



Editörler

Prof. Dr. Deniz Gür
Prof. Dr. Zeynep Gülay



Yardımcı Editör

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez

İçindekiler

Antifungal aktiviteye sahip yeni moleküllerin geliştirilmesinde yapay zekâ kullanımı.....	2
Antibiyotik direncinde CRISPR-Cas; Çalışmalar ve uygulamalar	5
ECCMID GLOBAL'den dikkat çeken bir oturum: GSBL ve karbapenemaz üreten bakteriler en iyi nasıl saptanır?.....	15
Antibiyotik direncine karşı yeni geliştirilen bazı antibiyotikler: ESCMID Global 2026'dan bir derleme	18
Güncel yayınlar	20
Pfizer-TMC-ADTS eğitim toplantısı.....	27
16. Antimikrobik Kemoterapi Günleri toplantısı yapıldı	28
ß-Laktam Antibiyotiklere Direnç kitabı yayımlandı	29

Değerli meslektaşlarımız,

ADTS Bültenimizin 2026 yılındaki ikinci sayısını yayınlıyoruz.

Bu sayımızda Dr. Gülcan Kuyucuklu Kazan sizler için "Antifungal Aktiviteye Sahip Yeni Moleküllerin Geliştirilmesinde Yapay Zekâ Kullanımı" nı yazdı.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin genç üyeleri Dr. Ayşegül Ateş, Dr. Beyza Aydın ve Dr. Cihan Taştan, son yıllarda gündeme gelen "CRISPR/Cas" tekniğinin antibiyotik direncindeki çalışma ve uygulamalarını özetledi.

Prof. Dr. Gülçin Bayramoğlu ESCMID Global 2026'da dikkat çeken bir oturumu derledi. Oturumun başlığı: GSBL ve karbapenemaz üreten bakteriler en iyi nasıl saptanır?

Bültenimizin "yeni antibiyotikler" bölümünde Dr. Mervenur Demir ESCMID Global 2026'da yer alan, antibiyotik direncine karşı yeni geliştirilen antibiyotiklerin ele alındığı bazı sunumları özetledi.

Prof. Dr. Zeynep Gülay her sayımızda olduğu gibi antibiyotik direncine ilişkin en güncel yayınlardan bazılarını sizler için özetledi.

Bültenimizin son bölümünde ADTS grubumuzun faaliyetlerine ilişkin bazı haberler yer alıyor.

Bu sayıda emeği geçen tüm arkadaşlarımıza teşekkür eder, bu bültenimizi de zevkle okumanızı dileriz.

Bilimsel kurul

Prof. Dr. Şöhret Aydemir
Prof. Dr. Ufuk Hasdemir
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Prof. Dr. Güner Söyletir

Prof. Dr. Çiğdem Kayacan
Doç. Dr. Onur Karatuna
Doç. Dr. Serap Süzük
Doç. Dr. Pınar Sağıroğlu

Antifungal aktiviteye sahip yeni moleküllerin geliştirilmesinde yapay zekâ kullanımı



Dr. Öğr. Üyesi Gülcan Kuyucuklu Kazan

Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

Yapay zekâ (YZ), özellikle yeni ilaçların geliştirilmesi ve optimizasyonu süreçlerinde antifungal ilaç geliştirme alanında dönüştürücü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Büyük ölçekli biyolojik, kimyasal ve klinik veri setlerini entegre eden YZ temelli platformlar; ilaç-hedef etkileşimlerini yüksek doğrulukla öngörebilmekte, potansiyel aday bileşikler ön plana çıkabilmekte ve moleküler yapıların rasyonel biçimde optimize edilmesini sağlamaktadır (1). Bu bağlamda, bilinen antifungal antibiyotiklerin fizikokimyasal özellikleri kullanılarak eğitilen makine öğrenmesi (MÖ) modelleri, aktif ve inaktif bileşikler etkin şekilde ayırt edebilmekte; böylece sanal tarama süreçlerini hızlandırarak aday molekül havuzunun önemli ölçüde daraltılmasına katkı sağlamaktadır (2). Öte yandan MÖ yaklaşımları, antifungal direnç yol açan mutasyonların öngörülmesinde önemli bir rol üstlenirken, AlphaFold gibi ileri yapısal modelleme araçları antifungal hedef proteinlerin yüksek doğrulukla yapısal analizine olanak tanımaktadır (3).

Derin öğrenme temelli üretici modeller ile moleküler dinamik simülasyonların entegrasyonu, antifungal ilaç geliştirme süreçlerini daha da ivmelendirmiştir. Bu yaklaşımlar; β -(1,3)-D-glukan sentaz (Fks1), lanosterol 14 α -demetilaz (Erg11) ve kitin sentaz gibi fungal yaşam döngüsü için kritik öneme sahip proteinleri hedefleyen bileşiklerin bağlanma afinitelerinin tahmininde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Örneğin, *Candida albicans* FKS1 genini hedef alan bir MÖ modelinde %96,72 doğruluk oranına ulaşılmıştır (4). Benzer şekilde, derin öğrenme ve moleküler yerleştirme yöntemleri kullanılarak 1.930 FDA onaylı ilaç, *C. albicans* dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi açısından taranmış; paritaprevir, lumakaftor ve rifampin potansiyel inhibitörler olarak tanımlanmıştır (5). Azol dirençli *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonlarının artışına yönelik yürütülen bir çalışmada ise pirimidin biyosentez yolağında işlev gören AfDHODH enzimi hedef alınmış, 13 aday molekül belirlenmiş ve bunlardan ikisinin *in vitro* koşullarda 100 μ M'nin altında inhibitör konsantrasyonda etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (6).

Yapay zekâ teknolojileri, antifungal peptitlerin keşfi ve tasarımında da kayda değer ilerlemeler sağlamıştır (7). Derin öğrenme ile kantitatif yapı-etki ilişkisi (QSAR) analizlerini birleştiren DL-QSARES yaklaşımı ile *de novo* olarak 49 antifungal peptit tasarlanmış; bunlardan AFP-13'ün *C. albicans*'a karşı güçlü antifungal aktivite sergilediği ve hayvan modellerinde terapötik etkinlik sağladığı gösterilmiştir (8). Benzer şekilde, difüzyon modelleri ve moleküler dinamik analizler kullanılarak antifungal özellik taşıyan 25 peptit tanımlanmış; bu peptitler arasında AMP-29'un *Candida glabrata*'ya karşı etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (9). EvoGradient, BroadAMP-GPT ve AMPSphere gibi ileri YZ platformları, dirençli patojenlere karşı yüksek başarı oranlarıyla antimikrobiyal peptit tasarımında etkinliklerini kanıtlamıştır (10). EvoGradient yaklaşımıyla geliştirilen 32 peptidin tamamının en az bir ESKAPE patojenine karşı aktif olduğu ve hayvan modellerinde etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (11). BroadAMP-GPT platformu %57 başarı oranıyla dikkat çekerken, AMPSphere platformu kapsamında 150.000'den fazla genom analiz edilerek 860.000'den fazla potansiyel peptit öngörülmüş; test edilen peptitlerin önemli bir bölümünde membran bütünlüğünü bozmaya dayalı antimikrobiyal aktivite saptanmıştır (12).

Sistem biyolojisi yaklaşımlarının YZ ile entegrasyonu, antifungal hedeflerin belirlenmesine önemli katkılar sunmaktadır. Genomik, proteomik ve transkriptomik veri setlerinin bütüncül değerlendirilmesi, yeni antifungal hedeflerin tanımlanmasını ve ilaç direnciyle ilişkili genetik varyantların ortaya konmasını kolaylaştırmaktadır. *Candidozyma auris* (*Candida auris*) için geliştirilen genom ölçekli metabolik model (iRV973), farklı besiyeri

koşullarındaki büyümeyi başarıyla öngörmüş ve serum ortamında işlevsel olan 50 korunmuş enzimi tanımlamıştır (13). *C. albicans*'ta ise yaklaşık 6.500 genin tarandığı çalışmalar sonucunda fungusa özgü esansiyel genler belirlenmiş; glutaminil-tRNA sentetazı hedefleyen NP-BTA bileşiği yeni bir antifungal etki mekanizması olarak tanımlanmıştır (14). Ayrıca sınırlı sayıda genomik varyant kullanılarak oluşturulan MÖ modelleri ile *Candida parapsilosis*'te mikafungin heterodirencinin hızlı ve güvenilir biçimde saptanabildiği gösterilmiştir (15).

AlphaFold teknolojisinin geliştirilmesi, antifungal hedef proteinlerin yapısal analizinde çığır açıcı bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Bu teknoloji aracılığıyla ekinokandinlerin birincil hedefi olan Fks1 proteininin üç boyutlu yapısı çözümlenmiş; direnç mekanizmaları, katalitik süreçler ve Rho1 aracılı aktivasyon detaylı biçimde aydınlatılmıştır (16). Erg11-Ncp1 etkileşimi üzerine yürütülen çalışmalar ise azol duyarlılığını modüle eden kritik bölgeleri ortaya koymuştur. AlphaFold ile FoldX'in entegre kullanımı sayesinde Fcy1 enzimindeki protein stabilitesini bozan mutasyonların 5-flusitozin direncinde belirleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir (17).

Sonuç olarak, yapay zekâ, makine öğrenmesi ve derin öğrenme temelli yaklaşımlar; ilaç yeniden konumlandırma, hedef belirleme, peptit tasarımı ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri başta olmak üzere pek çok alanda antifungal ilaç geliştirme süreçlerini köklü biçimde dönüştürmektedir. Giderek artan küresel antifungal direnç yüküyle mücadelede, bu teknolojilerin yeni nesil terapötiklerin geliştirilmesinde belirleyici bir rol üstleneceği öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Zhou Z, Shyti I, Kim J, You L. Predicting population dynamics of antimicrobial resistance using mechanistic modeling and machine learning. *Adv Drug Deliv Rev.* 2025; 225:115661. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2025.115661>
2. Randall JR, Vieira LC, Wilke CO, Davies BW. Deep mutational scanning and machine learning for the analysis of antimicrobial-peptide features driving membrane selectivity. *Nat Biomed Eng.* 2024; 8:842-853. <https://doi.org/10.1038/s41551-024-01243-1>
3. Li Y, Qiao Y, Ma Y, Xue P, Ding C. AI in fungal drug development: opportunities, challenges, and future outlook. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025; 15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1610743>
4. Gao A, Kouznetsova VL, Tsigelny IF. Machine-learning-based virtual screening to repurpose drugs for treatment of *Candida albicans* infection. *Mycoses.* 2022; 65:794-805. <https://doi.org/10.1111/myc.13475>
5. Joshi T, Pundir H, Chandra S. Deep-learning based repurposing of FDA-approved drugs against *Candida albicans* dihydrofolate reductase and molecular dynamics study. *J Biomol Struct Dyn.* 2022; 40:8420-8436. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1911851>
6. Li K, Xia W, Zhang JZH. Discovery of novel inhibitors of *Aspergillus fumigatus* DHODH via virtual screening, MD simulation, and in vitro activity assay. *Molecules.* 2025;30:2607. <https://doi.org/10.3390/molecules30122607>
7. Szymczak P, Zarzecki W, Wang J, et al. AI-driven antimicrobial peptide discovery: mining and generation. *Acc Chem Res.* 2025; 58:1831-1846. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00594>
8. Yin K, Li R, Zhang S et al. Deep learning combined with quantitative structure-activity relationship accelerates de novo design of antifungal peptides. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12:e2412488. <https://doi.org/10.1002/advs.202412488>
9. Wang Y, Song M, Liu F et al. Artificial intelligence using a latent diffusion model enables the generation of diverse and potent antimicrobial peptides. *Sci Adv.* 2025;11:eadp7171. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adp7171>

10. Wang B, Lin P, Zhong Y et al. Explainable deep learning and virtual evolution identifies antimicrobial peptides with activity against multidrug-resistant human pathogens. *Nat Microbiol.* 2025;10:332-347. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01907-3>
11. Li Y, Xu X, Zhang X et al. BroadAMP-GPT: AI-driven generation of broad-spectrum antimicrobial peptides for combating multid-resistant ESKAPE pathogens. *Gut Microbes.* 2025;17:2523811. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2523811>
12. Santos-Junior CD, Torres MDT, Duan Y et al. Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning. *Cell.* 2024;187:3761-3778.e3716. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.013>
13. Viana R, Carreiro T, Couceiro D et al. Metabolic reconstruction of the human pathogen *Candida auris*: using a cross-species approach for drug target prediction. *FEMS Yeast Res.* 2023; 23:foad045. <https://doi.org/10.1093/femsyr/foad045>
14. Fu C, Zhang X, Veri AO et al. Leveraging machine learning essentiality predictions and chemogenomic interactions to identify antifungal targets. *Nat Commun.* 2021; 12:6497. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26850-3>
15. Zhai B, Liao C, Jaggavarapu Set al. Antifungal heteroresistance causes prophylaxis failure and facilitates breakthrough *Candida parapsilosis* infections. *Nat Med.* 2024;30:3163-3172. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03183-4>
16. Hu X, Yang P, Chai C et al. Structural and mechanistic insights into fungal β -1,3-glucan synthase FKS1. *Nature.* 2023; 616:190-198. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05856-5>
17. Després PC, Cisneros AF, Alexander EMM et al. Asymmetrical dose responses shape the evolutionary trade-off between antifungal resistance and nutrient use. *Nat Ecol Evol.* 2022; 6:1501-1515. <https://doi.org/10.1038/s41559-022-01846-4>

