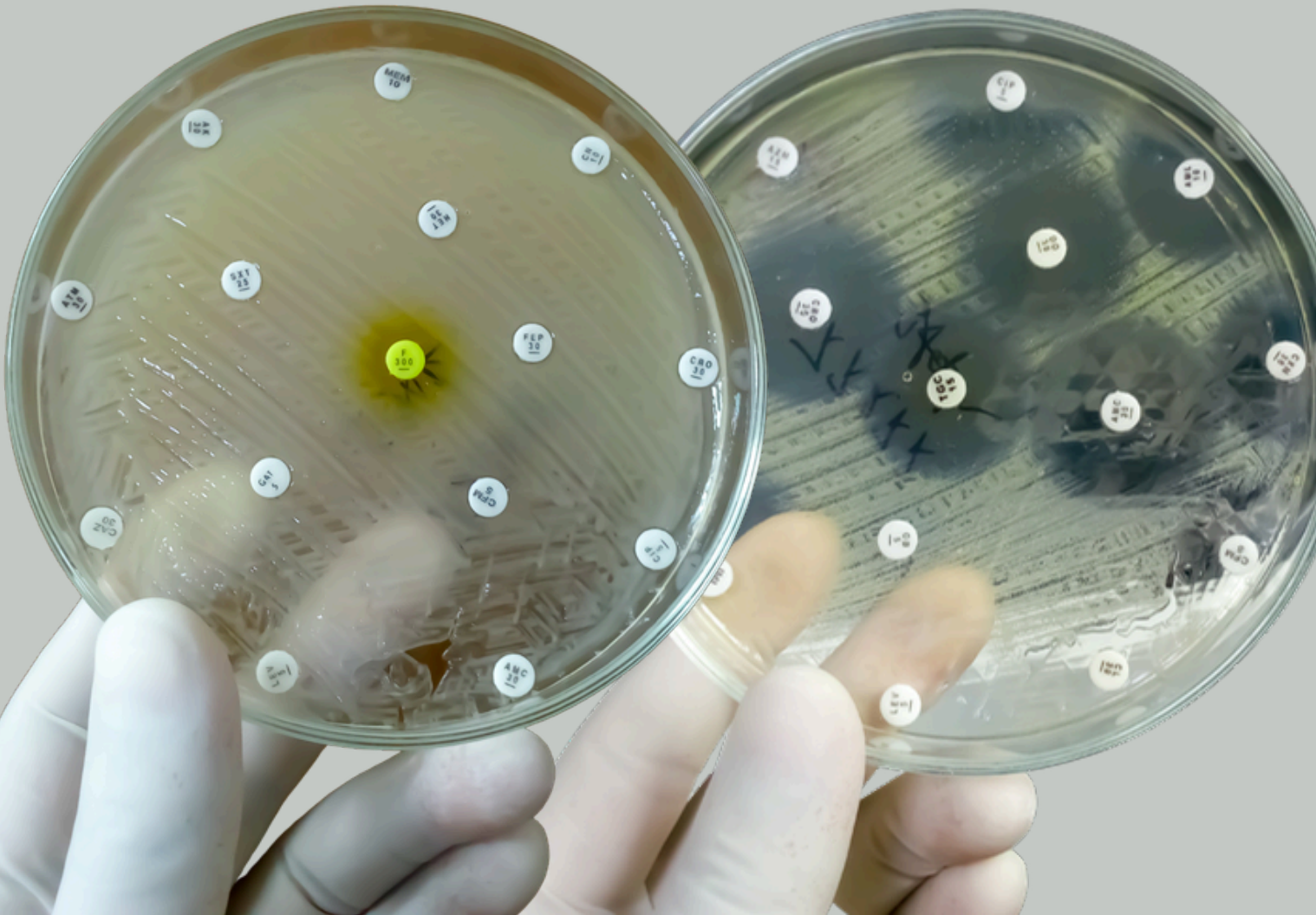




# KLİMUD

# E-BÜLTEN

## ŞUBAT 2026





*KLİMUD ADINA SAHİBİ*  
*Nuran Esen*

*YAYIN KURULU*

*Oğuz Alp Gürbüz*  
*Hasan Cenk Mirza*  
*Nida Özcan*  
*Tutku Taşkınoğlu*





## İÇİNDEKİLER

Neler yaptık ?

