamların başında gelir. Uzun süreli enfeksiyon sırasında tekrarlayan antibiyotik maruziyeti, konak immün yanıtı, oksijen kısıtlılığı ve metabolik stres bakteriyel popülasyon üzerinde sürekli seçilim baskısı oluşturur. Kronik kistik fibrozis akciğer enfeksiyonlarında lasR mutasyonları bunun en iyi bilinen örneklerinden biridir. LasR fonksiyonunun kaybı bazı koşullarda bakterinin akut virülans kapasitesini azaltırken, kronik enfeksiyon mikroçevresinde farklı bir metabolik veya ekolojik avantaj sağlayabilir (Trottier et al., 2024). Bu nedenle QS-defektif bakterilerin mutlaka "daha zayıf" bakteriler olarak değerlendirilmesi doğru değildir. Akut enfeksiyon modeli açısından belirli virülans faktörlerinin azalması dezavantajlı görünse de kronik enfeksiyonun düşük oksijenli, besin kısıtlı ve immün baskı altında bulunan ortamında farklı bir fenotip daha avantajlı olabilir. Bu durum adaptif antimikrobiyal direnç açısından önemli bir mesaj taşımaktadır: Bakterinin tedavi sırasında daha az virülan görünmesi, daha az uyumlu veya eradikasyonu daha kolay olduğu anlamına gelmeyebilir. Kronik enfeksiyonlarda bakterinin konak ortamına uyum sağlaması, klasik virülans faktörlerinin azalmasıyla birlikte daha yüksek persistans kapasitesiyle sonuçlanabilir. Tablo 2'de QS ile adaptif antimikrobiyal tolerans arasındaki ilişki özelliklerinden bahsedilmektedir.

Tablo 2. Quorum sensing ile adaptif antimikrobiyal tolerans arasındaki ilişki

QS aracılı değişiklik	*Bakteriyel sonuç*	*Antimikrobiyal tedaviye olası etkisi*
Biyofilm matriksinin düzenlenmesi	*Daha organize sessil topluluk*	*Antibiyotik penetrasyonu ve etkinliği azalabilir*
Rhamnolipid üretimi	*Biyofilm mimarisi ve motilite değişikliği*	*Persistansı etkileyebilir*

Fenazin/pyocyanin üretimi	*Redoks ve metabolizma değişiklikleri*	*Mikroçevreye adaptasyonu artırabilir*
Metabolik yeniden programlanma	*Farklı büyüme ve enerji durumları*	*Antibiyotik toleransını artırabilir*
Effluks sistemlerinin düzenlenmesi	*Hücre içi ilaç konsantrasyonunda değişiklik*	*Direnç/tolerans fenotipini etkileyebilir*
Virülans faktörlerinin koordinasyonu	*Konak dokusuna adaptasyon*	*Persistans ve enfeksiyon devamlılığına katkı sağlayabilir*
QS-defektif varyantların seçilimi	*Kronik enfeksiyona uyarlanmış fenotip*	*Akut virülans azalırken persistans artabilir*

Çevresel Koşullara Bağlı Direnç Değişiklikleri

P.aeruginosa, farklı çevresel koşullara hızla uyum sağlayabilen, metabolik ve fizyolojik değişkenliği yüksek bir Gram-negatif bakteridir. Bu özellik, bakterinin hem çevresel ortamlarda hem de insan vücudunda birbirinden farklı mikroçevrelerde yaşamını sürdürmesine olanak sağlar. Özellikle kronik enfeksiyonlarda bakterinin karşılaştığı oksijen, besin, demir, pH, oksidatif stres ve antibiyotik maruziyeti gibi çevresel faktörler, bakterinin metabolik aktivitesini ve antibiyotiklere verdiği yanıtı önemli ölçüde değiştirebilir (Letizia et al., 2025; Stewart & Franklin, 2008). Klasik antimikrobiyal direnç çoğunlukla direnç genleri, mutasyonlar ve bunların oluşturduğu kalıcı fenotipler üzerinden değerlendirilirken, *P. aeruginosa*'da çevresel koşulların neden olduğu geçici ve geri dönüşümlü antibiyotik toleransı da klinik açıdan önem taşımaktadır. Adaptif direnç olarak değerlendirilen bu süreçte bakterinin genetik yapısı değişmeden gen ekspresyonu, metabolizma, büyüme hızı, membran geçirgenliği, effluks pompası aktivitesi ve stres yanıtları değişebilir (Letizia et al., 2025; Moradali et al., 2017). Bu nedenle *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılığı

statik bir özellik olarak değil, bakterinin genetik özellikleri ile bulunduğu mikroçevrenin karşılıklı etkileşiminin sonucu olarak değerlendirilmelidir.

Adaptif direnç ve fenotipik esneklik

Adaptif direnç, bakterinin antibiyotik veya başka bir çevresel stresle karşılaştığında kalıcı bir genetik değişiklik olmaksızın fizyolojik özelliklerini değiştirerek geçici olarak antibiyotiklere daha az duyarlı veya daha toleran hale gelmesi olarak tanımlanabilir. Bu süreçte; dış membran geçirgenliği, porin ekspresyonu, effluks pompası aktivitesi, metabolik aktivite, oksidatif stres yanıtı, biyofilm matriks üretimi, büyüme hızı ve stres yanıt sistemleri değişebilmektedir. Adaptif direnç ile kazanılmış direnç arasında önemli bir ayrım bulunmaktadır. Kazanılmış dirençte mutasyon veya yatay gen transferi sonucunda kalıcı genetik değişiklik meydana gelirken, adaptif direnç çoğunlukla fenotipik ve geri dönüşümlüdür. Çevresel stres ortadan kalktığında bakterinin başlangıçtaki duyarlılık fenotipine dönmesi mümkündür (Letizia et al., 2025; Moradali et al., 2017). Bununla birlikte, geçici olması adaptif direncin klinik önemini azaltmaz. Antibiyotik tedavisi sırasında hayatta kalan toleran hücreler, tedavi sonrasında yeniden çoğalarak enfeksiyonun persiste etmesine veya tekrarlamasına katkıda bulunabilir (Moradali et al., 2017; Hall & Mah, 2017).

Oksijen kısıtlılığı ve hipoksi

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında bakterinin karşılaştığı en önemli çevresel streslerden biri oksijen kısıtlılığıdır. Özellikle biyofilmlerin derin bölgelerinde, yoğun mukus içerisinde ve kronik akciğer enfeksiyonlarında belirgin oksijen gradyanları oluşabilmektedir. Biyofilmin yüzeyinde bulunan bakteriler oksijene daha kolay ulaşırken, derin tabakalarda bulunan hücreler hipoksik veya anoksik koşullarla karşılaşır. Bu durum aynı biyofilm içerisinde farklı metabolik aktivite düzeylerine sahip bakteriyel alt

popülasyonların oluşmasına neden olur. Olgun *P. aeruginosa* biyofilmlerinde oksijen penetrasyonunun sınırlı olduğu ve oksijen kısıtlılığının antibiyotik toleransına önemli katkı sağladığı gösterilmiştir (Stewart & Franklin, 2008; Hall & Mah, 2017). Bununla birlikte hipoksinin antibiyotik toleransı üzerindeki etkisi antibiyotik sınıfına ve bakterinin metabolik durumuna göre değişebilmektedir.