Antibiyotik direncinde CRISPR-Cas; Çalışmalar ve uygulamalar



Ayşegül Ateş

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir



Beyza Aydın

Üsküdar Üniversitesi, Transgenik Hücre Teknolojileri ve Epigenetik Uygulama ve Araştırma Merkezi (TRGENMER), İstanbul

Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul



Cihan Taştan

Üsküdar Üniversitesi, Transgenik Hücre Teknolojileri ve Epigenetik Uygulama ve Araştırma Merkezi (TRGENMER), İstanbul

Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

Giriş

Canlıların varlığını sürdürebilmesinde "uyum" kadar "rekabet" de belirleyici bir itici güç olmaktadır. Mikroorganizma ekosistemlerinde bu rekabetin en çarpıcı örneklerinden biri, bakteriler ile onların doğal avcıları olarak kabul edilen bakteriyofajlar arasındaki sürekli ve dinamik etkileşimdir. Bu etkileşim, yalnızca popülasyon düzeyinde bir denge oluşturmakla kalmamakta; aynı zamanda fajların bakteriyel savunma mekanizmalarını aşmaya yönelik stratejiler geliştirmesi ve bakterilerin de buna karşı yeni savunma bariyerleri üretmesiyle şekillenen bir "evrimsel silahlanma yarışı"na dönüşmektedir. Bu karşılıklı adaptasyon döngüsü, restriksiyon-modifikasyon sistemleri, abortif enfeksiyon yanıtları ve CRISPR-Cas gibi çok sayıda savunma mimarisinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bununla birlikte, modern tıpta enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde en temel dayanaklardan biri olan antibiyotiklerin etkinliği, antimikrobiyal direncin artışı nedeniyle giderek azalmakta; mevcut tedavi seçenekleri daralmakta ve özellikle çok ilaca dirençli patojenler önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Son yirmi yılda yeni antibiyotik geliştirme hızının belirgin biçimde düşmesi, klasik antibiyotik keşif hattının bu gereksinimi karşılamada yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle, dirençli mikroorganizmalarla mücadelede yeni nesil ve alternatif antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Sentetik biyolojideki ilerlemeler, mikrobiyal genomların hedeflenebilir biçimde manipüle edilmesine olanak tanıyan yeni genom mühendisliği araçlarını gündeme taşımıştır. Prokaryotların yabancı genetik elementlere karşı geliştirdiği adaptif bağışıklık mekanizması olan CRISPR-Cas sistemleri; günümüzde diziye özgü, programlanabilir nükleaz platformları olarak değiştirilmiştir. CRISPR-Cas teknolojisi ile bakteri genomunda gerçekleştirilen hedefe yönelik müdahaleler, antibiyotik direncine karşı yenilikçi çözümler sunma potansiyeli taşımakta; belirli bakteri türlerinin ve suşlarının seçici olarak elimine edilmesi veya direnç genlerinin devre dışı bırakılması gibi yaklaşımlar "akıllı antimikrobiyal" konseptinin temelini oluşturmaktadır. Bu bölümde, bakteriyofaj-bakteri etkileşiminin evrimsel bağlamı ve bu ilişkinin bakteriyel savunma repertuarını nasıl şekillendirdiği özetlenmekte; ardından CRISPR-Cas sistemlerinin temel bileşenleri, çalışma prensipleri ve antimikrobiyal amaçlı yeniden programlanabilirliği ele alınmaktadır.

CRISPR-temelli diziyeye özgöl antimikrobiyal stratejilerde hedef seçimi (direnç/virölans genleri), olası biyolojik sonuçlar (bakterisidal etki, plazmid kaybı, yeniden duyarlılaştırma), taşıyıcı/delivery yaklaşımları ve translasyonel sınırlılıklar (özgüllük, direnç gelişimi, güvenlik ve mikrobiyota etkileri) bütüncül bir çerçevede tartışılmaktadır. Bu kapsamla bölümün amacı, CRISPR-Cas temelli antimikrobiyallerin bilimsel temelini ve uygulama potansiyelini, güncel antibiyotik direnç sorunu bağlamında sistematik biçimde ortaya koymaktır. Bu rekabetçi tutum bütün tarafların kendilerini geliştirmelerine yönelik hamleler yapmasına olanak sağlayabilir (1, 2). Ekonomiden biyolojiye kadar pek çok alanda aktif olarak karşımıza çıkan bu rekabetçi düzen faj ve bakteri arasındaki ilişkinin de temelini oluşturmaktadır.

Faj-Bakteri İlişkisi

Fajlar, bakterileri enfekte eden virüslerdir. Gezegende tahmini olarak 10^{31} faj partikülü bulunmaktadır, bu rakam dünyadaki her bir kum tanesi için yaklaşık bir trilyon faj anlamına gelmektedir (3). "Doğada bir bakteri varsa, onu enfekte eden faj da mutlaka vardır" varsayımı bu yüksek popölasyon sayısını desteklemektedir (4). Litik veya lizojenik özelliklerdeki yaşam şekilleriyle konak üzerinde etki gösterebilen fajlar enfeksiyon hastalıklarından gıda, ilaç ve biyoteknoloji sahasına kadar hemen her yerde karşımıza çıkabilmektedirler. Litik fajlar uygun konağı bulduktan sonra hücre içine girerek kendine ait viral proteinleri ve nükleik asitleri sentezletirirler. Hücre içinde gelişimini tamamlayıp virion yapısını kazandıktan sonra hücreyi lize ederek diğer hücreleri enfekte etmek için yeni konaklar ararlar. Lizojenik özellikteki fajlarda ise faja ait genomik materyal hücre içine girdikten sonra bakteri genomuna entegre olur ve konak hücrede sessiz bir şekilde varlığını sürdürür (3). Konağın UV ışığa, kimyasal bileşenlere maruz kalması besin kaynaklarının tükenmesi gibi çevresel değişimlere bağlı olarak faj aktive olur ve buna bağlı olarak litik döngü başlar. Virüs konak hücreyi faj üretim merkezi gibi görerek yeni virüs partiküllerinin oluşmasını sağlar. Virionlar hücreyi patlatarak yeni hücreleri enfekte etmek için saçılır (5). Tüm bu yaşam mekanizmaları özetlenecek olursa, fajların bir bakteriyi enfekte edebilmesi için öncelikle protein, polisakkarit veya lipopolisakkarit yapısında olabilen bakteri yüzey reseptörlerine tutunması gerekir. Tutunmadan sonra sahip olduğu kuyruk yapısıyla genomik içeriğini hücreye enjekte eder. Hücre sitozölüne giren genomik materyal replikasyon, transkripsiyon ve transkripsiyona uğrar. Konak hücrenin yönlendirilmesiyle üretilen viral ürünler bir araya gelerek yeni faj partiküllerini oluşturur. Faj virionları yeterli sayıya ulaştıktan sonra hücreden ayrılır (6).

Tüm bu mekanizmalarla fajlar bakteri hücrelerini kendi istekleri doğrultusunda kullanmaktadır. Bakteriler ise geliştirdikleri çok sayıda anti-faj stratejisiyle faj enfeksiyonlarıyla mücadele etmektedir. Bakteri kendi hücre yüzeyindeki fajın tutunacağı reseptörlerde mutasyon oluşturabilir, kapsül veya diğer ekstraselüler yapılar ile reseptörü maskeleyebilir, inhibitör proteinlerin üretimi gibi farklı stratejilerle fajın tutunmasını engelleyebilmektedir (5, 7). Bakteri faj genomunun replikasyonunu engellemek amacıyla restriksiyon enzimleri ile yabancı genomu kesebilir, toksin gibi çeşitli moleküller kullanarak abortif enfeksiyonlar oluşturabilir veya translasyonu inhibe edebilir (8). Fajlarla mücadelede doğal immün sistem gibi görev yapan tüm bu mekanizmalar bakterilerin olası bir faj enfeksiyonuna karşı hayatta kalmasını sağlamak amacıyla oluşturdukları stratejilerdir. Bakterilerin tüm bu doğal savunma stratejilerine karşın fajlar ise antistrategiler üretebilmiştir. Bakteri kendi membran yüzeyindeki reseptörü değiştirdiğinde veya reseptörünü mutasyona uğrattığında, faj reseptör bağlanma proteinlerini değiştirebilir veya maskelenmiş reseptörlere erişmek için degradasyon edici enzimler üretebilir. Abortif enfeksiyon veya restriksiyon enzimlerinden korunabilmek amacıyla kendi genomunda değişiklikler oluşturabilir. Fajların savunma yanıtı olarak oluşturdukları bu anti-strategilere karşı bakteriler adaptif immün sistemleriyle mücadele edebilmektedir. CRISPR-Cas9 sistemi olarak bilinen faj, plazmid, integratif veya konjugatif elemanlar gibi yabancı genomik materyale karşı bir bellek mekanizması oluşturan bu sistem, arkelerin %80'inde bakterilerin ise yaklaşık %42'sinde bulunmaktadır (9).

CRISPR-Cas Sistemi

CRISPR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat" (düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrarlar)- CRISPR-associated proteins (Cas) sistemi, bakteri ve arkelerin plazmid veya faj gibi yabancı genomik materyale karşı geliştirdiği ve bu materyali yok etmesini sağlayan adaptif bir RNA temelli nükleaz kompleksidir (10).

CRISPR-Cas sisteminin temel mekanizması yabancı bir virüs, faj veya plazmid DNA'sının veya RNA'sının hücre içine girişiyle başlamaktadır. Yabancı nükleotidler bir Cas kompleksi tarafından tanınır ve yaklaşık 30 baz çifti (base pair, bp) uzunluğunda küçük parçalara ayrılır ve "spacer" olarak isimlendirilen bu parçalar bakterinin CRISPR dizisine eklenir. "Spacer"lar bakterinin daha önce karşılaştığı faj veya plazmid DNA'larının kaydını tutan ve sonraki karşılaşmalarda hatırlatıcı bilgiler içeren dizilerdir (10). PAM (Protospacer adjacent motif) sekansına sahip yabancı DNA, tekrarlayan genlerle birlikte CRISPR bölgesine yerleştirilir. Bakteriyel genomlardaki CRISPR dizileri, yabancı genoma ait 30 bp'lik bilgileri taşıyan spacer bölgeleriyle ayrılmış tekrarlayıcı elemanları içerir. CRISPR dizisindeki her tekrarlayıcı eleman bir spacer ile birleşik olarak bulunur ve tek bir CRISPR RNA (crRNA)'yı kodlar. Bakteriyel CRISPR bölgesindeki tekrarlar içindeki PAM tanıma dizilerinin eksikliği CRISPR-Cas sistemlerinin kendini hedefleme ve kendini kesme olasılığını ortadan kaldırır. Cas proteinleri daha sonra crRNA'ları üretmek için CRISPR bölgesinin transkripsiyonunu sağlar. Bakteri hücresi ilerleyen süreçte aynı genom ile tekrar enfekte olur veya karşılaşır transkriptte olmuş crRNA'lar Cas proteinleri ile bir ribonükleoprotein kompleksi oluşturur (11, 12). Dizi homolojisi vasıtasıyla, bu crRNA'lar bir Cas nükleazını, türe özgü PAM dizisinin yanında bulunan yabancı genetik materyale yönlendirir. CRISPR-Cas kompleksi yabancı DNA'ya bağlanır ve yok etmek için parçalara ayrılır.

CRISPR sistemleri, PAM dizilimindeki çeşitlilik ve Cas proteinlerinin sayısı ve tipi bakımından son derece çeşitlidir. CRISPR bölgesinin organizasyonu ve Cas genlerinin içeriğine göre CRISPR-Cas sistemleri 2 sınıfa, 6 tipe ve çok sayıda alt tipe ayrılmaktadır. Sınıf 1 CRISPR-Cas sistemleri 3 tipe (tip I, III, IV) ayrılmaktadır ve temel olarak multi-subunit Cas protein kompleksine (cascade surveillance complex) sahiptir. Sınıf 2 CRISPR-Cas sistemleri ise 3 alt tipe ayrılırken (tip II, V, VI) nükleaz aktivitesine sahip tek bir efektör proteini kullanır (13).