&

Takviminize not alın  
Planlanan toplantılar

&

Antibiyotik Direnciyle Mücadelede  
Bakteriyofaj Temelli Tedavilerin Gelişen Rollerini

**Nida Özcan**

&

Yapay zeka destekli ilaç keşfi: Çoklu ilaç  
dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye karşı  
umut vadeden bir tedavi olarak Abaucin

**Oğuz Alp GÜRBÜZ**

&

Antibiyotiğe Dirençli Patojenleri Şeker  
Antikorları ile Yenebilir miyiz?

**Tutku TAŞKINOĞLU**

&

MİKROBULMACA  
**Hasan Cenk MİRZA**

&

ARAMIZA KATILANLAR





# NELER YAPTIK

**Tanısal Moleküler Mikrobiyoloji Kursu**  
**19-20 ARALIK 2025**  
**İstanbul**

**Transplantasyon Sonrası CMV Enfeksiyonları**  
**24 Aralık 2025**  
**zoom**

**LABORATUVARDAN KLİNİĞE: Güncel EUCAST**  
**Standartları Işığında Yorumlu Antibiyotik**  
**Duyarlılık Testleri ve Direnç Mekanizmaları**  
**25-26 Aralık 2025**  
**Kayseri**

**Afet Yönetimi, Kurumsal Deneyimler ve Kazanımlar**  
**(TMC Afet ve Salgınlar ÇG ile)**  
**6 Şub 2026**  
**Zoom**

**EKK, AMY ekipleri ve hastane yönetimi:**  
**Etkili iletişim, ortak hedefler**  
**12 Şub 2026**  
**Zoom**



**ADSi'de Ayın Konuğu: Escherichia coli**  
**26 Şub 2026**  
**Zoom**

**Otoimmün hastalıkların laboratuvar tanısı: Temel düzey indirekt immünfloresan (IIF) kursu- Online**  
**28 Şubat-1 Mart 2026**

**Türkiye'de HIV/AIDS Laboratuvar Tanısının etkin yürütülmesi için Strateji toplantısı**  
**6 Mart**  
**Zoom**

**Sepsis yönetiminde sendromik panel yönetimi**  
**10 Mar 2026**  
**Zoom**

**Karaciğer Transplantasyonu ile ilişkili Fırsatçı Enfeksiyonlar ve Mikrobiyota**  
**12 Mart 2026**  
**Zoom**

**Balıkesir Üniversitesi-Bölge Toplantısı- Laboratuvar Risk Değerlendirme ve Afet Yönetimi**  
**27 Mart 2026**  
**Balıkesir**

**ADTS-ADSi Ortak Kursu**  
**26-28 Mart 2026**  
**Ankara**  
**Zoom**

# ANTİBİYOTİK DİRENCİYLE MÜCADELEDE

## BAKTERİYOFAJ TEMELLİ TEDAVİLERİN GELİŞEN ROLLERİ

Nida Özcan



Artan antibiyotik direnci, enfeksiyon tedavisinde alternatif yaklaşımlara olan ihtiyacı artırmış ve bakteriyofaj temelli tedavileri yeniden gündeme getirmiştir. Bakteriyofajlar, bakterileri doğal olarak enfekte edip öldüren ve sayıları bakterilerden katbekat fazla olan virüslerdir. Hedefe özgü etkileri sayesinde patojen bakterileri ortadan kaldırırken normal mikrobiyotayı korumaları, onları geniş spektrumlu antibiyotiklere kıyasla daha seçici ve güvenli bir seçenek haline getirmektedir. Artan çoklu ilaç direnci, hastane kaynaklı enfeksiyonlar, bakterilerin hücre içi ortamlar ve biyofilmler gibi korunmuş nişlerde antibiyotiklerden kaçabilmesi ve yeni antibiyotik geliştirilmesindeki yetersizlikler, bakteriyofaj temelli tedavileri umut verici bir alternatif olarak öne çıkarmaktadır. Bu derleme, bakteriyofajların antibiyotiklere alternatif potansiyelini, faj-antibiyotik sinerjisini, faj kaynaklı antimikrobiyal proteinleri, önemli patojenlere karşı faj tabanlı terapötik yaklaşımları, farklı uygulama stratejilerini ve klinik gelişmeleri kapsamlı biçimde ele almaktadır.