Hipoksi altında metabolik yeniden programlanma

Hipoksi, *P. aeruginosa*'da yalnızca büyüme hızının azalmasına değil, aynı zamanda kapsamlı bir metabolik yeniden programlanmaya neden olur. Oksijenin sınırlı olduğu koşullarda Anr ve Dnr gibi transkripsiyonel düzenleyiciler aktive olur ve anaerobik metabolizma ile ilişkili genlerin ekspresyonu artar. Nitrat ve nitrit gibi alternatif elektron alıcılarının kullanılması, bakterinin oksijen sınırlı ortamlarda enerji üretimini belirli ölçüde sürdürmesine olanak sağlar (Schobert & Tielen, 2010; Arai, 2011). Bu metabolik yeniden programlanma antibiyotik duyarlılığını doğrudan etkileyebilir. Metabolik aktivitesi azalmış ve yavaş büyüyen hücreler, aktif hücresel süreçleri hedefleyen antibiyotiklere daha az duyarlı hale gelebilir. Bu nedenle hipoksi, klasik anlamda yeni bir direnç mekanizması oluşturmaktan ziyade bakteriyi antibiyotiklerin öldürücü etkisine daha toleran hale getiren fizyolojik bir durum meydana getirir.

Oksidatif stres

P.aeruginosa, enfeksiyon sırasında hem antibiyotiklerin hem de konak immün yanıtının oluşturduğu oksidatif stresle karşılaşmaktadır. Özellikle nötrofiller tarafından oluşturulan reaktif oksijen türleri bakteriyel hücrelerde protein, lipid ve DNA hasarına neden olabilir. Bakteri bu stresin etkilerini azaltmak için katalazlar, süperoksit dismutazlar ve diğer antioksidan sistemlerden yararlanır. Böylece oksidatif stres yalnızca bakteriye zarar veren bir faktör

değil, aynı zamanda çeşitli stres yanıtlarının aktive olmasına neden olan bir çevresel sinyal haline gelir. Oksidatif stres ile antibiyotik yanıtı arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bazı bakterisidal antibiyotiklerin etkileri sırasında oksidatif metabolizma ve reaktif oksijen türlerinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte bu mekanizmanın tüm antibiyotikler için genellenebilir olmadığı ve antibiyotik sınıfına göre farklılık gösterebildiği unutulmamalıdır (Mohamed et al., 2020; Kohanski et al., 2007).

Besin kısıtlılığı

Enfeksiyon bölgelerinde karbon, azot, fosfor ve diğer temel besin maddelerinin dağılımı homojen değildir. Özellikle biyofilm içerisinde dış tabakalardaki hücreler besin maddelerine daha kolay ulaşırken derin tabakalarda belirgin besin kısıtlılığı meydana gelebilir. Besin kısıtlılığı bakterinin büyüme hızını azaltmakta ve metabolik aktivitesini yeniden düzenlemektedir. Bu durum antibiyotiklerin hedeflediği aktif hücresel süreçlerin yavaşlamasına neden olarak antibiyotik toleransını artırabilir (Stewart & Franklin, 2008; Hall & Mah, 2017). Besin kısıtlılığı ayrıca stringent response(SR-sıkı yanıt) olarak adlandırılan bakteriyel stres yanıtını aktive edebilir. Bu yanıt, ribozomal aktivite, protein sentezi, enerji metabolizması ve hücresel büyümenin yeniden düzenlenmesini sağlar (Moradali et al., 2017; Nguyen et al., 2011). Sonuç olarak besin kısıtlılığı, bakterinin daha yavaş büyüyen ancak çevresel streslere daha dayanıklı bir fenotipe geçmesine katkıda bulunabilir.

Demir kısıtlılığı

Demir, *P. aeruginosa* için elektron transportu, enerji metabolizması ve çok sayıda enzimatik reaksiyon açısından temel bir elementtir. Ancak konak ortamında serbest demir miktarı oldukça düşüktür. Konak, transferrin ve laktoferrin gibi demir bağlayan proteinler aracılığıyla bakterinin demire erişimini sınırlar. *P.aeruginosa* bu kısıtlamayı aşmak amacıyla başta pyoverdin ve

pyochelin olmak üzere siderofor sistemlerini kullanır. Sideroforlar çevredeki demiri yüksek afiniteli şekilde bağlayarak bakterinin demir kazanımını sağlar. Demir metabolizması yalnızca bakteriyel büyüme açısından değil, biyofilm oluşumu ve virülans düzenlenmesi açısından da önemlidir. Demir kısıtlılığı ile quorum sensing, biyofilm oluşumu ve sekonder metabolit üretimi arasında karmaşık bağlantılar bulunmaktadır (Cornelis & Dingemans, 2013;Skaar, 2010). Bu nedenle demir kısıtlılığı doğrudan klasik antibiyotik direnci oluşturmasa da bakterinin metabolik ve stres yanıtlarını değiştirerek persistans ve antibiyotik toleransına uygun bir fizyolojik ortam oluşturabilir.

pH değişiklikleri

Enfeksiyon bölgelerinde pH değeri anatomik bölgeye, inflamasyona, konak metabolizmasına ve mikrobiyal metabolik aktiviteye bağlı olarak değişebilir. pH değişiklikleri antibiyotiklerin iyonizasyonunu, hücre membranından geçişini ve bakterinin metabolik aktivitesini etkileyebilir. Özellikle aminoglikozidlerin etkinliği açısından çevresel pH önem taşımaktadır. Deneysel çalışmalarda asidik koşulların *P. aeruginosa*'nın aminoglikozidlere yanıtını değiştirebildiği ve adaptif direnç fenotipinin pH'dan etkilendiği gösterilmiştir (Xiong et al., 1996). Bu bulgular, standart laboratuvar koşullarında belirlenen antibiyotik duyarlılık sonuçlarının enfeksiyon bölgesindeki gerçek bakteriyel fizyolojiyi tamamen temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu durum rutin antibiyotik duyarlılık testlerinin klinik değerini ortadan kaldırmaz. Aksine, MIC değerlerinin standardize koşullardaki bakteriyel fenotipi temsil ettiği ve enfeksiyon mikroçevresinin bu fenotipi değiştirebileceği dikkate alınmalıdır.