Tip 1 sistemi multi-subunit protein kompleksine sahiptir. RNA kılavuzlu Cascade kompleksi 4-7 Cas protein alt kümesinden oluşmaktadır. Bu komplekse ek olarak, Tip 1 sistemi ile diğer sınıf 1 CRISPR-Cas tiplerinde de bulunan hedef bölgede ATP bağımlı helikaz ve nükleaz aktivitesine sahip Cas3 proteini oldukça önemli bir Cas elemanıdır. Tip 1 sistemi Cascade proteinin yapısı, içeriği, amino asit sekanslarındaki farklılıklar ve genomik organizasyonuna göre 6 alt tipe ayrılmaktadır (Tip I-F) (14).

Tip 2 CRISPR-Cas savunma sistemi ise aktif olarak tek bir efektör protein olarak tanımlanan Cas9 proteinini kullanmaktadır. Ayrıca Tip II sisteminde, kodlayıcı olmayan ikinci bir RNA tracrRNA (trans-aktif edici CRISPR RNA), crRNA'yı Cas9'la bağlayan bir iskelet görevi görür ve CRISPR dizilerinden üretilen öncül-crRNA'ların olgun crRNA'lara dönüşmesini kolaylaştırır. Cas protein grupları arasında endonükleaz aktivitesine sahip olmasıyla Cas9 Tip 2 CRISPR-Cas için önemli bir Cas proteindir. Cas9 proteini tek başına inaktiftir ve endonükleaz aktivitesi göstermez. tracrRNA:crRNA ile kompleks oluşturduğunda Cas9 proteini aktive olur. Cas9 homologları arasındaki genomik ve amino asit sekans farklılıkları Tip II sisteminin farklı alt tiplere bölünmesini sağlamaktadır (Tip 2 A-C) (15, 16).

2012 yılında Emmanuelle Charpentier (Max-Planck) ve Jennifer Doudna (UC Berkeley)'nin prokaryotik hücrelerde gen modifikasyonları için hedef diziyeye özgü tasarlanmış rehber RNA'lar (guide RNA, gRNA) kullanarak CRISPR-Cas sisteminin uygulanabileceğini göstermesinden sonra bu teknoloji moleküler biyoloji ve biyoteknoloji alanında 21. Yüzyıla damgasını vuracak gen düzenleme yöntemi olarak birçok alanda yeniliği beraberinde getirmiştir (17, 18). Bu çığır açıcı keşifleri nedeniyle Charpentier ve Doudna, CRISPR-Cas9 sisteminin gen düzenleme teknolojisi olarak kullanımına yönelik yaptıkları katkılardan ötürü 2020 yılında Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüşlerdir (19). Genomda arzu edilen değişikliklerin yapılabilmesi için yirmi

yıl kadar önce başlayan genom mühendisliği çalışmalarında bilim insanları Çinko Parmak Nükleazları (Zinc finger nucleases, ZFNs) ve Transkripsiyon Aktivatör Benzeri Efektör Nükleazlar (Transcription-Activator-Like Effector Nucleases, TALENs) gibi programlanabilir tasarlanmış nükleazları kullanmışlardır (20). Genom düzenleme, hücre içindeki DNA'nın hatasız ve verimli şekilde modifiye edilmesi için kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemler başarılı bir şekilde kullanılsalar da hiçbiri 2012'den itibaren genom modifikasyonlarında sıklıkla kullanılmaya başlayan CRISPR-Cas teknolojisine sağladığı hızı, basitliği, modifikasyon potansiyelindeki yüksekliği ve maliyetteki uygunluğu sağlayamamıştır. CRISPR teknolojisine bu avantajları onun geniş bir uygulama alanında tercih edilmesine olanak tanımıştır. Tip 2 CRISPR/Cas9 sistemini kullanarak embriyo düzeyinde yapılan genomik modifikasyonlarla ineklerde tüberküloz hastalığına karşı direnç kazandırılması, CRISPR yöntemini kullanarak farelerde kalıtsal Duchenne musküler distrofi (DMD) hastalığına neden olan genin modifiye edilmesi sonucunda farelerin tedavi edilmesi, kuraklığa ve fungal patojenlere dirençli mısır ve buğday suşlarının üretilmesi gibi öncü örnekler verilen CRISPR-Cas9 teknolojisinden günümüzde tıp, tarım, hayvancılık, gıda, kimya, enerji ve çevre endüstrileri gibi çok geniş alanlarda yoğun şekilde yararlanılmaya devam edilmektedir. Bu yeni sistem tedavisi mümkün olmayan kanser, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar, genetik temelli hastalıklara karşı tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (21-23). Bu geniş uygulama alanlarının yanı sıra CRISPR-Cas teknolojisi, mikrobiyoloji alanında da antibiyotik direnç genlerinin hedeflenmesi, virülans faktörlerinin baskılanması gibi yaklaşımlar aracılığıyla enfeksiyon hastalıklarının tedavisine yönelik yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Mikrobiyolojide CRISPR-Cas teknolojisinin yeri; CRISPR Antimikrobiyalleri

Enfeksiyon hastalıkları günümüzde ciddi mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Antibiyotiklerin keşfi ile başlayan süreçte enfeksiyon hastalıklarının çok önemli kısmının çözümüne yaklaşıldığı düşünülürken, günümüzde çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmaların ortaya çıkışı, direnç genlerinin hızla yayılması, bakteriyel enfeksiyonların tedavisindeki potansiyel terapötik ajanların yetersiz kalması dirence karşı yeni yaklaşımların ortaya konulmasını gerektirmektedir (24). Antimikrobiyal direnç gelişimindeki hızlı ilerleme enfeksiyonların tedavisinde mevcut seçenekleri azaltmaktadır. Son yirmi yıl içerisinde yeni antibakteriyel ajanların geliştirilme hızı dramatik biçimde azalmıştır. Bu nedenle, antimikrobiyallere dirençli mikroorganizmalarla mücadele edebilmek için yeni antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir (25).

Sentetik biyolojideki son yenilikler biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamaları kullanarak mikrobiyal genomların yeniden düzenlenebilmesi için yeni genom mühendisliği araçlarının geliştirilmesini sağlamıştır. CRISPR-Cas teknolojisi kullanılarak bakteriyel genomda yapılan değişiklikler, antibiyotik direnci ile mücadelede yenilikçi çözümler sağlama potansiyeline sahiptir (26). CRISPR-Cas tabanlı antimikrobiyal yaklaşımların öncü araştırmalarından biri olan, 2014 yılında Goma ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada CRISPR-Cas teknolojisine bakteriyel genomu hedefleyerek belirli bakteri türleri ve suşlarının programlanabilir biçimde elimine edilebileceği gösterilmiştir. Çalışmada, *Escherichia coli* başta olmak üzere farklı bakterilerde tip I ve tip II CRISPR-Cas sistemleri kullanılarak kromozomal hedefleme yapılmış ve bu hedeflemenin hücre ölümüyle sonuçlandığı ortaya konmuştur. CRISPR aracılı genom hedeflemenin, genom üzerindeki konumdan, hedeflenen genin esansiyel olup olmamasından veya transkripsiyonel aktivitesinden bağımsız olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu sistemlerin, karışık bakteri kültürlerinde dahi yakın genetik benzerliğe sahip suşları ayırt edebildiği ve hedeflenen bakterinin seçici olarak ortamdaki uzaklaştırılmasını sağladığı bildirilmiştir. Bu özellikleriyle CRISPR-Cas teknolojisi, antibiyotikler, bakteriyofajlar ve diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında yüksek özgüllük, programlanabilirlik gibi avantajları sunmakta olup, çok ilaca dirençli patojenlere karşı "akıllı antibiyotik" kavramının geliştirilmesi açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır (27).

CRISPR-Cas sistemlerinin bakteriyofajlar aracılığıyla taşınarak antibiyotiklere dirençli bakterilerin yeniden antibiyotiklere duyarlı hâle getirilebileceğini gösteren yenilikçi bir başka çalışmada ise ılımlı (temperate) fajlar

kullanılmıştır. Bu fajlar aracılığıyla antibiyotik direnç genlerini (*ndm-1* ve *ctx-M-15*) hedefleyen CRISPR-Cas sistemleri bakterilere aktarılmış ve bu sistemlerin direnç genlerini seçici olarak elimine ettiği ortaya konmuştur (28). Aynı zamanda, CRISPR-Cas sistemi taşıyan bakterilerin, özel olarak programlanmış litik fajlara karşı direnç kazandığı; buna karşın CRISPR taşımayan dirençli bakterilerin litik fajlar tarafından elimine edildiği gösterilmiştir. Bu strateji sayesinde yatay gen transferi baskılanmış ve klasik antibiyotiklerin etkinliğinin yeniden kazanılabileceği gösterilmiştir. Çalışma, CRISPR-Cas sistemlerinin doğrudan bakterisidal olmaktan ziyade direncin geri dönüşümünü sağlayan antimikrobiyal bir araç olarak kullanılabileceğini göstermesi açısından önemli bir kilometre taşıdır (28).

CRISPR-Cas teknolojisini kullanarak sekans-özümlü antimikrobiyaller (RNA-guided nucleases, RGN) geliştiren Citorik ve arkadaşları bu sistemlerin bakteriyel popülasyonlar üzerinde yüksek seçicilikle etkili olabileceğini göstermiştir (29). Çalışmada, antibiyotik direnç genleri (*blaNDM*, *blaSHV-18*), tek nükleotid mutasyonları (*gyrA*) ve virülans genleri (*eae*) hedeflenmiş; CRISPR-Cas9 sistemleri bakteriyofajlar veya konjugatif plazmidler aracılığıyla bakterilere aktarılmıştır. Hedeflenen DNA dizisinin kromozomal olması durumunda bakteri ölümü gerçekleşirken, plazmid üzerinde bulunan hedeflerde toksin-antitoksin sistemlerinin varlığına bağlı olarak ya hücre ölümü ya da plazmid kaybı gözlenmiştir. Ayrıca bu yaklaşımın, *Galleria mellonella* enfeksiyon modelinde konak sağ kalımını anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir. Çalışma, CRISPR-Cas tabanlı RGN'lerin antibiyotik direnç ve virülans genlerini doğrudan DNA düzeyinde hedefleyerek yüksek özgüllüğe sahip, programlanabilir ve mikrobiyotayı seçici olarak yeniden şekillendirebilen yeni nesil antibiyotikler olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (29).

Bikard ve arkadaşları (2014) ise CRISPR-Cas9 sistemine dayalı sekans-özümlü antimikrobiyallerin geliştirilmesini kapsamlı biçimde ortaya koymuştur (30). Çalışmada, bakteriyofaj kaynaklı bir fajemid aracılığıyla Cas9 ve kılavuz RNA'ların (gRNA) *Staphylococcus aureus* suşlarına aktarılması sağlanmış; virülans genleri ve antibiyotik direnç genlerinin (özellikle *mecA*) hedeflenmesiyle yalnızca hedeflenen bakterilerin elimine edildiği gösterilmiştir. Kromozomal hedefleme doğrudan bakteriyel hücre ölümüne yol açarken, plazmid üzerindeki direnç genlerinin hedeflenmesi hücre ölümü olmaksızın direnç plazmidlerinin kaybı ile sonuçlanmıştır. Ayrıca bu yaklaşımın, karışık bakteri popülasyonlarında hedeflenmeyen bakterileri etkilemeden patojen suşları seçici olarak ortadan kaldırdığı ve in vivo fare deri kolonizasyon modelinde etkinliğini koruduğu gösterilmiştir. Çalışma, CRISPR-Cas sistemlerinin klasik antibiyotik ve faj tedavilerine kıyasla yüksek özgüllük, programlanabilirlik, çoklu hedefleme (multiplexing) kapasitesi ve mikrobiyotayı koruyucu etki gibi önemli avantajlar sunduğunu ortaya koyarak, CRISPR-temelli yaklaşımların yeni nesil "akıllı antimikrobiyaller" olarak kullanılabileceğini güçlü biçimde desteklemektedir (30).

CRISPR-Cas9 teknolojisini kullanarak genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* suşlarında antibiyotik direncinin geri döndürülebileceğini gösteren Kim ve arkadaşlarına (2016) ait çalışmada ise, TEM ve SHV tipi GSBL genleri arasında yüksek oranda korunmuş hedef diziler belirlenmiş ve bu dizilere yönelik tasarlanan CRISPR-Cas9 sistemi (Re-Sensitization to Antibiotics from Resistance; ReSAFR), direnç genlerini taşıyan plazmidlerin çift iplikli DNA kırıkları yoluyla tamamen elimine edilmesini sağlamıştır. Bunun sonucunda bakterilerin yalnızca hedeflenen antibiyotiğe değil, aynı plazmid üzerinde taşınan diğer direnç genleri nedeniyle çoklu antibiyotiklere yeniden duyarlı hâle geldiği gösterilmiştir. Bulgular, CRISPR-Cas9'un direnç genlerini inaktive etmekle sınırlı kalmayıp, direnç plazmidlerini bütünüyle ortadan kaldırarak yatay gen transferini baskılayabilen güçlü bir antimikrobiyal strateji sunduğunu ortaya koymaktadır (31).