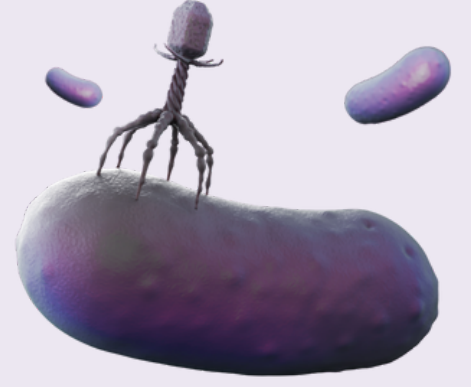
### Antibiyotik Direnci Krizi

- Antibiyotik direnci, antibiyotiklerin klinik kullanımından önce de var olan doğal ve evrimsel bir olgudur.
- Antibiyotiklerin insan tedavisi dışında tarım, hayvancılık ve akuakültürde yaygın kullanımı çevresel maruziyeti artırarak direnç seçilimini hızlandırmaktadır.
- Çevresel rezervuarlar, atık sular ve hayvan florası, direnç genlerinin birikimi ve yayılımında önemli kaynaklardır.
- Direnç genleri bakteriler arasında yatay gen transferiyle (konjugasyon, transdüksiyon, transformasyon) hızla yayılabilmektedir.
- Bakteriler; efluks pompaları, enzimatik inaktivasyon, hedef değişimi ve biyofilm/persister hücre oluşumu gibi çoklu mekanizmalarla antibiyotik etkisinden kaçabilmektedir.
- Çok ilaca dirençli patojenlerin artışı, bakteriyofaj temelli tedaviler gibi alternatif antimikrobiyal stratejilere olan ihtiyacı acil hale getirmektedir.



## 1. BAKTERİYOFAJLAR

Bakteriyofajlar, yalnızca bakterileri enfekte eden ve çoğalmak için konak hücreye bağımlı olan virüslerdir. Küçük boyutlu ( $\approx 50\text{--}200\text{ nm}$ ) olup genetik materyallerini bakteriye aktararak hızlı ve etkili şekilde replike olurlar.



Genellikle belirli bakteri türlerine veya suşlarına özgüllük gösterirler, bu da hedefe yönelik etki sağlar. Bazı fajlar geniş konak aralığına sahipken, bazıları yalnızca sınırlı sayıda izolatu enfekte edebilir. Konak aralığının genişliği veya darlığı, bakteriyofajların terapötik kullanım potansiyelini doğrudan belirleyen temel faktördür.

Bu yüksek özgüllük, patojenleri seçici olarak ortadan kaldırırken normal mikrobiyotanın korunmasına olanak tanır.

### 1.1. Bakteriyofaj replikasyon döngüleri

#### 1.1.1. Litik döngü

Litik döngü, fajın bakteri yüzey reseptörlerine bağlanarak genomunu hücre içine enjekte etmesiyle başlar.

Viral genom, bakteri hücresinin transkripsiyon, translasyon ve replikasyon mekanizmalarını kullanarak hızla yeni faj partikülleri üretir.

Oluşan fajlar, hücre duvarını parçalayarak bakterinin lizisine neden olur ve ortama salınır.

Serbest kalan fajlar diğer duyarlı bakterileri enfekte ederek döngüyü tekrarlar.

Litik fajlar, enfeksiyon odağında çoğalabilmeleri sayesinde “kendi kendini çoğaltan” antimikrobiyal ajanlar gibi davranır.