Osmotik stres ve iyonik çevre

P. aeruginosa farklı iyonik ve osmotik koşullara uyum sağlayabilen bir bakteridir. Osmotik stres, hücre membranı

bütünlüğünü, iyon homeostazını ve metabolik aktiviteyi etkileyebilir. Bakteri bu koşullara uyum sağlamak amacıyla membran kompozisyonunu, transport sistemlerini ve stres yanıt proteinlerini değiştirebilir. Bu değişiklikler doğrudan antibiyotik direnci oluşturmamakla birlikte membran geçirgenliği ve transport sistemleri üzerinden antibiyotiklerin hücre içine girişini veya hücre dışına atılımını etkileyebilir. Özellikle *P. aeruginosa*'nın düşük dış membran geçirgenliği ve aktif effluks sistemleriyle karakterize intrinsik direnç profili dikkate alındığında, çevresel koşulların membran fizyolojisi üzerindeki etkileri klinik açıdan önemlidir (Letizia et al., 2025; Poole, 2005).

Antibiyotik maruziyetinin çevresel sinyal olarak değerlendirilmesi

P. aeruginosa için antibiyotikler yalnızca bakteriyi öldüren ajanlar değildir; aynı zamanda bakteriyel stres yanıtlarını tetikleyen çevresel sinyaller olarak da değerlendirilebilir. Özellikle sub-MIC düzeylerinde antibiyotik maruziyeti, bakteride transkripsiyonel ve fizyolojik değişikliklere neden olabilir. Effluks pompalarının aktivasyonu, biyofilm oluşumunun artması ve stres yanıtlarının indüklenmesi bu adaptasyonun başlıca sonuçları arasında yer almaktadır (Letizia et al., 2025; Moradali et al., 2017). Örneğin aminoglikozid maruziyetinin MexXY-OprM gibi effluks sistemlerinin ekspresyonunu artırabildiği gösterilmiştir (Poole, 2005; Moradali et al., 2017). Bu nedenle bakterinin yalnızca antibiyotik konsantrasyonuna değil, antibiyotiğe daha önce maruz kalıp kalmadığına ve maruziyetin hangi çevresel koşullarda gerçekleştiğine verdiği yanıt da önem taşımaktadır.

Çevresel koşullar ve effluks pompaları

Effluks pompaları *P. aeruginosa*'nın intrinsik ve adaptif direnç mekanizmalarının önemli bileşenlerinden biridir. Özellikle RND ailesine ait: MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ,

MexEF-OprN sistemleri çok sayıda antibiyotik ve antimikrobiyal bileşiğin hücre dışına atılmasına katkıda bulunmaktadır (Poole, 2005; Li et al., 2015). Bu noktada effluks pompası ekspresyonundaki geçici artış ile effluks regülasyon genlerinde meydana gelen kalıcı mutasyonlar birbirinden ayrılmalıdır. İlk durumda adaptif ve geri dönüşümlü bir tolerans söz konusu olabilirken, ikinci durumda kalıcı direnç fenotipi gelişebilir.

Kronik Enfeksiyonlarda Bakteriyel Adaptasyon

Kronik P.aeruginosa enfeksiyonları, bakterinin konak ortamında uzun süreli olarak kalabilmesini ve antimikrobiyal tedaviye rağmen yaşamını sürdürebilmesini sağlayan çok sayıda adaptif mekanizmanın eş zamanlı olarak devreye girdiği dinamik süreçlerdir. Özellikle kistik fibrozis, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uzun süreli mekanik ventilasyon gibi durumlarda *P. aeruginosa*, akut enfeksiyonlarda gözlenen planktonik yaşam biçiminden farklı olarak biyofilm oluşumu, metabolik yeniden programlanma, fenotipik heterojenlik ve konak ortamına uyum ile karakterize kronik bir yaşam stratejisi geliştirebilir (Rossi et al., 2021; Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Malhotra et al., 2019). Kronik enfeksiyon sırasında bakterinin karşılaştığı mikroçevre statik değildir. Konak immün yanıtı, oksijen ve besin kısıtlılığı, antibiyotik maruziyeti, oksidatif stres ve mikrobiyal topluluklar bakteriye sürekli değişen seçilim baskıları uygular. Bu nedenle kronik enfeksiyon, bakterinin yalnızca hayatta kalmaya çalıştığı bir süreç değil, aynı zamanda bakteriyel popülasyonun zaman içerisinde yeniden şekillendiği bir evrimsel süreç olarak değerlendirilmelidir (Hall & Mah, 2017).

Akut enfeksiyondan kronik enfeksiyona geçiş

P. aeruginosa enfeksiyonlarının başlangıç aşamasında bakteriler çoğunlukla planktonik veya düşük yoğunluklu topluluklar halinde bulunur. Bu dönemde bakterinin hareketliliği, adezyon

yeteneği ve akut virülans faktörlerinin üretimi ön plandadır (Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Moradali et al., 2017). Enfeksiyonun devam etmesiyle birlikte bakteriler yüzeylere tutunur, hücreler arası iletişim sistemlerini aktive eder ve ekstraselüler polimerik matriks üretmeye başlayarak biyofilm yapısını oluşturur. Bu geçişte c-di-GMP sinyalizasyonu, quorum sensing sistemleri ve çevresel stres yanıtları önemli rol oynar (Moradali et al., 2017; Valentini & Filloux, 2016). Kronik enfeksiyonda bakterinin temel stratejisi, hızlı çoğalma ve invazyondan ziyade persistans ve konak ortamında uzun süreli yaşam haline dönüşür. Bu süreçte akut virülans özelliklerinin bir kısmı azalırken, biyofilm oluşumu, metabolik adaptasyon ve immün sistemden kaçış daha önemli hale gelebilir (Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Moradali et al., 2017).

Kronik enfeksiyonun bakteriyel evrim açısından önemi

Kronik enfeksiyon ortamı *P. aeruginosa* için güçlü bir evrimsel seçilim alanıdır. Bakteri aynı konak içerisinde uzun süre boyunca antibiyotikler, immün yanıt, oksidatif stres, besin kısıtlılığı ve diğer mikroorganizmalarla rekabet gibi çok sayıda seçilim baskısına maruz kalır (Rossi et al., 2021; Hall & Mah, 2017). Bu koşullar altında bakteriyel popülasyonun genetik yapısı zaman içinde değişebilir. Özellikle uzun süreli kronik akciğer enfeksiyonlarında aynı hastadan farklı zamanlarda izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında genomik ve fenotipik değişiklikler gösterilmiştir (Rossi et al., 2021; Smith et al., 2006). Bu süreç adaptif evrim olarak değerlendirilebilir. Başlangıçta popülasyonda bulunan varyantlardan bazıları kronik enfeksiyon ortamında daha avantajlı hale gelir ve zaman içerisinde baskın popülasyonu oluşturabilir. Dolayısıyla kronik enfeksiyon sırasında gözlenen bakteriyel adaptasyon yalnızca çevresel koşullara verilen geçici fizyolojik yanıtlarla sınırlı değildir; uzun süreli seçilim sonucunda kalıcı genetik değişiklikler de gelişebilir.