Ram ve arkadaşları (2018), stafilokokal patojenite adalarını (SaPI) yeniden düzenleyerek CRISPR-Cas9 veya CRISPR-dCas9 taşıyan "antibakteriyel dronlar (Antibacterial Drones, ABDs)" geliştirmiş ve bu sistemlerin in vivo etkinliğini ilk kez ayrıntılı biçimde ortaya koymuştur. Çalışmada, SaPI'lerin toksin genleri çıkarılarak yerlerine bakterisidal (CRISPR-Cas9) veya virülans baskılayıcı (CRISPR-dCas9) modüller yerleştirilmiş; bu yapılar *Staphylococcus aureus* enfeksiyon modellerinde test edilmiştir. *agrA* genini hedefleyen CRISPR-Cas9 yüklü ABD'lerin, murin subkutan apse modelinde enfeksiyon gelişimini tamamen engellediği ve letal intraperitoneal enfeksiyon modelinde fare sağ kalımını anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, CRISPR-dCas9 içeren ABD'lerin bakterisidal etkinlik göstermeden virülans gen ifadesini baskıladığı, böylece

enfeksiyonun klinik bulgularını ortadan kaldırdığı saptanmıştır. Bu çalışma, CRISPR-temelli antimikrobialların yalnızca sekans-özümlü bakteriyel eliminasyon değil, aynı zamanda virülans baskılama ve mikrobiyotayı koruyucu tedavi yaklaşımları açısından da güçlü bir potansiyel sunduğunu göstermektedir (32).

Ateş ve arkadaşları (2025) ise, CRISPR-Cas9 teknolojisini kullanarak klinik metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarında çoklu antibiyotik direnç genlerini eş zamanlı olarak hedeflemiş ve direnç fenotipinin geri döndürülebileceğini göstermiştir. Çalışmada, *mecA*, *aacA*, *grlA* ve *grlB* genlerini hedefleyen çoklu sgRNA'lar pCasSA vektörüne klonlanarak MRSA hücrelerine aktarılmış; bu müdahale sonucunda ilgili genlerin ifadesinde anlamlı düşüşler (*mecA*: 1,5 kat; *grlA*: 5,5 kat; *grlB*: 6 kat; *aacA*: 4 kat) saptanmıştır. Fenotipik antibiyotik duyarlılık testleri, oksasilin, siprofloksasin ve gentamisine karşı direncin tamamen kırıldığını, minimum inhibitör konsantrasyonda (MİK) dramatik azalmalar meydana geldiğini ortaya koymuştur. Ayrıca Western blot analizleri, PBP2a protein ekspresyonunda yaklaşık %70 oranında azalma olduğunu göstermiştir. Sanger dizileme ile hedef gen bölgelerinde CRISPR-Cas9 aracılı nokta mutasyonları ve küçük indeller doğrulanmıştır. Bu çalışma, CRISPR-Cas9'un MRSA'da çoklu direnç genlerini aynı anda hedefleyerek antibiyotiklere yeniden duyarlılaştırma sağlayabilen güçlü ve özgül bir antimikrobiyal strateji sunduğunu ortaya koymaktadır (33).

Antibiyotik direnç genlerini doğrudan hedefleyen CRISPR-temelli yaklaşımlar, direnç fenotipinin geri döndürülebileceğini güçlü biçimde ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bakteriyel patogeneze yalnızca antibiyotik direnciyle sınırlı olmayıp; virülans faktörleri, biyofilm oluşumu ve quorum-sensing (QS) gibi düzenleyici mekanizmalar enfeksiyonların sürekliliğinde ve tedaviye yanıtta kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda CRISPR-Cas teknolojisinin etkinliği, bakteriyi tamamen elimine etmekten ziyade patojenin virülansını hedefleyen stratejilerde de araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle biyofilm matriksinin bozulması, QS sinyal yollarının baskılanması ve virülans regülatörlerinin hedeflenmesi, konak immün yanıtının etkinliğini artıran ve antibiyotik tedavisini destekleyen tamamlayıcı antimikrobiyal yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır (34-36).

CRISPR-Cas sisteminin katalitik olarak inaktif formu olan CRISPR interference (CRISPRi) yaklaşımını kullanarak *E. coli*'de QS aracılı biyofilm oluşumunu hedefleyen çalışmada, otoindükleyici-2 (AI-2) sentezinden sorumlu olan ve biyofilmin erken evrelerinde kritik rol oynayan *luxS* geni, dCas9-sgRNA kompleksi aracılığıyla transkripsiyonel düzeyde baskılanmıştır. CRISPRi ile *luxS* ifadesinde anlamlı düşüş sağlanmış; buna paralel olarak kristal viyole ve XTT testleriyle biyofilm oluşumunda belirgin azalma, SEM analizleriyle ise biyofilm mimarisinde ciddi bozulma gösterilmiştir. Hücre canlılığının büyük ölçüde korunması, bu yaklaşımın bakterisidal olmaktan ziyade antivirülans bir strateji sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, CRISPRi'nin biyofilm oluşumunu inhibe edebilen bir antimikrobiyal yaklaşım olarak kullanılabilirliğini gösteren ilk çalışmadır (54). CRISPRi yaklaşımının *Pseudomonas fluorescens* ve *E. coli*'deki biyofilm ilişkili genleri hedefleyerek etkinliğinin incelendiği farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar da temel olarak CRISPR teknolojisinin anti-virülans bir strateji olarak kullanılabilirliğini göstermektedir (35, 36).

CRISPR tabanlı antimikrobialların klinik uygulamadaki ilk örneği, LBP-EC01 adlı CRISPR-Cas3 ile genetik olarak güçlendirilmiş bakteriyofaj kokteylinin değerlendirildiği ELIMINATE Faz 2 klinik çalışmasıdır. Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ilaç dirençli *E. coli* kaynaklı akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalarda LBP-EC01'in güvenlilik, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri incelenmiştir. LBP-EC01, *E. coli*'ye özgül bakteriyofaj kapsidi içinde paketlenmiş CRISPR-Cas3 sistemi içermekte olup, hedef bakteri genomunda çoklu DNA kırıkları oluşturarak yüksek derecede bakterisidal etki göstermektedir. Çalışmada, intraüretal ve intravenöz uygulama ile mesanede yüksek bakteriyofaj konsantrasyonlarına ulaşıldığı; tedaviden sonraki ilk 4 saat içinde idrarda *E. coli* yükünde hızlı ve kalıcı azalma gözlemlendiği, değerlendirmeye alınan hastaların tamamında klinik semptomların tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Çalışmada, LBP-EC01'in oral antibiyotiklere dirençli *E. coli* izolatlarını seçici olarak elimine ettiği, buna karşın konak mikrobiyotasını minimal düzeyde etkilediği gösterilmiştir. Klinik sonuçlar, tedavinin iyi tolere edildiğini ve ciddi yan etkilere yol açmadığını ortaya koyarken, bakteriyel yükte anlamlı azalma ve klinik semptomlarda iyileşme gözlemlenmiştir. ELIMINATE çalışması, CRISPR-Cas sistemlerinin ilk kez insanlarda kontrollü bir klinik ortamda enfeksiyon tedavisi amacıyla değerlendirildiğini göstermesi bakımından, sekans-özümlü, mikrobiyotayı

koruyan ve hedefe yönelik yeni nesil antimikrobiyal tedavilerin klinik translasyonu açısından bir dönüm noktası niteliğindedir (37).

CRISPR Temelli Antimikrobiyal Stratejilerin Genişleyen Uygulama Alanları: Tanıdan Otonom Sistemlere

CRISPR-Cas sistemleri yalnızca bakteriyel genom hedefleme ve direnç genlerinin eliminasyonu ile sınırlı kalmayıp; tanı, antiviral uygulamalar, off-target optimizasyonu ve otonom biyoteknolojik platformlarla entegre yaklaşımlar açısından da geniş bir translasyonel potansiyel sunmaktadır. Özellikle pandemi döneminde CRISPR tabanlı tanı sistemlerinin (Cas12 ve Cas13 temelli SHERLOCK benzeri yaklaşımlar) viral genomları yüksek özgüllük ve hızla saptayabildiği gösterilmiş; bu durum CRISPR teknolojisinin enfeksiyon hastalıklarında yalnızca tedavi değil, aynı zamanda tanısal bir araç olarak da konumlanabileceğini ortaya koymuştur (38). RNA hedefleyebilen Cas efektörlerinin antiviral potansiyeli, enfeksiyon kontrolünde sekans-özellikli müdahale stratejilerinin mümkün olduğunu göstermektedir.

CRISPR teknolojisinin sağlık, tarım ve çevre alanlarında çok boyutlu uygulamaları değerlendirildiğinde; genom düzenleme, gen susturma, knock-in/knock-out modelleri ve translasyonel biyoteknoloji alanında güçlü bir platform sunduğu vurgulanmıştır (39). Bu geniş perspektif, CRISPR tabanlı antimikrobiyallerin yalnızca patojen eliminasyonu değil, mikrobiyal ekosistem mühendisliği açısından da değerlendirilebileceğini desteklemektedir. Antimikrobiyal uygulamalarda en önemli sınırlayıcı faktörlerden biri hedef dışı (off-target) etkiler olup, CRISPR rehber RNA tasarımının özgüllüğü kritik öneme sahiptir. Off-target mutasyonların gen bölgelerine (ekzon, intron, intergenik alanlar) göre sınıflandırılarak makine öğrenmesi temelli skorlamalarla analiz edilmesi, CRISPR uygulamalarının güvenlik profilini iyileştirmeye yönelik önemli bir metodolojik katkı sunmuştur (40). Latent class analysis (LCA) gibi ileri istatistiksel yaklaşımlar, off-target alt gruplarının belirlenmesine olanak sağlayarak terapötik uygulamalarda risk minimizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu tür analizler, sekans-özellikli antimikrobiyal tasarımların klinik translasyonunda güvenlik parametrelerinin güçlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

Çoklu ilaç dirençli bakterilerde CRISPR-Cas9'un eş zamanlı çoklu direnç genlerini hedefleyebildiği ve fenotipik duyarlılığı geri kazandırabildiği deneysel olarak gösterilmiştir. MRSA izolatlarında *mecA*, *aacA*, *grlA* ve *grlB* genlerinin hedeflenmesiyle hem gen ekspresyonunda anlamlı azalma hem de antibiyotik duyarlılığında dramatik iyileşme sağlanmıştır (33). Bu bulgular, CRISPR tabanlı antimikrobiyallerin direnç geri dönüşümü (resensitization) stratejisinde güçlü bir aday olduğunu ortaya koymaktadır. CRISPR teknolojisinin antiviral uygulamadaki potansiyeli yalnızca insan patojenleriyle sınırlı değildir. Bitki patojenlerine karşı Cas12a ribonükleoprotein kompleksleri kullanılarak konak genomu modifiye edilmeden viral DNA'nın hedeflenebildiği gösterilmiştir (41). Bu yaklaşım, genetik modifikasyon içermeyen (non-GMO) antiviral stratejilerin mümkün olduğunu kanıtlamakta ve tarımsal patojenlerle mücadelede CRISPR tabanlı biyogüvenli çözümler sunmaktadır. Antimikrobiyal konseptin yalnızca bakteriyel değil, viral genomları da kapsayacak şekilde genişlediği bu örnekle net biçimde görülmektedir.