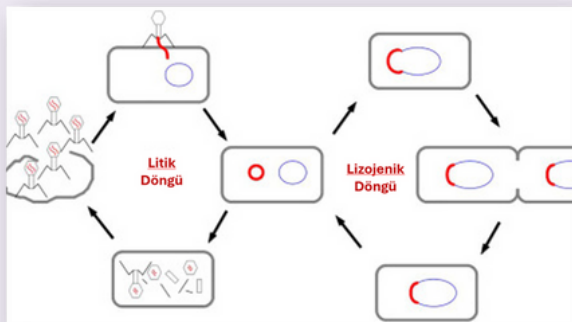
Bu özellik, antibiyotiklerden farklı olarak enfeksiyon bölgesinde artan etki sağlayarak faj tedavisini potansiyel olarak daha etkili hale getirir.

#### 1.1.1. Lizojenik döngü

Lizojenik döngüde faj, bakteri hücrelerini lizise uğratmak yerine nükleik asidini konak kromozomuna entegre eder.

Viral DNA, “profaj” formunda bakteri genomunun bir parçası haline gelir ve hücre bölündükçe pasif olarak kopyalanır.

Bazı durumlarda profaj DNA’sı kromozomdan bağımsız, plazmid benzeri dairesel yapılar halinde de kalabilir ve stabil şekilde aktarılabilir.



Şekil. Bakteriyofajlarda litik ve lizojenik döngü

Bu süreçte bakteri yaşamaya devam ettiği için hızlı hücre ölümü gerçekleşmez. Böylece faj genomu, hücre lizisi olmaksızın bakteri popülasyonu içinde sessizce yayılabilir. Konak hücreyi hemen öldürmemesi nedeniyle lizojenik fajlar, terapötik uygulamalarda genellikle litik fajlara kıyasla daha az tercih edilir.

## 2. BAKTERİYOFAJ TEMELLİ TEDAVİLER

Bakteriyofaj temelli tedaviler beş başlıkta incelenebilir: polimerik bakteriyofajlar, bakteriyofaj kokteylleri, lipozom kapsüllü bakteriyofajlar, transdermal uygulamalar ve platformları ve elektrospin biyopolimer liflerle kapsüllenmiş bakteriyofajlar.



### 2.1. Polimerik Bakteriyofajlar

Gıda zehirlenmesi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolorektal kanser gibi çeşitli durumlar bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozabilmektedir. Üst gastrointestinal sistemde bakteri yoğunluğu nispeten düşükken, kolonda yoğunluk oldukça artmakta ve çoğunlukla anaerob bakteriler baskın hale gelmektedir. Bu durum, gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde bakteriyofaj uygulamalarını önemli bir seçenek haline getirmektedir.

Ancak oral bakteriyofaj uygulamalarında mide asidi, sindirim enzimleri, safra tuzları ve bağırsak geçiş süreleri gibi faktörler fajların inaktivasyonuna ve etkinlik kaybına yol açabilmektedir. Bu nedenle polimerik kapsülasyon, fajları olumsuz mide ortamından koruyarak biyolojik aktivitelerini sürdürmelerini sağlamak amacıyla geliştirilmektedir.

Farklı pH koşullarına dayanıklı polimerik taşıyıcı sistemler, fajların mideyi hasar görmeden geçmesine ve bağırsakta hedef bölgede salınmasına olanak tanımaktadır. Özellikle aljinat bazlı mikrokapsüller ve çeşitli biyopolimer kombinasyonları, asit direncini artırarak faj stabilitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir. Ayrıca enzim-duyarlı polimerler, bağırsak mikrobiyotasının ürettiği enzimlerle parçalanarak kontrollü ve hedefe yönelik salım sağlayabilmektedir.

Sonuç olarak, polimerik kapsülasyon stratejileri bakteriyofajların gastrointestinal sistemde korunmasını, stabilitesini ve terapötik etkinliğini artıran umut verici bir yaklaşım sunmaktadır.

### 2.2. Bakteriyofaj Kokteylleri

Bakteriyofaj tedavilerinde patojen ile uygun fajın eşleştirilmesi kritik olmakla birlikte, tek faj kullanımı dar konak spektrumu nedeniyle bazı klinik durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Bu sınırlamayı aşmak için geliştirilen bakteriyofaj kokteylleri, birden fazla bakteri suşu veya türünü hedefleyerek etki alanını genişletmekte ve direnç gelişimini azaltmaktadır. Ayrıca ardışık veya kombine uygulamalar tedavi etkinliğini artırabilmektedir.