Konak ortamına adaptasyon

Kronik enfeksiyon sırasında *P. aeruginosa*, konak dokusunun fiziksel ve kimyasal özelliklerine uyum sağlamak zorundadır. Özellikle kronik akciğer enfeksiyonlarında bakteriler; yoğun ve visköz mukus, düşük oksijen konsantrasyonu, besin kısıtlılığı, demir kısıtlılığı, oksidatif stres, yüksek hücre yoğunluğu, immün hücre saldırısı ve tekrarlayan antibiyotik maruziyeti ile karşılaşır (Rossi et al., 2021; Malhotra et al., 2019;Govan & Deretic, 1996). Bu koşullar bakterinin metabolizmasını, virülans faktörlerini, yüzey yapısını ve antibiyotik duyarlılığını değiştirebilir. Özellikle konak ortamına uzun süreli adaptasyon sonucunda bazı *P. aeruginosa* popülasyonlarında mukoid fenotip, azalmış motilite, değişmiş quorum sensing aktivitesi ve farklı metabolik profiller ortaya çıkabilmektedir (Rossi et al., 2021; Govan & Deretic, 1996).

Mukoid fenotip ve alginat aşırı üretimi

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının en karakteristik fenotiplerinden biri mukoid fenotiptir. Bu fenotip, bakterinin yüksek miktarda alginat üretmesi sonucunda koloni morfolojisinin mukoid görünüm kazanmasıyla karakterizedir (Ciofu et al., 2010). Alginat, bakterinin ekstraselüler matriksinin önemli bileşenlerinden biridir ve bakterinin çevresel streslerden korunmasına katkıda bulunur. Mukoid fenotip özellikle kistik fibrozis hastalarında kronik akciğer enfeksiyonlarıyla güçlü biçimde ilişkilidir. Bu fenotipin gelişmesinde mucA gibi alginat biyosentezinin düzenlenmesinde rol oynayan genlerde meydana gelen mutasyonlar önemlidir (Ciofu et al., 2010; Martin et al., 1993). *MucA* fonksiyonunun kaybı, alternatif sigma faktörü AlgU'nun aktivitesini artırarak alginat biyosentezinin artmasına yol açabilir. Alginat açısından zengin biyofilm matriksi bakteriyi; fagositoz, antikor ve kompleman etkisi, oksidatif stres ve antibiyotiklerin etkisinden kısmen koruyabilir (Ciofu et al., 2010). Bununla birlikte kronik enfeksiyonlarda mukoid fenotip tek başına

antibiyotik direncinin göstergesi değildir. Mukoid fenotip daha çok persistans ve tolerans sağlayan bir adaptasyon olarak değerlendirilmelidir.

Motilitenin azalması ve yaşam tarzı değişikliği

Akut enfeksiyonlarda *P. aeruginosa*'nın flagellum ve tip IV pilus aracılığıyla gerçekleştirdiği hareketlilik, kolonizasyon ve konak dokusuna ulaşma açısından önemlidir. Buna karşılık kronik enfeksiyonlarda bakterinin hareketlilik kapasitesinde azalma görülebilir. Bu durum, bakterinin planktonik ve hareketli yaşam biçiminden daha çok yüzeye bağlı, biyofilm ilişkili ve lokalize bir yaşam tarzına geçişini yansıtır (Rossi et al., 2021; Moradali et al., 2017). Motilitenin azalması çoğu zaman tek başına bir direnç mekanizması değildir. Ancak bakterinin biyofilm içerisinde kalıcılığını artıran diğer mekanizmalarla birlikte değerlendirildiğinde kronik enfeksiyona adaptasyonun önemli bir göstergesidir. Ayrıca c-di-GMP düzeyindeki artış, motilite ile biyofilm oluşumu arasındaki dengeyi biyofilm yönünde değiştirebilir (Valentini & Filloux, 2016).

Quorum sensing sistemlerinin kronik enfeksiyondaki rolü

Kronik enfeksiyon sırasında yüksek hücre yoğunluğu ve uzun süreli kolonizasyon, quorum sensing sistemlerinin önemini artırmaktadır. *P. aeruginosa*'da bulunan Las, Rhl ve Pqs quorum sensing sistemleri virülans faktörleri, sekonder metabolitler, biyofilm oluşumu ve hücre topluluğunun davranışlarının düzenlenmesinde rol oynar. Bununla birlikte kronik enfeksiyon sırasında quorum sensing aktivitesinin her zaman artması beklenmez. Özellikle uzun süreli kronik enfeksiyonlarda QS fonksiyonunda azalma veya belirli QS sistemlerinin kaybı gözlenebilir. Bu durum ilk bakışta paradoksal görünse de bakterinin yaşam stratejisindeki değişim ile açıklanabilir. Akut enfeksiyonda doku hasarı ve invazyon için yüksek virülans avantaj sağlarken,

kronik enfeksiyonda düşük profilli, metabolik olarak daha az aktif ve konak immün yanıtını daha az uyaran bir fenotip uzun süreli yaşam açısından daha avantajlı olabilir (Williams & Cámara, 2009; Lee & Zhang, 2015).

Metabolik adaptasyon

Kronik enfeksiyonlarda *P. aeruginosa*'nın metabolizması, konak mikroçevresinin özelliklerine göre yeniden düzenlenir. Oksijen ve besin maddelerinin sınırlı olması, bakteriyi alternatif enerji üretim yollarını kullanmaya zorlayabilir. Özellikle kronik akciğer enfeksiyonlarında; düşük oksijen, aminoasitlerin değişen kullanılabilirliği, yağ asitleri, organik asitler ve konak kaynaklı metabolitler bakterinin metabolik tercihlerini etkileyebilir (Malhotra et al., 2019; Palmer et al., 2007). Metabolik adaptasyon yalnızca bakterinin hayatta kalmasını sağlamaz; aynı zamanda antibiyotik duyarlılığını da etkiler. Metabolik olarak yavaşlayan hücreler, özellikle aktif büyüme ve enerji metabolizmasına bağımlı antibiyotiklerin etkisine daha toleran hale gelebilir (Malhotra et al., 2019; Hall & Mah, 2017). Bu nedenle kronik enfeksiyonlarda antibiyotik toleransının önemli bir kısmı metabolik durum ile ilişkilidir.

Persister hücreler ve kronik enfeksiyon

Kronik enfeksiyonlarda bakteriyel popülasyonun tamamı aynı metabolik aktiviteye sahip değildir. Bazı hücreler hızlı şekilde çoğalırken, bazıları metabolik olarak son derece düşük aktivite gösterir. Bu düşük metabolik aktiviteli alt popülasyonlar arasında persister hücreler önemli bir yere sahiptir (Lewis, 2007). Persister hücreler genetik olarak antibiyotik dirençli değildir. Bunun yerine büyüme hızlarının çok düşük olması ve metabolik aktivitelerinin baskılanması sayesinde antibiyotiklerin etkisinden kurtulabilirler (Lewis, 2007; Balaban et al., 2019). Antibiyotik tedavisi sonrasında persister hücrelerin yeniden aktifleşmesi, bakteriyel popülasyonun

tekrar çoğalmasına ve enfeksiyonun nüks etmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle kronik enfeksiyonlarda antibiyotik direnci ile antibiyotik toleransının birbirinden ayrılması özellikle önemlidir.