Bununla birlikte, CRISPR teknolojisinin laboratuvar uygulamalarında otonom sistemlerle entegrasyonu, deneysel süreçlerin standardizasyonu ve hata oranının azaltılması açısından önemli bir yenilik alanı oluşturmuştur. CRISPR.BOT platformu, gen transferi, lentiviral transdüksiyon ve CRISPR aracılı gen düzenleme işlemlerinin otonom ve programlanabilir biçimde gerçekleştirilebileceğini göstermiştir (41). Bu tür robotik sistemler, CRISPR antimikrobiyal tasarımının yüksek duyarlılıkla uygulanmasına, deneysel tekrar edilebilirliğin artırılmasına ve biyogüvenli çalışma ortamlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak, CRISPR temelli antimikrobiyaller: (i) diziyeye özgül direnç gen hedefleme, (ii) antiviral genom kesimi, (iii) off-target güvenlik optimizasyonu, (iv) translasyonel biyoteknolojik entegrasyon ve (v) otonom deneysel platformlarla desteklenmiş uygulama kapasitesi açısından çok katmanlı bir teknolojik altyapı sunmaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, CRISPR sistemlerinin klasik antimikrobiyal stratejilerin ötesine geçerek moleküler düzeyde

programlanabilir, güvenli ve hedefe özgü terapötik çözümler geliştirilmesinde merkezi bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Sonuç ve geleceğe yönelik umutlar

CRISPR-Cas tabanlı antimikrobiyal yaklaşımlar, klasik antibiyotik paradigmasının ötesine geçerek patojenleri genetik düzeyde hedefleyen, sekans-özümlü ve programlanabilir bir tedavi anlayışı sunmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle direnç genlerinin doğrudan hedeflenmesi ile antibiyotiklere yeniden duyarlılaştırma olanağı sağlamakta; buna ek olarak anti-virülans hedefleme stratejileriyle patojenitenin baskılanmasına yönelik yenilikçi bir çerçeve oluşturmaktadır. Gelecek perspektifinde CRISPR tabanlı antimikrobisyonların başarısı: (i) sekans-özümlü direnç gen hedefleme, (ii) antiviral genom kesimi, (iii) off-target güvenlik optimizasyonu, (iv) transkripsiyonel biyoteknolojik entegrasyon ve (v) otonom deneysel platformlarla desteklenmiş uygulama kapasitesi gibi çok katmanlı bileşenlerin birlikte yönetilmesine bağlı görünmektedir. Bu bütüncül yaklaşım, CRISPR sistemlerinin moleküler düzeyde güvenli ve hedefe özgü terapötik çözümler geliştirilmesinde merkezi bir rol üstlenebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, nanotaşıyıcılar ve faj temelli sistemler gibi taşıma platformları ile konvansiyonel antibiyotiklerle kombinasyon stratejilerinin birlikte değerlendirilmesi, çok ilaca dirençli enfeksiyonlarda kişiselleştirilmiş, hedefe özgü ve mikrobiyotayı koruyan tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Bu stratejiler aynı zamanda, tedavi yanıtının optimize edilmesi, hedef dışı etkilerin azaltılması ve klinik uygulamada öngörülebilirliğin artırılması açısından da kritik görülmektedir.

Kaynaklar

1. Tiwana A. Core Concepts and Principles. Platform Ecosystems, 2014;23-48. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-06625-2>
2. Van Valen, L. A new evolutionary law. In *Evol. Theor.* 1973; 1: 1-30.
3. Keen EC. A century of phage research: bacteriophages and the shaping of modern biology. *Bioessays.* 2015;37(1):6-9. <https://doi.org/10.1002/bies.201400152>
4. De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:39. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00039>
5. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(5):317-27. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>
6. Hatfull GF, Hendrix RW. Bacteriophages and their genomes. *Curr Opin Virol.* 2011;1(4):298-303. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.009>
7. Scholl D, Adhya S, Merrill C. Escherichia coli K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(8):4872-4. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4872-4874.2005>
8. Fineran PC, Blower TR, Foulds IJ, Humphreys DP, Lilley KS, Salmond GP. The phage abortive infection system, ToxIN, functions as a protein-RNA toxin-antitoxin pair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(3):894-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808832106>
9. Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J et al. Evolutionary classification of CRISPR-Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(2):67-83. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0299-x>
10. Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annu Rev Biophys.* 2017;46:505-529. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822>
11. Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature.* 2011;471(7340):602-7. <https://doi.org/10.1038/nature09886>

12. Haurwitz RE, Jinek M, Wiedenheft B, Zhou K, Doudna JA. Sequence- and structure-specific RNA processing by a CRISPR endonuclease. *Science*. 2010;329(5997):1355-8. <https://doi.org/10.1126/science.1192272>
13. Koonin EV, Makarova KS, Zhang F. Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. *Curr Opin Microbiol*. 2017;37:67-78. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.05.008>
14. Cameron P, Coons MM, Klompe SE. et al. Harnessing type I CRISPR-Cas systems for genome engineering in human cells. *Nat Biotechnol*. 2019;37(12):1471-1477. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0310-0>
15. Chylinski K, Makarova KS, Charpentier E, Koonin EV. Classification and evolution of type II CRISPR-Cas systems. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(10):6091-105. <https://doi.org/10.1093/nar/gku241>
16. Hidalgo-Cantabrana C, Goh YJ, Barrangou R. Characterization and Repurposing of Type I and Type II CRISPR-Cas Systems in Bacteria. *J Mol Biol*. 2019;431(1):21-33. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.09.013>
17. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
18. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014;157(6):1262-1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
19. The Nobel Prize in Chemistry 2020. [<https://www.nobelprize.org>] (Erişim tarihi:15 Şubat 2026)
20. Nerys-Junior A, Costa LC, Braga-Dias LP. et al. Use of the heteroduplex mobility assay and cell sorting to select genome sequences of the CCR5 gene in HEK 293T cells edited by transcription activator-like effector nucleases. *Genet Mol Biol*. 2014;37(1):120-6. <https://doi.org/10.1590/s1415-47572014000100018>
21. Gilbert LA, Larson MH, Morsut L. et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell*. 2013;154(2):442-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.044>
22. Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annu Rev Biophys*. 2017;46:505-529. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822>
23. Jinek M, Jiang F, Taylor DW. et al. Structures of Cas9 endonucleases reveal RNA-mediated conformational activation. *Science*. 2014;343(6176):1247997. <https://doi.org/10.1126/science.1247997>
24. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
25. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: HM Government and Wellcome Trust. Review on Antimicrobial Resistance, chaired by Jim O'Neill. 2016 [<https://amr-review.org>] (Erişim tarihi:15 Şubat 2026)
26. Krishnamurthy M, Moore RT, Rajamani S, Panchal RG. Bacterial genome engineering and synthetic biology: combating pathogens. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):258. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0876-3>
27. Gomaa AA, Klumpe HE, Luo ML, Selle K, Barrangou R, Beisel CL. Programmable removal of bacterial strains by use of genome-targeting CRISPR-Cas systems. *mBio*. 2014;5(1):e00928-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00928-13>
28. Yosef I, Manor M, Kiro R, Qimron U. Temperate and lytic bacteriophages programmed to sensitize and kill antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(23):7267-72. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500107112>
29. Citorik RJ, Mimee M, Lu TK. Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. *Nat Biotechnol*. 2014;32(11):1141-5. <https://doi.org/10.1038/nbt.3011>

30. Bikard D, Euler CW, Jiang W. et al. Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nat Biotechnol.* 2014;32(11):1146-50. <https://doi.org/10.1038/nbt.3043>
31. Kim JS, Cho DH, Park M. et al. CRISPR/Cas9-Mediated Re-Sensitization of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Harboring Extended-Spectrum β -Lactamases. *J Microbiol Biotechnol.* 2016;26(2):394-401. <https://doi.org/10.4014/jmb.1508.08080>.
32. Ram G, Ross HF, Novick RP, Rodriguez-Pagan I, Jiang D. Conversion of staphylococcal pathogenicity islands to CRISPR-carrying antibacterial agents that cure infections in mice. *Nat Biotechnol.* 2018;36(10):971-976. <https://doi.org/10.1038/nbt.4203>
33. Ates A, Tastan C, Ermertcan S. CRISPR-Cas9-Mediated Targeting of Multidrug Resistance Genes in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *CRISPR J.* 2024;7(6):374-384. <https://doi.org/10.1089/crispr.2024.0001>
34. Zuberi A, Misba L, Khan AU. CRISPR Interference (CRISPRi) Inhibition of luxS Gene Expression in *E. coli*: An Approach to Inhibit Biofilm. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:214. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00214>
35. Noirot-Gros MF, Forrester S, Malato G, Larsen PE, Noirot P. CRISPR interference to interrogate genes that control biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens*. *Sci Rep.* 2019;9:15954. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52400-5>
36. Zuberi A, Ahmad N, Khan AU. CRISPRi Induced Suppression of Fimbriae Gene (fimH) of a Uropathogenic *Escherichia coli*: An Approach to Inhibit Microbial Biofilms. *Front Immunol.* 2017;8:1552. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01552>
37. Kim P, Sanchez AM, Penke TJR. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to *Escherichia coli* (ELIMINATE): the randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(12):1319-1332. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00424-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00424-9)
38. Taştan C. Pandemi virüs salgınlarında CRISPR gen mühendisliği ile tanı, araştırma ve tedavi yaklaşımları. In: Tansü YE (Eds). *Küresel Salgın Tehdidi ve Güvenlik*. Ankara: İKSAD Publishing House. 2020:395-414.
39. Tastan C, Yasar S, Tanyolac MB. et al. CRISPR-of-things: applications and challenges of the most popular gene editing tool in the fields of health, agriculture and environment. *Int J Innov Approach Sci Res.* 2020;4(4). <https://doi.org/10.29329/ijiasr.2020.312.6>
40. Kose AM, Kocadagli O, Taştan C. et al. Unveiling Off-Target Mutations in CRISPR Guide RNAs: Implications for Gene Region Specificity. *CRISPR J.* 2024;7(3):168-178. <https://doi.org/10.1089/crispr.2024.0002>
41. Erkek F, Kizilkaya R, Baybara S. et al. CRISPR. BOT an autonomous platform for streamlined genetic engineering and molecular biology applications. *Scientific Reports.* 2025 Aug 6;15(1):28699. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01655-2>

ECCMID GLOBAL'den dikkat çeken bir oturum: GSBL ve karbapenemaz üreten bakteriler en iyi nasıl saptanır?



Prof. Dr. Gülçin Bayramoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon

Uzmanla Buluşma Oturumu, ME012; 17 Mayıs 2026, 11:00–12:00; Salon B0-2

ESCMID Global 2026 Kongresi'nin Orjan Samuelsen (Norveç) ve Shiri Navon-Venezia (İsrail) tarafından gerçekleştirilen "GSBL ve karbapenemaz üreten bakteriler en iyi nasıl saptanır?" başlıklı bu önemli uzmanla buluşma oturumunda, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten gram negatif bakterilerin saptanmasında karşılaşılan güçlükler ele alınmış; ayrıca bu bakterilerin epidemiyolojisi ve kontrolü üzerine odaklanılmıştır. Oturum iki bölümden oluşmuş, Orjan Samuelsen fenotipik yaklaşımları ve epidemiyolojik arka planı ele alırken, Shiri Navon-Venezia moleküler tanı yöntemleri ile aktif sürveyansı irdelemiştir.

Çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Yüzyılın başlangıcında GSBL üreten bakterilerin dünya çapında yayılması, bu patojenler üzerindeki kontrolün büyük ölçüde kaybedilmesine yol açmıştır. Karbapenemaz üreten bakterilerde ise durum, tedavi seçeneklerinin ciddi ölçüde sınırlı olması nedeniyle daha da karmaşık hale gelmektedir. Bu nedenle, çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerin yayılımını sınırlandırmaya yönelik tüm önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır.

Oturumun ilk konuşmacısı Orjan Samuelsen, direnç mekanizmalarının saptanmasında yerel/ulusal epidemiyolojinin bilinmesinin ve doğru fenotipik algoritma seçiminin önemine dikkat çekmiştir. Sunumunda özellikle aşağıda sıralanan konular vurgulanmıştır:

1. Epidemiyolojik eğilimler ve yüksek riskli klonlar

Dünya genelinde GSBL direncinin ana lokomotifinin CTX-M ailesi olduğu belirtilmiştir. Karbapenemaz çeşitliliğinden söz edilerek Enterobacterales'de NDM, OXA-48 benzeri ve KPC'nin; *Acinetobacter baumannii* complex'de OXA-23'ün ve diğer OXA-karbapenemazların baskınlığına vurgu yapılmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*'da ise VIM, NDM, KPC, IMP varlığı ve karbapenemaz dışı direnç mekanizmalarının öneminden bahsedilmiştir. Ayrıca, tek bir izolatta NDM + OXA-48 gibi birden fazla karbapenemazın bulunma sıklığının arttığına dikkat çekilmiştir.

Escherichia coli ST131, ST405, *Klebsiella pneumoniae* ST258, ST147 ve *P. aeruginosa* ST235, ST111 gibi dünyada yayılım gösteren klonların izlenmesinin önemli olduğu ifade edilmiştir.

Bu yazı, ESCMID Global 2026 sunumları referans alınarak ADTS bülteni için hazırlanmıştır.