Bununla birlikte, kokteyllerin üretim ve standardizasyon süreçleri karmaşıktır ve her bir fajın etkinliği dikkatle değerlendirilmelidir. Günümüzde bazı bölgelerde bu preparatlar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır.

### 2.3. Lipozom Kapsüllü Bakteriyofajlar

Oral bakteriyofaj uygulamalarında terapötik etkinliğin düşük olmasının başlıca nedenleri, bağırsakta yetersiz kalış süresi ve mide asidine karşı düşük stabilitedir. Bu durum, serbest fajların sık ve tekrarlayan dozlarda uygulanmasını gerektirerek maliyet artışına ve hasta uyumunun azalmasına yol açmaktadır.

Pozitif yüklü lipozomlar, bakteriyofajları mide asidinden koruyan bir bariyer oluşturarak bu sorunların aşılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca yüzey yükleri sayesinde mukozaya daha iyi tutunarak bağırsakta kalış süresini uzatmakta ve küçük partikül boyutları ile hücre içine alımı kolaylaştırarak hücre içi patojenlere karşı etkinliği artırabilmektedir.

Lipozomlar hedefe yönelik salım ve kontrollü ilaç taşıma açısından fonksiyonelleştirilebilse de, füzyon ve agregasyon eğilimleri depolama ve klinik kullanım açısından bazı stabilite sorunları oluşturabilmektedir.

#### 2.4. Bakteriyofajların Transdermal Uygulanması için Mikroıgne Platformları

Oral bakteriyofaj uygulamaları genellikle sistemik dolaşıma yeterince geçememekte ve gastrointestinal ortam koşulları faj replikasyonunu ve etkinliğini sınırlandırabilmektedir. Bu nedenle sistemik tedavi açısından parenteral uygulamalar daha etkili olmakla birlikte, intravenöz uygulama hasta uyumu düşüklüğü, maliyet ve kontaminasyon riski gibi dezavantajlar taşımaktadır.

Mikroıgne aracılı transdermal sistemler, bu sorunlara minimal invaziv bir alternatif sunmaktadır. Deriyi kontrollü şekilde geçerek bakteriyofajların doğrudan dolaşıma verilmesini sağlayan bu platformlar yüksek biyoyararlanım sunmakta ve cilt bariyerine kalıcı zarar vermemektedir. Bununla birlikte, mikroıgnelerin tüm deri katmanlarını tam olarak geçememesi, uygulanan solüsyonun bir kısmının yüzeyde kalmasına yol açabilen sınırlayıcı bir faktördür.

#### 2.5. Elektrospin Biyopolimer Liflerle Kapsüllenmiş Bakteriyofajlar

Son yıllarda elektrospin yöntemiyle üretilen biyopolimer lifler, biyoaktif ajanların taşınması ve kontrollü salımı için umut verici taşıyıcı sistemler olarak öne çıkmaktadır. Bakteriyofajlar bu liflerin içine entegre edilebilmekte veya yüzeylerine immobilize edilebilmektedir. Yüksek porozite, geniş yüzey alanı, esneklik ve yumuşak yapı gibi özellikleri sayesinde bu lifler lokal uygulamalarda etkili bir dağıtım platformu sunmaktadır.

Bu sistemler özellikle yara örtüleri, bandajlar ve ambalaj materyalleri gibi antibakteriyel uygulamalarda kullanılabilir; aynı zamanda hedef mikroorganizmaların immobilizasyonu ve tespitine de olanak sağlamaktadır. Uygun polimer seçimi ve farklı molekül ağırlıklarının kombinasyonu ile bakteriyofajların kontrollü ve süregelen salımı gerçekleştirilebilmektedir.