Genetik adaptasyon ve direnç gelişimi

Kronik enfeksiyonlarda uzun süreli antibiyotik maruziyeti, bakteriyel popülasyon üzerinde güçlü bir seçilim baskısı oluşturur. Bu süreçte özellikle; DNA onarım sistemleri, mutasyon oranını etkileyen mekanizmalar, effluks sistemleri, porinler, antibiyotik hedefleri, biyofilm düzenleyicileri ile ilişkili genetik değişiklikler seçilebilir (Rossi et al., 2021; Hall & Mah, 2017; Smith et al., 2006). Özellikle hipermutatör *P. aeruginosa* suşları kronik enfeksiyonlarda önemli bir fenotip olarak tanımlanmıştır. DNA yanlış eşleşme onarım sistemindeki bozukluklar mutasyon oranını artırarak bakterinin çevresel değişikliklere ve antibiyotik baskısına daha hızlı adapte olmasına olanak sağlayabilir (Oliver et al., 2000). Ancak yüksek mutasyon oranı bakterinin her koşulda avantajlı olacağı anlamına gelmez. Artan mutasyon yükü zararlı mutasyonların ortaya çıkma olasılığını da artırabilir. Bu nedenle hipermutabilite kronik enfeksiyon ortamında bağlama bağlı bir avantaj sağlayabilir.

Effluks sistemlerinin kronik enfeksiyondaki adaptasyonu

Kronik enfeksiyon sırasında tekrarlayan antibiyotik maruziyeti, effluks pompalarının ekspresyonunu ve düzenlenmesini etkileyebilir. Özellikle MexAB-OprM, MexXY-OprM ve diğer RND tipi effluks sistemleri farklı antibiyotik sınıflarına karşı direnç gelişimine katkıda bulunur (Li et al., 2015). Kronik enfeksiyonlarda effluks sistemlerinin sürekli veya tekrarlayan antibiyotik baskısı altında seçilmesi, başlangıçta adaptif olan bir tolerans mekanizmasının zaman içerisinde kalıcı genetik değişikliklerle desteklenmesine yol açabilir. Bu durum çevresel adaptasyon ile genetik direnç arasındaki ilişkinin önemli örneklerinden biridir.

Biyofilm ve kronik enfeksiyon

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının merkezinde biyofilm yaşam tarzı bulunmaktadır. Biyofilm, bakterilerin ekstraselüler polimerik maddeler içerisinde organize olduğu ve çevresel streslere karşı daha yüksek tolerans gösterdiği bir mikrobiyal topluluktur. Biyofilmin kronik enfeksiyonlardaki avantajları arasında: antibiyotik penetrasyonunun azalması, metabolik heterojenlik, oksijen ve besin gradyanlarının oluşması, persister hücrelerin gelişmesi, immün sistemden korunma ve yüksek hücre yoğunluğu sayılabilir. Bununla birlikte biyofilmin antibiyotik direncini yalnızca "antibiyotiğin içeri girmesini engelleyen fiziksel bir bariyer" olarak açıklamak yetersizdir. Biyofilm toleransının metabolik heterojenlik, stres yanıtları, persister hücreler ve mikroçevresel gradyanların birleşimi olduğu kabul edilmektedir (Hall & Mah, 2017; Stewart & Franklin, 2008).

Adaptif Direncin Tedavi Başarısına Etkisi

P.aeruginosa enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı çoğu zaman yalnızca klasik antibiyotik direnci ile açıklanamayacak kadar karmaşık bir süreçtir. Özellikle kronik ve biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda, bakterinin çevresel koşullara bağlı olarak geliştirdiği adaptif direnç ve antibiyotik toleransı, uygun in vitro duyarlılık sonuçlarına rağmen bakteriyel persistansın devam etmesine ve enfeksiyonun tekrarlamasına katkıda bulunabilir (Pang et al., 2019; Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Olivares et al., 2020). Bu nedenle *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi başarısının değerlendirilmesinde yalnızca "bakteri antibiyotiğe duyarlı mı?" sorusu değil, aynı zamanda "bakteri tedavi sırasında hangi fizyolojik durumda bulunuyor?" sorusu da önem taşımaktadır. Adaptif direnç; antibiyotik maruziyeti, hipoksi, besin kısıtlılığı, biyofilm oluşumu ve diğer çevresel stresler sonucunda ortaya çıkan, çoğu zaman geri dönüşümlü fenotipik değişiklikleri ifade eder. Bu durum genetik

olarak dirençli olmayan bakterilerin antibiyotik tedavisi sırasında hayatta kalmasına olanak sağlayabilir (Sindeldecker & Stoodley, 2021). Özellikle biyofilmlerdeki metabolik heterojenlik ve persister hücrelerin varlığı, tedavinin bakteriyel popülasyonun tamamını eradike etmesini güçleştirmektedir (Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Soares et al.,2020).

Adaptif direnç ile tedavi başarısızlığı arasındaki ilişki

Antibiyotik tedavisinin temel amacı, enfeksiyon bölgesindeki bakteriyel yükü klinik iyileşmeyi sağlayacak düzeye indirmek ve mümkün olduğunda bakteriyel eradikasyonu gerçekleştirmektir. Ancak adaptif direnç durumunda bakteriyel popülasyonun bir bölümü antibiyotik maruziyetine karşı geçici olarak daha toleran hale gelebilir (Pang et al.,2019; Sindeldecker & Stoodley, 2021). Bu mekanizmada antibiyotik tedavisi bakteriyel popülasyonu tamamen ortadan kaldırmak yerine, daha toleran hücrelerin seçilmesine neden olabilir. Dolayısıyla klinik olarak başlangıçta yanıt alınmasına rağmen tedavinin tamamlanmasından sonra semptomların yeniden ortaya çıkması mümkün olabilir (Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Olivares et al.,2020). Özellikle biyofilm enfeksiyonlarında tedavi sonrasında semptomların tekrarlaması, adaptif toleransın klinik önemini ortaya koyan başlıca sonuçlardan biridir.

Antibiyotik direnci, tolerans ve persistansın birbirinden ayrılması

Tedavi başarısızlığını değerlendirirken direnç, tolerans ve persistans kavramlarının birbirinden ayrılması gerektiği daha önceki bölümlerde de vurgulanmıştı. Antibiyotik direnci, bakterinin belirli bir antibiyotiğin klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarında çoğalabilmesini sağlayan kalıcı fenotipi ifade eder. Genellikle genetik değişikliklerle ilişkilidir. Antibiyotik toleransı, bakterinin antibiyotik tarafından öldürülmeden daha uzun süre hayatta

kalabilmesini ifade eder; ancak bu durum bakterinin MIC değerinde mutlaka artış meydana gelmesi anlamına gelmez. Persistans ise bakteriyel popülasyon içerisinde antibiyotiğe karşı geçici olarak toleran olan küçük bir alt popülasyonun bulunmasıdır (Lewis, 2007). Bu ayrım klinik açıdan önemlidir. Örneğin standart antibiyotik duyarlılık testinde duyarlı olarak raporlanan bir *P. aeruginosa* izolatı, biyofilm içerisinde veya persister hücreler şeklinde bulunduğunda tedaviye beklenenden daha düşük yanıt verebilir. Dolayısıyla: "Duyarlı" olmak, her koşulda "eradike edilebilir" olmak anlamına gelmeyebilir. Bu ifade özellikle kronik biyofilm enfeksiyonlarının biyolojik özelliklerini açıklamak açısından önemlidir.