2. Fenotipik tanı

GSBL ve karbapenemazların saptanmasının enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından gerekli olduğu, buna karşın antibiyotik duyarlılık kategorilerinin belirlenmesi için gerekli olmadığı vurgulanmıştır. GSBL saptanmasında sefotaksim ve seftazidim (veya sefpodoksim) direncinin taranması, ardından türe özgü doğrulama testlerine geçilmesi gerektiği belirtilmiştir. GSBL'lerin fenotipik yöntemlerle saptanması için akış şemasında, EUCAST klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu Versiyon 2.0 (2017)'de yer alan Grup 1 (*E.coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.) ve Grup 2 indüklenbilir kromozomal AmpC bulunan Enterobacterales (*Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Serratia* spp, *Hafnia* spp)'e ilaveten Grup 3 kromozomal sınıf A β -laktamaz bulunan Enterobacterales (*Klebsiella oxytoca* species complex, *Proteus vulgaris*, *Proteus hauseri*, *Proteus penneri*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter sedlakii*, *Citrobacter farmeri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Serratia fonticola*, *Kluyvera* spp.) yer alması dikkat çekicidir. Grup 3'te yer alan bakterilerdeki kromozomal sınıf A β -laktamazlar klavulanik asit ile inhibe olan ve seftazidime kıyasla sefotaksime karşı daha yüksek hidrolitik aktivite gösteren β -laktamazlardır. Sefotaksim/sefepim +/- klavulanik asit ile yalancı pozitif test sonuçları görülebilir. Sadece seftazidime dirençli izolatların test edilmesi ve seftazidim ile doğrulama testi önerilmiştir.

Enterobacterales üyelerinde karbapenemazların saptanmasında algoritma verilmiş fakat bu algoritmanın çok merkezli çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. *P. aeruginosa*'da karbapenemazların saptanması için de birkaç algoritma verilmiş fakat karbapenem direncinin genellikle membran değişikliği, atım, hedef bölge değişimi, artmış sefalosporinaz aktivitesi gibi karbapenemaz dışı mekanizmalarla geliştiği, bu nedenle algoritma seçiminde dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. *A. baumannii* complex izolatlarında ise tanımlanmış bir algoritma olmadığı belirtilmiştir.

Karbapenemazların saptanmasında, fenotipik testlerin bakteri türlerine bağlı olarak değişebileceğinin; fenotipik testlerin lateral akım yöntemleri ve moleküler testler ile doğrulanması gerektiğinin altı çizilmiştir.

3. Tedavi

Özgül karbapenemaz varyantlarının saptanmasının enfeksiyon kontrolü ve uygun β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu gibi hedefe yönelik tedavilerin seçimi için kritik olduğu vurgulanmıştır.

Samuelsen'in özet mesajı; "Fenotipik GSBL ve karbapenemaz saptanması için onaylanmış algoritmaları takip edin; laboratuvarınızın altyapısına uygun doğrulama testini seçin ve tanı yaklaşımınızı yerel epidemiyolojiye göre özelleştirin" olmuştur.

Oturumun ikinci konuşmacısı Shiri Navon-Venezia sunumunda, moleküler yöntemlerin klinik uygulama alanlarına ve "sessiz yayıcılar" olarak adlandırılan kolonize hastaların saptanmasının önemine dikkat çekmiştir. Sunumunda özellikle aşağıda sıralanan konular vurgulanmıştır:

1. Moleküler yöntemler ne zaman gereklidir?

GSBL ve karbapenem direncinin fenotipik doğrulanmasının klinik bildirim için yeterli olduğu vurgulanmıştır.

Moleküler yöntemlerin; yoğun bakım ünitesi, hematoloji-onkoloji, yanık ünitesi ve transplantasyon hastaları gibi yüksek riskli gruplarda direnç genlerinin hızlı saptanması ve uygun tedavinin belirlenmesinde, salgın araştırmalarında, temas önlemlerinin uygulanmasında ve enfeksiyon kontrolünde kullanılması gerektiğine dikkat çekilmiştir.

2. Yöntemlerin karşılaştırılması

Multipleks gerçek zamanlı PCR'in duyarlılığının yüksek olduğu, az miktarda örnek kullanılarak doğrudan idrar ve kan kültürlerinden kısa sürede (6-10 dk) sonuç alınabildiği belirtilmiştir. Lateral akım yöntemlerinin basit, maliyet etkin, saf kültürden 15-30 dk'da sonuç veren hızlı kalitatif testler olduğuna dikkat çekilmiştir. Ender veya yeni ortaya çıkan enzimlerin (örneğin GES, FRI veya IMI) yalancı negatif sonuçlara neden olabileceği ve ifade düzeyine bağlı olarak PCR'ye kıyasla daha düşük duyarlılığa sahip olabileceği vurgulanmıştır.

Sendromik panel testinin, hasta yönetimini optimize etmek amacıyla enfeksiyon hastalıkları için hızlı bir tanısal araç olduğu belirtilmiştir. BIOFIRE Blood Culture Identification 2 (BCID2) örnek olarak gösterilerek, optimal tedaviye ulaşma süresinin ve klinik sonuçların iyileştirilmesi, laboratuvar iş akışının optimize edilmesi, antimikrobiyal yönetimin güçlendirilmesi ve bakım maliyetinin azaltılması testin avantajları arasında sıralanmıştır. BCID2 kullanılırken antibiyotik duyarlılık testi (ADT) ve epidemiyolojik tiplendirme için bakterilerin elde edilmesi amacıyla, pozitif kan kültürlerinin eş zamanlı pasajlarının yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Tüm genom dizilemenin salgın araştırmaları ve temel antibiyotik direnç çalışmalarında mükemmel bir araç olduğu, bununla birlikte laboratuvar tanısına etkisinin halen oldukça sınırlı kaldığı belirtilmiştir. Nanopore uzun-okuma dizileme yöntemiyle karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında kazanılmış antibiyotik direnç genlerinin tanımlanmasının 8 saat içinde gerçekleştirilebildiği, standart ADT ile karşılaştırıldığında uygun tedaviye ulaşma süresini 2-26 saat azalttığı vurgulanmıştır. Genotip-fenotip korelasyonlarının, biyoinformatik standardizasyonun ve gerçek zamanlı iş akışı iyileştirmelerinin değerlendirilmesi amacıyla daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğuna dikkat çekilmiştir.

Antibiyotik direncinin saptanması için moleküler yöntemlerin kullanımında, genetik belirleyiciler ve fenotipik profiller arasındaki karmaşık etkileşim nedeniyle, klinikte sonuçların her zaman dikkatle yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır.

3. Kolonizasyon ve aktif sürveyans

Gastrointestinal sistemin GSBL ve karbapenemaz üreten dirençli patojenler için önemli bir rezervuar olduğuna; bu nedenle "sessiz yayıcılar" olarak adlandırılan kolonize hastaların aktif sürveyansla saptanmasının morbiditeyi azaltmada ve yayılımı kontrol altına almada önemli olduğuna dikkat çekilmiştir.

GSBL/karbapenemaz üreten organizmaların kolonizasyonu için aktif sürveyansın; endemik ülkelerde hastalık yükünün azaltılmasında ve daha fazla yayılımın kontrol altına alınmasında; endemik olmayan ülkelerde son 6 ay içinde yurtdışında hastaneye yatış öyküsü bulunan hastaların kabul sırasında taranması gibi çok ilaca dirençli ve aşırı dirençli bakterilerin girişinin önlenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır.

Genotip, fenotip ve klinik yorumun kritik kesişiminde, "sessiz genler" veya düşük ifadenin gereksiz geniş spektrumlu tedavi; yeni atım pompası/porin mutasyonu gibi bilinmeyen veya yeni mekanizmaların yetersiz tedavi (tedavi başarısızlığı) riski taşıdığına dikkat çekilmiştir.

Navon-Venezia'nın özet mesajı; "GSBL ve karbapenemaz üreten bakteri taşıyıcılarının saptanması morbiditeyi azaltmak ve yayılımı kontrol etmek açısından önemlidir. Moleküler testler güçlü araçlar olmakla birlikte fenotipik profil ve ADT ile birlikte değerlendirilmelidir; genotip ile fonksiyonel fenotip her zaman örtüşmeyebilir" olmuştur.

Oturumun genel mesajı, "Laboratuvarların kendi olanaklarına ve yerel direnç verilerine göre uygun bir tanısal yaklaşımı benimsemesi, moleküler sonuçların mutlaka fenotipik profil ve klinik tablo ile birlikte dikkatli değerlendirilmesi gerektiği" olmuştur.

Antibiyotik direncine karşı yeni geliştirilen bazı antibiyotikler: ESCMID Global 2026'dan bir derleme



Dr. Öğretim Üyesi Mervener Demir

İnönü Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Beklenen Antibiyotikler

Antibiyotiklere direnç, özellikle gram negatif patojenlerde hızla artmaya devam ederken, mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlılığı yeni antibiyotiklere olan gereksinimi daha da belirgin hale getirmektedir. Özellikle genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten Enterobacterales ve karbapeneme dirençli izolatlar hem hastane hem toplum kaynaklı enfeksiyonların yönetiminde önemli güçlükler yaratmaktadır. Bu bağlamda son dönemde geliştirilen yeni β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonları ve oral karbapenemler, klinik uygulamada potansiyel değişiklikler yaratabilecek antibiyotikler olarak öne çıkmaktadır.

Tebipenem pivoksil

Tebipenem pivoksil (TBP-PI), oral kullanılabilen bir karbapenemdir ve özellikle hastane dışı tedavilerde uygulanma olasılığı vardır. PIVOT-PO faz 3 çalışmasında (NCT06059846) oral TBP-PI'nin, komplike üriner sistem enfeksiyonu (KÜSE) ve akut piyelonefrit (AP) tedavisinde intravenöz imipenem-silastatin (IMI-CIL) ile karşılaştırıldığında klinik ve mikrobiyolojik başarısının daha düşük olmadığı gösterilmiştir (1,2).

Klinik analizlerde, GSBL pozitif Enterobacterales alt grubunda tedavi başarı oranları TBP-PI için %52,2, IMI-CIL için %56,8 olarak saptanmıştır. İn vitro verilere göre; Enterobacterales izolatlarında MIC_{50} 0.015 mg/L ve MIC_{90} 0.06 mg/L olarak saptanırken, GSBL ve MDR fenotiplerinde MIC_{90} değerlerinin sırasıyla 0.125 ve 0.25 mg/L düzeylerine çıktığı gözlenmiştir. Bununla birlikte özellikle *Klebsiella pneumoniae* için MIC_{90} değerinin 0.5 mg/L'ye ulaşması, türler arası farklılıkların bulunduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, TBP-PI'nin özellikle oral tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu dirençli enfeksiyonlarda olası bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Sefepim/nakubaktam ve aztreonam/nakubaktam

Nakubaktam (OP0595), diazabisiklooktan sınıfında yer alan yeni bir β -laktamaz inhibitörü olup, klasik inhibitörlerden farklı olarak penisilin bağlayıcı proteinlere (özellikle PBP2) bağlanma özelliği ile dikkat çekmektedir. Bu çift etki mekanizması, özellikle güç tedavi edilen direnç mekanizmalarına karşı bir avantaj sağlamaktadır.

Faz 3 Integral-1 (NCT05887908) çalışmasında, KÜSE ve AP hastalarında sefepime/nakubaktam (FEP-NAC) ve aztreonam/nakubaktam (ATM-NAC) kombinasyonları IMI-CIL ile karşılaştırılmıştır. İlk analizde, FEP/NAC grubunda klinik ve mikrobiyolojik başarı oranı %82,2 ile IMP/CIL'e (%61,0) kıyasla üstün çıkmış, ATM/NAC ise %72,3 oranıyla diğer tedaviye kıyasla klinik başarı açısından daha düşük bulunmamıştır. Güvenlik profilleri benzer olup, tedaviye bağlı ciddi yan etkiler ender görülmüştür (3).