### 3. ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE BAKTERİYOFAJ TEMELLİ YAKLAŞIMLARIN ANTİBİYOTİKLERE GÖRE AVANTAJLARI

Özellik / Kriter	Bakteriyofajlar	Antibiyotikler
Etki spektrumu	Yüksek konak özgüllüğü; yalnızca hedef bakteriyi etkiler	Geniş spektrumlu; faydalı mikrobiyotayı da etkileyebilir
Biyofilme etki	Biyofilme penetre olabilir ve yok edebilir	Biyofilm etkisi az
Mikrobiyota üzerindeki etki	Normal florayı büyük ölçüde korur	Disbiyozis ve flora hasarı oluşturabilir
Bağışıklık sistemine etki	Yüksek oranda saflaştırılmış bakteriyofaj preparatlarının bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeyde	Çeşitli immünomodülatör antibiyotikler bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etki gösterir.
Çevresel etki	Konakçı dışında daha kısa yaşam süresi, çevreden hızla yok olmasına neden olur.	Çevreye salınımı, su kaynaklarının kirlenmesine yol açabilir ve bu da antibiyotik direncine daha da katkıda bulunabilir.
Direnç gelişimi	Daha yavaş ve sınırlı gelişir	Hızlı ve yaygın direnç gelişimi
Direncin yayılımı	Konak özgüllüğü nedeniyle türler arası gen aktarımı sınırlı	Yatay gen transferi ile direnç kolayca yayılır
Doz dinamiği	Enfeksiyon bölgesinde çoğalabilir (self-amplifying)	Sabit doz gerekir, çoğalma yok
Hedefleme	Spesifik ve seçici	Spesifik değil, geniş etki
Kombinasyon tedavisi	Antibiyotiklerle sinerjik etki gösterebilir	Tek başına kullanıldığında direnç riski artabilir
Yan etki profili	Genellikle düşük toksisite ve iyi tolere edilir	Alerji, toksisite ve sistemik yan etkiler görülebilir
Yeni ajan geliştirme	Doğadan hızlıca yeni faj izole edilebilir	Yeni antibiyotik geliştirme uzun ve maliyetlidir

#### 4. FAJ–ANTİBİYOTİK SİNERJİSİ (FAS)

Faj–antibiyotik sinerjisi (FAS), bakteriyofajlar ve antibiyotiklerin birlikte kullanıldığında tek başına uygulamalarına kıyasla daha güçlü antibakteriyel etki göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Bazı antibiyotikler bakterilerde hücrel stres ve morfolojik değişiklikler oluşturarak faj replikasyonunu, plak oluşumunu ve faj salımını artırmakta, böylece fajların lizis etkinliği güçlenmektedir. Aynı zamanda fajlar bakterileri antibiyotiklere daha duyarlı hale getirebilmekte, antibiyotik penetrasyonunu kolaylaştırmakta ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini düşürmektedir. Bu karşılıklı etkileşim, daha düşük antibiyotik dozlarının kullanılmasına olanak tanıyarak toksisiteyi ve antibiyotik direncinin gelişimini azaltmakta, bakterilerin her iki ajana karşı eş zamanlı direnç geliştirmesini zorlaştırmaktadır. Farklı patojenler üzerinde yapılan deneysel ve in vivo çalışmalar, faj–antibiyotik kombinasyonlarının tekli tedavilere kıyasla daha yüksek bakterisidal etki ve daha iyi klinik sonuçlar sağladığını göstermektedir. Bu nedenle, özellikle çok ilaca dirençli enfeksiyonlarda fajların antibiyotiklere adjuvan olarak kullanımı etkili ve umut verici bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir.

#### 5. ANTİMİKROBİYAL BAKTERİYOFAJ KÖKENLİ PROTEİNLER

Bakteriyofaj genomları, enfeksiyon sırasında bakterileri parçalamaya yönelik çeşitli enzim ve proteinleri kodlamaktadır. Bunlar arasında polisakkarit depolimerazlar ve peptidoglikan hidrolazlar, bakteriyel hücre duvarı ve yüzey yapılarının parçalanmasını sağlayarak fajların konak hücreye bağlanmasını ve genomlarını aktarmasını kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda bu enzimler biyofilm ve kapsül yapılarının yıkımına katkıda bulunarak bakterilerin korunma mekanizmalarını zayıflatmaktadır.