Biyofilm oluşumunun tedavi başarısına etkisi

P.aeruginosa'nın biyofilm oluşturma kapasitesi, tedavi başarısızlığının en önemli belirleyicilerinden biridir. Biyofilm içerisindeki bakteriler ekstraselüler polimerik matriks ile çevrilidir. Bu matriks; polisakkaritler, ekstraselüler DNA, proteinler ve diğer moleküllerden oluşur. Matriksin yapısı bazı antibiyotiklerin biyofilm içerisindeki dağılımını ve etkin konsantrasyonlara ulaşmasını etkileyebilir (Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Olivares et al., 2020). Ancak biyofilmin antibiyotik toleransını yalnızca fiziksel bir bariyer olarak değerlendirmek doğru değildir. Güncel yaklaşımda biyofilm toleransı; antibiyotiklerin matriks ile etkileşimi, oksijen ve besin gradyanları, düşük metabolik aktivite, stres yanıtları, effluks pompaları, persister hücreler ve biyofilm ile ilişkili gen ekspresyon değişikliklerinin birleşik sonucu olarak değerlendirilmektedir (Ciofu & Tolker-Nielsen, 2019; Soares et al., 2020; Stewart & Franklin, 2008). Bu nedenle biyofilm içerisinde etkili olan antibiyotik konsantrasyonu planktonik hücreler için belirlenen MIC değerinden bağımsız olarak değerlendirilebilecek farklı bir biyolojik problem oluşturur.

Standart antibiyotik duyarlılık testlerinin sınırlılıkları

Rutin antibiyotik duyarlılık testleri klinik mikrobiyolojinin temel araçlarından biridir ve standardize koşullarda bakterinin planktonik büyümesine dayalı olarak gerçekleştirilir. Bununla birlikte kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında bakteriler çoğu zaman standart laboratuvar koşullarından oldukça farklı mikroçevrelerde bulunur. Biyofilm içerisindeki oksijen gradyanları, düşük metabolik aktivite ve hücreler arası heterojenlik, standart MIC ölçümlerinde tam olarak temsil edilmez. Bu nedenle planktonik bakteriler için belirlenen MIC değeri, biyofilm içerisindeki bakterinin antibiyotiklere göstereceği toleransı her zaman öngöremeyebilir. Çoklu klinik izolatların değerlendirildiği bir çalışmada, *P. aeruginosa*'nın biyofilm koşullarında planktonik büyümeye göre belirgin şekilde daha yüksek tolerans gösterebildiği ve bu etkinin antibiyotiklere göre farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (Thöming & Häussler, 2022). Bu bulgu, antibiyotik duyarlılık testlerinin gereksiz olduğu anlamına gelmemektedir. Aksine, sonuçların enfeksiyonun anatomik bölgesi, biyofilm oluşumu ve klinik bağlamla birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Persister hücrelerin tedavi başarısızlığındaki rolü

Persister hücreler, adaptif antibiyotik toleransının klinik açıdan en dikkat çekici bileşenlerinden biridir. Bu hücreler genetik olarak duyarlı bakterilerden oluşabilir; ancak metabolik aktivitelerinin düşük olması nedeniyle antibiyotik maruziyetinden sağ kurtulabilirler. Antibiyotik tedavisi sırasında aktif olarak çoğalan bakterilerin büyük bölümü elimine edilirken persister hücreler hayatta kalabilir. Antibiyotik konsantrasyonu azaldığında veya tedavi sonlandırıldığında bu hücreler yeniden aktifleşerek çoğalabilir (Lewis, 2007). Bu durum kronik enfeksiyonlarda “tedavi edildi fakat eradike edilemedi” şeklinde görülen klinik tabloya

katkıda bulunabilir. Persister hücrelerin özellikle biyofilm içerisindeki derin ve metabolik olarak düşük aktiviteli bölgelerde bulunması, kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının neden tedaviye dirençli bir klinik seyir gösterebildiğini açıklayan mekanizmalardan biridir.

Sub-MIC antibiyotik konsantrasyonları ve tedavi başarısı

Antibiyotiklerin enfeksiyon bölgesinde her zaman MIC'nin çok üzerinde konsantrasyonlara ulaşması garanti değildir. Özellikle biyofilm, doku penetrasyonu, lokal farmakokinetik özellikler ve değişken kanlanma nedeniyle bakteriler zaman zaman sub-MIC antibiyotik konsantrasyonlarına maruz kalabilir. Sub-MIC düzeyindeki antibiyotik maruziyeti bakterinin yalnızca büyümesini yavaşlatmakla kalmayabilir; aynı zamanda gen ekspresyonunu, biyofilm oluşumunu, quorum sensing sistemlerini ve effluks mekanizmalarını etkileyebilir. Bazı antibiyotiklerin düşük konsantrasyonlarda *P. aeruginosa*'nın biyofilm fenotipini etkileyebildiği ve biyofilm oluşumunu artırabildiği bildirilmiştir (Olivares et al., 2020). Bu nedenle antibiyotiklerin farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) hedeflerinin enfeksiyon bölgesinde gerçekten karşılanması, adaptif toleransın azaltılması açısından önem taşır.

Farmakokinetik/farmakodinamik açıdan adaptif direnç

Antibiyotik tedavisinin başarısı yalnızca doğru antibiyotiğin seçilmesine değil, enfeksiyon bölgesinde yeterli antibiyotik maruziyetinin sağlanmasına da bağlıdır. Özellikle; maksimum konsantrasyon/MIC (Cmax/MIC), eğri altındaki alan/MIC (AUC/MIC) ve zamanın MIC üzerinde olması (%T>MIC) gibi PK/PD parametreleri antibiyotik sınıfına göre tedavi etkinliğini belirler. Bununla birlikte biyofilm enfeksiyonlarında enfeksiyon bölgesi, klasik plazma ve doku kompartımanlarından farklı özellik gösterebilir. Yakın tarihli bir derleme, *P. aeruginosa* biyofilminin

antibiyotik maruziyeti açısından ayrı bir mikrokompartıman olarak değerlendirilmesinin gerekebileceğini vurgulamaktadır (Ciofu et al., 2017). Bu nedenle plazmada yeterli antibiyotik konsantrasyonuna ulaşılması, biyofilm içerisindeki bakterinin aynı antibiyotik maruziyetine sahip olduğu anlamına gelmeyebilir.