GSBL üreten patojenlerde, nakubaktam içeren tedavi kollarında başarı oranları (FEP-NAC %75,0 ve ATM/NAC %67,6), imipenem/silastatin grubuna (%55,6) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (4). Karbapenemlere dirençli Enterobacterales (KDE) alt grubunda da benzer şekilde daha yüksek başarı oranları bildirilmiştir (FEP-NAC %88,5; ATM/NAC %100; IMI-CIL %72,7) (5). Buna karşın, bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. KDE grubundaki hasta sayısı oldukça sınırlıdır (n=44) ve farklı direnç mekanizmaları aynı grup içinde değerlendirilmiştir. NDM-5 üreten ve PBP3 insersiyonu taşıyan *Escherichia coli* izolatlarında etkinlik gözlenmesi önemli bir bulgu olmakla birlikte, bu direnç mekanizmalarına yönelik aktivitenin kesin olarak ortaya konabilmesi için daha geniş kapsamlı ve odaklanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Faz 3 Integral-2 çalışması (NCT05905055), nakubaktam içeren kombinasyonların doğrudan KDE enfeksiyonlarında mevcut en iyi tedavi ile karşılaştırıldığı bir araştırmadır (6). KÜSE, AP, hastane kökenli pnömoni ve komplike intraabdominal enfeksiyonları içeren bu çalışmada, tedavi başarı oranları FEP/NAC (%44,0) ve ATM/NAC (%47,6) gruplarında, mevcut en iyi tedavi grubuna (%27,3) kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma popülasyonunun küçük olması ve hasta sayısının sınırlı kalması (n=68) sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamakla birlikte, sonuçlar bu antibiyotiklerin klinik açıdan anlamlı bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Breton J, A. Sheets, N. Scangarella-Oman et al. Oral tebipenem pivoxil tablets and intravenous imipenem-cilastatin efficacy by baseline uropathogen phenotypes and genotypes from the phase III PIVOT-PO clinical trial for complicated urinary tract infections or acute pyelonephritis. 36th ESCMID Global (Poster), Munich, Germany 17 - 21 April 2026, Presentation number: P2858
2. Hong D, Bhatt N, Critchley I et al. Subgroup analysis of tebipenem pivoxil efficacy in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: results from the phase III PIVOT-PO study. 36th ESCMID Global (Oral presentation), Munich, Germany 17 - 21 April 2026, Presentation number: O0108
3. Takahashi S, Yasuda M, Tateda K. et al. Efficacy and safety of cefepime/nacubactam and aztreonam/nacubactam compared with imipenem/cilastatin for complicated urinary tract infection or acute uncomplicated pyelonephritis: integral-1, a double-blind, randomised phase III trial. 36th ESCMID Global (Poster), Munich, Germany 17 - 21 April 2026, Presentation number: P2857
4. Sumiya M, Takaya R, Suwada K. et al. Outcomes of cefepime/nacubactam and aztreonam/nacubactam in cUTI/AP patients with ESBL-producing bacteria enrolled into prospective phase III randomised clinical study (Integral-1). 36th ESCMID Global (Poster), Munich, Germany 17 - 21 April 2026, Presentation number: P2864
5. Iyama S, Sumiya M, Takaya R et al. Outcomes of cefepime/nacubactam and aztreonam/nacubactam for treatment of cUTI/AP patients with CRE: subgroup analysis of integral-1 study. 36th ESCMID Global (Poster), Munich, Germany 17 - 21 April 2026, Presentation number: P2876.
6. Takaya R, Sumiya M, Suwada K et al. Efficacy and safety of cefepime/nacubactam and aztreonam/nacubactam vs best available therapy in adults with cUTI/AP, HABP/VABP, cIAI due to carbapenem resistant Enterobacterales: integral-2, single-blind, randomised phase III trial. 36th ESCMID Global (Oral presentation), Munich, Germany 17 - 21 April 2026, Presentation number: O0107.

Güncel yayınlar



Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

Yeni bir lateral akım immünokromatografi yöntemi (Certest ResisCheck® Carbapenemases) ile gram negatif bakteri kültürlerinde üretilen karbapenemazların hızlı saptanması ve tanımlanması

Monge-Olivares L, López-Hernández I, Fernández-Cuenca F, Pascual Hernández Á, López-Cerero L. Evaluation of a novel lateral flow immunochromatographic assay, Certest ResisCheck® Carbapenemases, for the rapid detection and differentiation of carbapenemase in Gram-negative bacteria from bacterial culture. J Antimicrob Chemother. 2026 May 5;81(6):dkag149. <https://doi.org/10.1093/jac/dkag149>

Karbapenemaz üreten gram negatif bakteriler önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Tedavinin yönlendirilmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanabilmesi için karbapenemaz gruplarının hızlı şekilde saptanması ve tanımlanması gerekmektedir. Karbapenemaz saptanmasında PZR/ dizi analizi altın standart olmakla birlikte, rutin laboratuvarda uygulanması ayrı bir mekan, ekipman ve personel gerektirmektedir. Bu nedenle rutinde uygulanabilecek yöntemler önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, kültürdeki kolonilerden karbapenemaz gruplarını saptamak amacıyla geliştirilen yeni bir lateral akım immünokromatografik analiz testi (LFIA) olan Certest ResisCheck® Carbapenemases'in performansı değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 57 KPC, 53 NDM, 63 VIM, 68 OXA-48-benzeri, 64 IMP üreten izolat ile, 100 karbapenemaz üretmeyen ancak karbapenemlere dirençli izolat olmak üzere 351 klinik gram negatif izolat alınmıştır. İzolatlar farklı merkezlerden toplanmış ve daha önce tüm genom analizi ile karbapenemazları tanımlanmıştır.

LFIA testinin duyarlılığı %96,4, özgüllüğü ise %100 bulunmuştur. Pozitif prediktif değer (PPV) %100, negatif prediktif değer (NPV) ise %91,7'dir. Birden fazla karbapenemaz taşıyan izolatlar da dahil olmak üzere, genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) veya sefalosporinazlarla herhangi bir yanlış pozitiflik ya da çapraz reaksiyon gözlenmemiştir. IMP ve NDM varyantları için saptama oranı %100'e ulaşmıştır. KPC, OXA-benzeri ve VIM enzimleri için duyarlılık biraz daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %93,0, %95,6 ve %96,8). Toplam dokuz yanlış negatif sonuç saptanmıştır: Bunlar; KPC-31 üreten dört izolat, VIM-63 üreten iki izolat ve OXA-1054 üreten üç izolattır. Bakteri inokulumunun artırılmasıyla KPC-31 ve VIM-63 için pozitif sonuç elde edilebilmiş, ancak OXA-1054 varyantı saptanamamıştır.

Certest ResisCheck® Carbapenemases, klinik kullanım için karbapenemazların saptanmasında hızlı, doğru ve güvenilir bir yöntem olarak gelecek vaat etmektedir. Bazı nadir varyantlar test tarafından saptanamasa da, farklı bakteri türlerinde gösterdiği yüksek performans, zamanında antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi ve direnç yayılımının kontrol altına alınması açısından önemlidir. Bununla birlikte rutin kullanımda performans kadar maliyet ve değişik merkezlerde de aynı performansın görülmesi önem taşımaktadır.

Bakteri ribozomunda E bölgesine bağlanan doğal bir depsipeptit antibiyotik

Kaur M, Travin DY, Berger MJ, et al.. A natural depsipeptide antibiotic binds the E-site of the bacterial ribosome. Nature. 2026 Jun 3. <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10589-2>

Depsipeptid, yapısında hem peptid bağları (amid bağları) hem de ester bağları bulunan bir bileşik sınıftır. Normal peptitlerde amino asitler yalnızca amid bağlarıyla birbirine bağlanırken, depsipeptitlerde bir veya daha fazla amid bağı yerini ester bağına bırakmıştır. Bu nedenle isim, Yunanca "depsi" (esterleşmiş) ve "peptit" kelimelerinin birleşiminden gelir

- Peptid bağı: $-CO-NH-$
- Ester bağı: $-CO-O-$

Depsipeptitlerde bu iki bağ tipi aynı molekülde bulunur.

Antibiyotik direnci krizinin nedenlerinden biri, yeni antimikrobiyal bileşiklerin geliştirilmesindeki güçlüktür. Yaklaşık 80 yıldır geliştirilen antibiyotiklerin büyük çoğunluğu, mantarlar ve bakteriler, özellikle de *Actinomycetales* tarafından üretilen doğal ürünlerden elde edilmiştir. Günümüzde, antibiyotik üreten aktinomiçet ürünlerinin büyük ölçüde araştırıldığı ve artık önemli ölçüde yenilik sunamayacağı yönünde yaygın bir görüş bulunmaktadır.

Bu makalede, düşük miktarlarda sentezlendiği için daha önce göz ardı edilmiş bazı ürünleri zenginleştiren gelişmiş fraksiyonlama yöntemleri kullanıldığında, en ayrıntılı çalışılmış *Actinomycetales* türlerinin bile yeni etki mekanizmalarına sahip bileşikler sağlayabileceği belirtilmektedir. Nitekim bu çalışmada araştırmacılar, doğal ürünlerin zenginleştirmesi ile, oksitetrasiklinin elde edildiği *Streptomyces rimosus*'un manikomisin (manikomycin) adını verdikleri siklik bir depsipeptit antibiyotik ürettiğini saptamışlar.

Manikomisin, çok ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerini öldürebilmekte ve klinikte kullanılan antibiyotiklerle ilişkili direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir. Biyokimyasal, genetik ve yapısal analizler, manikomisinin bakteriyel ribozomun büyük alt birimindeki E bölgesine (exit site) bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanma, tRNA'nın 3' ucunun E bölgesine girişini engellemekte ve böylece protein sentezinin translokasyon basamağını durdurmaktadır.

Araştırmacıların belirttiğine göre manikomisin, 23S ribozomal alt birimdeki E bölgesini hedefleyen ilk antibiyotiktir. Bu bulgu, söz konusu bölgenin yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde umut verici bir hedef olabileceğini ve manikomisinin yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için önemli bir öncül molekül olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Direnç yayılımında sessiz bir tehdit; Doğal su ortamlarında bulunan karbapenem ve kolistin direnç genleri

Czatkowska M, Rolbiecki D. Silent Threat Evolution: Critically Important Carbapenem and Colistin Resistance Genes in the Natural Aquatic Environment. *Antibiotics* (Basel). 2026 Jan 23;15(2):113. <https://doi.org/10.3390/antibiotics15020113>

Klinik açıdan en önemli bakteriler arasında antimikrobiyal direncin (AMR) artışı küresel bir tehdit oluşturmaktadır.

Gram negatif patojenlerde direnç oranlarının giderek artması, buna paralel olarak da direnç mekanizmalarının çeşitlenerek yayılması tüm dünyada yaşamı tehdit eden önemli bir sorundur. Özellikle, karbapenemlere ve kolistine karşı direnç mekanizmalarının aynı bakteride birlikte bulunması büyük endişe yaratmaktadır; çünkü bu antibiyotikler, klinik olarak çok ilaca dirençli Enterobacterales türlerinin neden olduğu en güç enfeksiyonların tedavisinde kullanılan son basamak antibiyotiklerdir.

Doğal su ortamlarının, antibiyotik direnç genlerinin yayılması açısından önemli çevresel rezervuarlar olduğu bilinmektedir. Birçok önemli direnç mekanizmasının (ör. CTX-M tipi GSBL gibi) su ortamlarında bulunan bakterilerde bulunurken, su ortamlarına karışan Enterobacterales üyelerine geçtiği, hayvanlara ve insanlara yayıldığı belirtilmektedir. Bu makalede yazarlar, su ortamlarında karbapenem ve kolistin direncine ilişkin eldeki verileri kapsamlı bir şekilde bir araya getirmeyi amaçlamıştır. Çalışma, doğal sulardan elde edilen 278 bakteri genomunun ayrıntılı genomik analizi ile bibliyografik verileri bütünleştirerek, eldeki bilgilerin kapsamlı bir sentezini sunmaktadır.

Araştırmada karbapenemaz genleri ile mobil kolistin direnci (mcr) genlerinin dağılımı incelenmiş; bu genlerin taşıyıcıları, coğrafi yayılımları ve gen-plazmid-konak arasındaki karmaşık ilişkiler ortaya konmuştur. Makalede direnç genlerini taşıyan mikroorganizmalar; Enterobacterales ve su ortamında doğal olarak bulunan (mikrobiyota) bakterileri olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır

Genomik analizler, karbapenem ve kolistin direncinin aynı bakteride, hatta aynı plazmid üzerinde birlikte bulunabildiğini göstermiştir. Bu durum, çoklu ilaç dirençli fenotiplerin yayılımına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Elde edilen bilgiler, su ortamlarının yalnızca direnç genlerinin pasif taşıyıcıları olmadığı; aksine yüksek riskli antimikrobiyal direnç belirleyicilerinin geliştiği, yayıldığı ve evrimleştiği **aktif merkezler** olduğunu göstermektedir.

Amp C üreten *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella aerogenes* izolatlarında sefepim direnci prevalansı ve genetik özellikleri

Schrader SM, Pearson Z, Taffner S, Kanjilal S, Pecora ND. Prevalence and genetics of cefepime resistance among the AmpC-producing organisms *Citrobacter freundii* complex, *Enterobacter cloacae* complex, and *Klebsiella aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2026 May 6;70(5):e0166125. <https://doi.org/10.1128/aac.01661-25>

Sefepim, *Citrobacter freundii* kompleksi (Cfre), *Enterobacter cloacae* kompleksi (Eclo) ve *Klebsiella aerogenes* (Kaer) gibi klinik açıdan önemli AmpC üreten bakteriler ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde önerilmektedir. Erken tedavi kararı verilirken multipleks PZR kullanılarak sonuçta GSBL (blaCTX-M) ve bilinen karbapenemaz genleri saptanmadıysa, sıklıkla sefepim uygulanmaktadır.

Bu çalışmada; yukarıda özetlenen yaklaşımın güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, ABD'nin New England bölgesindeki hastanelerde 2015–2024 yılları arasında toplanan, 4.687 Cfre, 9.879 Eclo ve 4.800 Kaer klinik izolatında sefepim direncinin prevalansı araştırılmıştır. Ayrıca, 136 kan kültürüne ait Blood Culture Identification

2 (BCID2) (bioMérieux) sonuçları ile 184 izolatın tüm genom dizileme verileri de incelenmiştir. Bu izolatların 14'ü sefepime "doza bağımlı duyarlı" (CLSI' da yer alan susceptible dose-dependent (SDD); EUCAST' taki "I"), 34'ü ise sefepime dirençli bulunmuştur.