Kronik enfeksiyonlarda tedavi süresinin uzamasının paradoksu

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında uzun süreli antibiyotik tedavisi bakteriyel yükün azaltılması açısından gerekli olabilir. Ancak uzamış antibiyotik maruziyeti aynı zamanda bakteriyel popülasyon üzerinde uzun süreli seçilim baskısı oluşturur. Bu nedenle tedavi süresinin uzaması iki farklı ve birbirine zıt sonuç doğurabilir:

Olumlu etki bakteriyel yükün azalması ve klinik olarak kontrol edilebilir olmasıyken, olumsuz etki ise toleran veya dirençli varyantların seçilmesidir.

Özellikle kronik enfeksiyonlarda tekrarlayan antibiyotik kürleri, biyofilm içerisinde bulunan bakterilerin genetik ve fenotipik olarak yeniden şekillenmesine katkıda bulunabilir. Bu durum antibiyotik tedavisinin yalnızca "ne kadar uzun?" sorusuyla değil, "hangi antibiyotik, hangi dozda, hangi sürede ve hangi enfeksiyon mikroçevresinde?"sorularıyla birlikte değerlendirilmesini gerektirir.

Adaptif direnç ve antibiyotik kombinasyonları

Biyofilm ve adaptif toleransın varlığında tek antibiyotik kullanımı bazı durumlarda yetersiz kalabilir. Bu nedenle farklı mekanizmalara sahip antibiyotiklerin kombinasyonu veya ardışık tedavi stratejileri araştırılmıştır (Ciofu et al., 2017). Bununla birlikte kombinasyon tedavisi adaptif toleransı otomatik olarak ortadan kaldırmaz. Farklı antibiyotiklerin biyofilm içerisindeki etkinlikleri birbirinden farklı olabilir ve persister hücreler birçok antibiyotiğe karşı toleran kalabilir (Soares et al., 2020). Dolayısıyla kombinasyon tedavisinin amacı yalnızca planktonik bakterinin öldürülmesi değil,

mümkün olduğunca farklı fizyolojik durumdaki bakteriyel alt popülasyonların hedeflenmesi olmalıdır. Bu yaklaşım özellikle dirençli ve kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında önem taşımaktadır.

Kaynakça

Ahmad, M., Aduru, S. V., Smith, R. P., Zhao, Z., & Lopatkin, A. J. (2025). The role of bacterial metabolism in antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology, 23*(7), 439–454. https://doi.org/10.1038/s41579-025-01155-0

Arai, H. (2011). Regulation and function of versatile aerobic and anaerobic respiratory metabolism in Pseudomonas aeruginosa. *Frontiers in Microbiology, 2*, 103. https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00103

Balaban, N. Q., Helaine, S., Lewis, K., Ackermann, M., Aldridge, B., Andersson, D. I., Brynildsen, M. P., Bumann, D., Camilli, A., Collins, J. J., Dehio, C., Fortune, S., Ghigo, J.-M., Hardt, W.-D., Harms, A., Helaine, S., Hung, D. T., Jensen, P., Juliano, S. A., … Zinkernagel, A. S. (2019). Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nature Reviews Microbiology, 17*, 441–448. https://doi.org/10.1038/s41579-019-0196-3

Ciofu, O., & Tolker-Nielsen, T. (2019). Tolerance and resistance of Pseudomonas aeruginosa biofilms to antimicrobial agents—How P. aeruginosa can escape antibiotics. *Frontiers in Microbiology, 10*, 913. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00913

Ciofu, O., Mandsberg, L. F., Bjarnsholt, T., Wassermann, T., & Høiby, N. (2010). Genetic adaptation of Pseudomonas aeruginosa during chronic lung infection of patients with cystic fibrosis: Strong and weak mutators with heterogeneous genetic backgrounds emerge in mucA and/or lasR mutants. *Microbiology, 156*(4), 1108–1119. https://doi.org/10.1099/mic.0.033993-0

Ciofu, O., Moser, C., Jensen, P. Ø., & Høiby, N. (2022). Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nature Reviews Microbiology, 20*, 621–635. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00682-4

Ciofu, O., Rojo-Molinero, E., Macià, M. D., & Oliver, A. (2017). Antibiotic treatment of biofilm infections. *APMIS, 125*(4), 304–319. https://doi.org/10.1111/apm.12673

Cornelis, P., & Dingemans, J. (2013). Pseudomonas aeruginosa adapts its iron uptake strategies in response to the environment.

Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 3, 75. https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00075

Elbehiry, A., & Marzouk, E. (2026). Beyond resistance genes: Pseudomonas aeruginosa as a complex adaptive system driving persistence, evolution, and antimicrobial resistance. *Life, 16*, 1163. https://doi.org/10.3390/life16071163

Fernández-Billón, M., Llambías-Cabot, A. E., Jordana-Lluch, E., Oliver, A., & Macia, M. D. (2023). Mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms. *Biofilm, 5*, 100129. https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2023.100129

Flores-Percino, D., Osorio-Llanes, E., Sepulveda, Y., Castellar-López, J., Belón Madera, R., Rosales Rada, W., Meléndez, C. M., & Mendoza-Torres, E. (2024). Mechanisms of the quorum sensing systems of Pseudomonas aeruginosa: Host and bacteria. *Current Medicinal Chemistry, 31*, 5755–5767.

García-Reyes, S., Soberón-Chávez, G., & Cocotl-Yanez, M. (2020). The third quorum-sensing system of Pseudomonas aeruginosa: Pseudomonas quinolone signal and the enigmatic PqsE protein. *Journal of Medical Microbiology, 69*(1), 25–34.

Govan, J. R. W., & Deretic, V. (1996). Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoid Pseudomonas aeruginosa and the lung environment. *Microbiological Reviews, 60*(3), 539–574. https://doi.org/10.1128/mr.60.3.539-574

Guo, L., Ruan, Q., Ma, D., & Wen, J. (2024). Revealing quorum-sensing networks in Pseudomonas aeruginosa infections through internal and external signals to prevent new resistance trends. *Microbiological Research, 289*, 127915. https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127915

Hall, C. W., & Mah, T. F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews, 41*(3), 276–301. https://doi.org/10.1093/femsre/fux010

Jo, J., Price-Whelan, A., & Dietrich, L. E. P. (2022). Gradients and consequences of heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews*

Microbiology, 20(10), 593–607. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00692-2

Kariminik, A., Baseri-Salehi, M., & Kheirkhah, B. (2017). Pseudomonas aeruginosa quorum sensing modulates immune responses: An updated review article. *Immunology Letters, 190*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.002

Katharios-Lanwermeyer, S., Whitfield, G. B., Howell, P. L., & O'Toole, G. A. (2021). Pseudomonas aeruginosa uses c-di-GMP phosphodiesterases RmcA and MorA to regulate biofilm maintenance. *mBio, 12*(1), e03384-20. https://doi.org/10.1128/mBio.03384-20

Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., Hayete, B., Lawrence, C. A., & Collins, J. J. (2007). A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell, 130*(5), 797–810. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.049

Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in Pseudomonas aeruginosa. *Protein & Cell, 6*, 26–41. https://doi.org/10.1007/s13238-014-0110-x

Letizia, M., Diggle, S. P., & Whiteley, M. (2025). Pseudomonas aeruginosa: Ecology, evolution, pathogenesis and antimicrobial susceptibility. *Nature Reviews Microbiology, 23*(11), 701–717. https://doi.org/10.1038/s41579-025-01193-8

Lewis, K. (2007). Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Reviews Microbiology, 5*, 48–56. https://doi.org/10.1038/nrmicro1557

Li, X.-Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews, 28*(2), 337–418. https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14

Lorusso, A. B., Carrara, J. A., Barroso, C. D. N., Tuon, F. F., & Faoro, H. (2022). Role of efflux pumps on antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(24), 15779. https://doi.org/10.3390/ijms232415779

Malhotra, S., Hayes, D., Jr., & Wozniak, D. J. (2019). Cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa: The host-microbe interface. *Clinical Microbiology Reviews, 32*(3), e00138-18. https://doi.org/10.1128/CMR.00138-18

Martin, D. W., Schurr, M. J., Mudd, M. H., Govan, J. R. W., Holloway, B. W., & Deretic, V. (1993). Mechanism of conversion to mucoidy in Pseudomonas aeruginosa: Mutational activation of alginate biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90*(18), 8377–8381. https://doi.org/10.1073/pnas.90.18.8377

Mohamed, F. A., et al. (2020). Oxidative stress influences Pseudomonas aeruginosa susceptibility to antibiotics and reduces its pathogenesis in host. *Current Microbiology, 77*, 479–490.

Moradali, M. F., Ghods, S., & Rehm, B. H. A. (2017). Pseudomonas aeruginosa lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 7*, 39. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039

Nguyen, D., Joshi-Datar, A., Lei, J., Davis, M. R., D'Argenio, D. A., Stone, G., & O'Toole, G. A. (2011). Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacterial populations. *Science, 334*(6058), 982–986. https://doi.org/10.1126/science.1211037

Olivares, E., Badel-Berchoux, S., Provot, C., Prévost, G., Bernardi, T., & Jehl, F. (2020). Clinical impact of antibiotics for the treatment of Pseudomonas aeruginosa biofilm infections. *Frontiers in Microbiology, 10*, 2894. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02894

Oliver, A., Cantón, R., Campo, P., Baquero, F., & Blázquez, J. (2000). High frequency of hypermutable Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis chronic infection. *Science, 288*(5469), 1251–1254. https://doi.org/10.1126/science.288.5469.1251

Palmer, K. L., Aye, L. M., & Whiteley, M. (2007). Nutritional cues control Pseudomonas aeruginosa multicellular behavior in the

cystic fibrosis lung. *Journal of Bacteriology, 189*(3), 807–813. https://doi.org/10.1128/JB.01427-06

Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.-J., & Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: Mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances, 37*(1), 177–192. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

Poole, K. (2005). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56*(1), 20–51. https://doi.org/10.1093/jac/dki171

Rossi, E., La Rosa, R., Bartell, J. A., Marvig, R. L., Haagensen, J. A. J., Sommer, L. M., Molin, S., & Johansen, H. K. (2021). Pseudomonas aeruginosa adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis. *Nature Reviews Microbiology, 19*(5), 331–342. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00477-5

Schobert, M., & Tielen, P. (2010). Contribution of oxygen-limiting conditions to persistent infection of Pseudomonas aeruginosa. *Future Microbiology, 5*(4), 603–621. https://doi.org/10.2217/fmb.10.16

Schuster, M., & Greenberg, E. P. (2006). A network of networks: Quorum-sensing gene regulation in Pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Medical Microbiology, 296*(2–3), 73–81. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2006.01.036

Shepherd, M. J., Fu, T., Harrington, N. E., Kottara, A., Cagney, K., Chalmers, J. D., Paterson, S., Fothergill, J. L., & Brockhurst, M. A. (2024). Ecological and evolutionary mechanisms driving within-patient emergence of antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology, 22*, 650–665. https://doi.org/10.1038/s41579-024-01041-1

Sindeldecker, D., & Stoodley, P. (2021). The many antibiotic resistance and tolerance strategies of Pseudomonas aeruginosa. *Biofilm, 3*, 100056. https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2021.100056

Skaar, E. P. (2010). The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathogens, 6*(8), e1000949. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000949

Smith, E. E., Buckley, D. G., Wu, Z., Saenphimmachak, C., Hoffman, L. R., D'Argenio, D. A., Miller, S. I., Ramsey, B. W., & Speert, D. P. (2006). Genetic adaptation by Pseudomonas aeruginosa to the airways of cystic fibrosis patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103*(22), 8487–8492. https://doi.org/10.1073/pnas.0602138103

Soares, A., Alexandre, K., & Etienne, M. (2020). Tolerance and persistence of Pseudomonas aeruginosa in biofilms exposed to antibiotics: Molecular mechanisms, antibiotic strategies and therapeutic perspectives. *Frontiers in Microbiology, 11*, 2057. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02057

Stewart, P. S., & Franklin, M. J. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews Microbiology, 6*(3), 199–210. https://doi.org/10.1038/nrmicro1838

Thöming, J. G., & Häussler, S. (2022). Pseudomonas aeruginosa is more tolerant under biofilm than under planktonic growth conditions: A multi-isolate survey. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 12*, 851784. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.851784

Trottier, M. C., de Oliveira Pereira, T., Groleau, M.-C., Hoffman, L. R., Dandekar, A. A., & Déziel, E. (2024). The end of the reign of a "master regulator"? A defect in function of the LasR quorum sensing regulator is a common feature of Pseudomonas aeruginosa isolates. *mBio, 15*(3), e02376-23. https://doi.org/10.1128/mbio.02376-23

Turkina, M. V., & Vikström, E. (2019). Bacteria-host crosstalk: Sensing of the quorum in the context of Pseudomonas aeruginosa infections. *Journal of Innate Immunity, 11*(3), 263–279. https://doi.org/10.1159/000494069

Wellington Miranda, S., Asfahl, K. L., Dandekar, A. A., & Greenberg, E. P. (2022). Pseudomonas aeruginosa quorum sensing.

In *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 1386, pp. 95–115). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1_4

Williams, P., & Cámara, M. (2009). Quorum sensing and environmental adaptation in Pseudomonas aeruginosa: A tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Current Opinion in Microbiology, 12*(2), 182–191. https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.01.005

Wimpenny, J., Manz, W., & Szewzyk, U. (2000). Metabolic heterogeneity within biofilm. *FEMS Microbiology Reviews, 24*, 661–671. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2000.tb00565

Xiong, Y.-Q., Caillon, J., Karchmer, A. W., & Bayer, A. S. (1996). Influence of pH on adaptive resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides and their postantibiotic effects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 40*(1), 35–39. https://doi.org/10.1128/AAC.40.1.35


BİDGE