Sefepim-SDD ve sefepime dirençli izolatların dağılımı şu şekildedir:

- **Cfre:** %0,4 (18/4.687) ve %1,3 (59/4.687)
- **Eclo:** %2,0 (194/9.879) ve %3,0 (299/9.879)
- **Kaer:** %0,3 (16/4.800) ve %0,6 (28/4.800)

BCID2 ile kan kültürlerinde tanımlanan 117 Eclo ve Kaer izolatının %4,3'ü (5/117),- GSBL veya karbapenemaz hedefi negatif olmasına karşın- sefepime SDD veya dirençli bulunmuştur.

Tüm genom dizilemesi yapılan sefepim-SDD izolatlarının %21'inde (3/14) bir GSBL geni saptanmıştır. Sefepime dirençli izolatlarda ise GSBL genleri, karbapenemaz genleri ve plazmid kaynaklı *ampC* genleri dahil olmak üzere çeşitli β -laktamaz genleri bulunmuştur.

Azalmış sefepim duyarlılığı genel olarak çeşitli β -laktamaz genlerinin varlığı ile ilişkili olsa da, bu çalışmadaki sefepim-SDD izolatlarının %57'si ve sefepime dirençli izolatların %35'inin sadece kromozomal *ampC* geni taşıdığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma AmpC üreten bakterilerde sefepim duyarlılığının klinik ortamlara göre değişkenlik gösterdiğini ve azalmış sefepim duyarlılığının altında yatan mekanizmaların oldukça çeşitli olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgular, AmpC üreticilerinde yalnızca moleküler test sonuçlarına dayanarak sefepim kullanımına karar verilirken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Enterobacterales üyelerinde karbapenemaz saptanması için üç karbapenem inaktivasyon yönteminin değerlendirilmesi ve kloksasilin eklenmiş cCIM yönteminin tanımlanması

Abels J, Einfeld J, Pienkoß J, Gatermann SG, Pfennigwerth N. Evaluation of three variants of the carbapenem inactivation method for carbapenemase detection in *Enterobacterales* and description of the cCIM, supplemented with cloxacillin. JAC Antimicrob Resist. 2026 May 22;8(3):dlag086. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlag086>

Rutin laboratuvarlarda Enterobacterales üyelerinde karbapenemaz üretimine bağlı karbapenem direnci ile sık karşılaşılmaktadır. Karbapenemaz varlığının doğrulanması için sık olarak uygulanan fenotipik testlerden biri "Karbapenem İnaktivasyon Yöntemi" (Carbapenem Inactivation Method; CIM) ve bunun değişik varyasyonlarıdır. Bu çalışmada CIM yöntemlerinden üçü (modifiye karbapenem inaktivasyon yöntemi (mCIM), çinko destekli karbapenem inaktivasyon yöntemi (zCIM) ve kloksasilin eklenmiş karbapenem inaktivasyon yöntemi (cCIM) kullanılarak bunlar arasında Enterobacterales üyelerinde karbapenemaz varlığının saptanması için en uygun olanın belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla Alman hastanelerinden toplanmış 199 izolat kullanılmıştır. cCIM için ilk performans verilerinin elde edilmesi ve kloksasilin ilavesinin, diğer CIM temelli testlerde sorun oluşturduğu bilinen AmpC β -laktamazını aşırı üreten izolatların ayırımı iyileştirip iyileştirmediğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Bulgular: Testlerin genel duyarlılık ve özgüllük değerleri aşağıda yer almaktadır:

- mCIM: %96,1 duyarlılık / %85,4 özgüllük
- zCIM: %100 duyarlılık / %94,8 özgüllük
- cCIM: %94,2 duyarlılık / %99,0 özgüllük

Karbapenemaz üretmeyen ancak AmpC aşırı üretimi gösteren izolatlar için özgüllük değerleri ise:

- cCIM: %98,6
- zCIM: %95,9
- mCIM: %89,0

olarak saptanmıştır.

Genel performans açısından zCIM en iyi sonuçları vermiştir. Bu yöntem ile tüm karbapenemaz üreten izolatlar saptanmıştır (%100 duyarlılık). Buna karşılık, cCIM özellikle karbapenemaz taşımayan AmpC aşırı üreticilerinde özgüllüğü belirgin şekilde artırmış, böylece yanlış pozitif sonuçların azaltılmasına katkıda bulunmuştur. Bu bulgular, zCIM'in genel tarama amacıyla en uygun yöntem olduğunu, cCIM'in ise AmpC aşırı üretiminin sık görüldüğü durumlarda karbapenemaz üreticileri ile AmpC üreticilerinin ayrımında önemli avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.

***Klebsiella pneumoniae'* ye karşı meropenem ve fosfomisin: Farmakometrik bir yaklaşım ile bir kombinasyon eşik değerine doğru**

Farooq A, Martens M, Attwood MLG, Nordmann P, MacGowan A, Wicha SG. Meropenem and fosfomycin against *Klebsiella pneumoniae*: Towards a combination breakpoint using a pharmacometric approach. Clin Microbiol Infect. 2026 Jun;32(6):967-974. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2026.02.024>

Klebsiella pneumoniae izolatlarında direnç sorunu, neredeyse tedavinin olanaksız olduğu boyutlara gelmiştir. Bu nedenle eldeki antibakteriyel seçenekleri için farklı uygulamalarla tedavi seçenekleri sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu seçeneklerden biri fosfomisindir. Ancak sonuçların tedavi ile korelasyonu zayıf olduğu ve Enterobacterales üyelerinde *fos* direnç genleri doğal olarak bulunabildiği için, EUCAST iv fosfomisin için sınır değerleri (*E.coli*'nin etken olduğu komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları hariç) kaldırmıştır.

Bu çalışmanın amacı, çok ilaca dirençli (ÇİD) *Klebsiella pneumoniae* izolatlarına karşı meropenem ve fosfomisin kombinasyonlarının antibakteriyel etkilerini ve farmakodinamik etkileşimlerini farmakometrik analizlerle nicel olarak değerlendirmek ve kombine klinik eşik değerlerin (breakpoint) belirlenmesine yönelik kanıta dayalı bir gerekçe sunmaktır.

İnsandaki farmakokinetiğini taklit eden dinamik *in vitro* enfeksiyon modeli deneylerinden elde edilen, KPC, NDM, OXA-48, VIM, CTX-M ve SHV gibi direnç genleri taşıyan 12 klinik *K. pneumoniae* suşuna ait veriler farmakodinamik modelleme ile analiz edilmiştir. MİK değerlerinin de değişkenlerden biri olduğu, "doğrusal olmayan karma etkili" bir model geliştirilmiştir.

Simulasyon deneylerinde dokuz farklı monoterapi ve kombinasyon tedavi rejimi değerlendirilmiştir:

- İntravenöz (i.v.) meropenem: 2 g, 8 saatte bir
- İntravenöz fosfomisin: toplam günlük 6–24 g doz; 6 saatte bir, 8 saatte bir veya sürekli infüzyon şeklinde

Her doz rejimi için geniş bir meropenem ve fosfomisin MİK aralığında, 24 saat sonunda:

- Bakteriyostatik etki
- 1 log₁₀ bakteri azalması,
- 2 log₁₀ bakteri azalması

hedeflerine ulaşma olasılığı (**Probability of Target Attainment, PTA**) hesaplanmıştır.

Bulgular

Meropenem ve fosfomisin monoterapileri, ancak düşük MİK değerlerinde (%90 veya daha yüksek PTA ile) etkili bulunmuştur:

- • Meropenem için ≤ 4 mg/L
- • Fosfomisin için ≤ 4 mg/L

Buna karşılık, kombinasyon tedavisi belirgin bir etkinlik artışı sağlamıştır.

Düşük doz kombinasyonlarda (meropenem 2 g + fosfomisin 2 g, 8 saatte bir):

- Bakteriyostaz için PTA ≥ 90 %;
 - Meropenem MİK'i 32 mg/L'ye kadar,
 - Fosfomisin MİK'i 512 mg/L'ye kadar
- 1 log öldürme için PTA ≥ 90 %;
 - Meropenem MİK'i 32 mg/L'ye kadar,
 - Fosfomisin MİK'i 256 mg/L'ye kadar

elde edilmiştir.

Yüksek doz kombinasyonlarda (meropenem 2 g + fosfomisin 8 g, 8 saatte bir), 1 log ve 2 log bakterisidal etkinlik için PTA ≥ 90 daha da yüksek MİK değerlerinde sağlanmıştır.

Geliştirilen model, toplam 12 suş ve 9 farklı tedavi rejimindeki zaman-öldürme (time–kill) dinamiklerini başarıyla açıklamıştır.

Sonuç

Bu çalışma, meropenem–fosfomisin kombinasyon tedavisinin çok ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı güçlü bir sinerjistik etki oluşturduğunu göstermektedir. Kombinasyon tedavisi, monoterapiye kıyasla ulaşılabilir klinik eşik değerleri önemli ölçüde genişletmektedir.

Elde edilen bulgular:

- Fosfomisin için, meropenem ile kombinasyon halinde kullanılacak yeni bir klinik eşik değerin yeniden tanımlanmasını desteklemekte,
- Önerilen doz rejimlerinin ağır enfeksiyonlu hastalarda klinik olarak doğrulanmasına yönelik ileri çalışmalar için bilimsel temel oluşturmaktadır.

Pfizer-TMC-ADTS eğitim toplantısı

Pfizer A.Ş. nin TMC-ADTS ile birlikte yürüttüğü eğitim toplantılarının ikincisi 13 Mart 2026 tarihinde İstanbul'da yapıldı. "Antimikrobiyal yönetim bakış açısı ile sahada yaşanan sorunlara çözüm önerileri" başlığında çeşitli olgular üzerinden antibiyotik duyarlılık testlerindeki sorunlar, eksiklikler ve çözüm önerileri tartışıldı.



ADTS
TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ

Antimikrobiyal Yönetişim Bakış Açısı ile Sahada Yaşanan Sorunlara Çözüm Önerileri

13 Mart 2026

Eresin Hotel Topkapı/İSTANBUL

15.00-15.05 Açılış, Dr. Güner Söyletir, Dr. Ufuk Hasdemir
15.05-15.20 Dirence Karşı Yeni Antibiyotikler, Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez
15.20-15.45 Yeni Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları, Dr. Elif Aktaş
15.45-16.00 Ara
16.00-17.15 Olgularla Antimikrobiyal Yönetişim, Dr. Banu Bayraktar, Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez, Dr. Elif Aktaş, Dr. Okan Derin
17.15-18.00 Yuvarlak Masa: Sahada Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri, Dr. Güner Söyletir, Dr. Ufuk Hasdemir
18.00-18:15 Kapanış



16. Antimikrobik Kemoterapi Günleri toplantısı yapıldı

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Çalışma Grubu tarafından düzenlenen **16. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 07–09 Mayıs 2026** tarihleri arasında **İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Söğütözü Kampüsü**'nde başarıyla gerçekleştirildi.

Sempozyuma 167 kişi katıldı. Program kapsamında 1 açılış konferansı, 13 farklı oturum, 1 interaktif oturum, 2 uyu sempozyumu ve 2 sosyal etkinlik yapıldı. Ayrıca toplantıda 42 sözlü bildiri ve 8 poster bildirisi yer aldı.

Sempozyum, yalnızca bilimsel içeriğiyle değil, sanatla kurduğu güçlü bağ ile de özel bir anlam kazandı. Sempozyumun görsel kimliğini oluşturan eser, Türk resim sanatının değerli isimlerinden **Devrim Erbil** imzasını taşıırken; Erbil'in gerçekleştirdiği açılış konferansı, sempozyumda bilim ve sanatın kesiştiği ilham verici bir başlangıç sundu.

Bu yılki programda; bakteriyofaj terapisi, antimikrobiyal yönetim ve tanısal yönetim iş birliği, antibiyotik direnci ile mücadelede yapay zekâ destekli çözümler, yeni antibiyotikler ve önleyici yaklaşımlar, karmaşık direnç paternleri, antibiyotik duyarlılık testlerinde karşılaşılan güçlükler, hızlı ve yenilikçi tanı yöntemleri, sürveyansın stratejik rolü ve halk sağlığı açısından kritik öneme sahip mikroorganizmalarda direnç gibi güncel ve önemli başlıklar ele alındı.



β -Laktam Antibiyotiklere Direnç kitabı yayımlandı

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ADTS çalışma grubu tarafından yazılan β -laktamazlar kitabı yayımlandı. Tüm meslektaşlarımızın yararlanması dileğiyle...