Özellikle faj kökenli lizis enzimleri (lizins), hücre duvarını doğrudan hedef alarak hızlı ve güçlü bakterisidal etki göstermeleri, düşük direnç gelişimi ve ökaryotik hücrelere toksik olmamaları nedeniyle potansiyel terapötik ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Hem bölünmeyen hücrelere karşı etkili olmaları hem de antibiyotiklerle sinerjik etki gösterebilmeleri, bu proteinleri dirençli ve tekrarlayan enfeksiyonların tedavisinde umut verici alternatifler haline getirmektedir.

#### 6. ENFEKSİYON BULGULARINA GÖRE BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİNİN PREKLİNİK BULGULARININ ÖZETİ

Enfeksiyon tipi	Bakteriyofajlarla temel bulgular	Terapötik çıkarım / klinik potansiyel
Solunum yolu enfeksiyonları	İntranazal veya nebulizasyon ile uygulama sonrası bakteri yükünde belirgin azalma ve sağkalım artışı; hem tedavi edici hem profilaktik etki	İnhaler/lokal akciğer tedavileri için güçlü aday; özellikle KF ve çok ilaca dirençli patojenlerde umut verici
Gastrointestinal enfeksiyonlar	Patojen kolonizasyonunu azaltırken normal bağırsak mikrobiyotasını büyük ölçüde korur; profilaktik kullanımda daha etkili	Seçici ve mikrobiyotayı koruyan yaklaşım; enfeksiyon sonrası etkinlik için ek çalışmalara ihtiyaç var
Lokalize enfeksiyonlar (yanık, yara, İYE, otit)	Topikal/lokal uygulama ile bakteri yükünde azalma; faj içeren yara örtüleriyle uzun süreli antimikrobiyal etki	Lokal tedavide antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı olabilir
Sistemik enfeksiyonlar	Bazı modellerde bakteriyemi ve yayılımı azaltır; etkinlik doz ve uygulama yoluna bağlı	Potansiyel mevcut ancak farmakokinetik ve güvenlik optimizasyonu gerekli
Faj–antibiyotik kombinasyon tedavisi	Sinerjistik öldürme etkisi, daha büyük bakteri azalması ve dirençli suşlarda antibiyotik duyarlılığının artması	Antibiyotik direncini kırmada ve tedavi başarısını artırmada güçlü bir strateji

## 7. BAKTERİYOFAJ TEMELLİ TEDAVİLERİN KLİNİK ÇALIŞMA BULGULARININ ÖZETİ

Enfeksiyon tipi	Klinik bulgular	Güvenlik	Genel değerlendirme
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Bazı çalışmalarda bakteri azalması; bazı denemelerde düşük doz nedeniyle sınırlı etkinlik	İyi tolere edilmiş	Güvenli, ancak doz ve formülasyon optimizasyonu gerekli
Diyare (E. coli)	Plaseboya üstünlük gösterilememiş; mide asidi ve hedef suş uyumsuzluğu olası neden	Ciddi yan etki yok	Oral uygulamada farmakokinetik sorunlar var
Kan dolaşımı enfeksiyonları (bakteriyemi)	Erken faz çalışmalar devam ediyor; CRISPR-modifiye fajlar ve faj+antibiyotik kombinasyonları test ediliyor	Güvenlik değerlendirmesi sürüyor	Henüz klinik veri sınırlı, umut verici araştırma alanı
Akciğer enfeksiyonları (KF, P. aeruginosa)	İnhaler faj kokteylleri deneniyor; bazı çalışmalar sürüyor, sonuçlar kısmen mevcut	İyi tolere ediliyor	Özellikle KF'de hedefe yönelik tedavi için güçlü aday
Otitis (kronik orta kulak)	Bakteri yükünde belirgin azalma; plaseboya göre daha iyi sonuç	Ciddi advers etki yok	Klinik etkinlik gösteren nadir erken çalışmalardan biri
Üriner sistem enfeksiyonları	%62 mikrobiyolojik eradikasyon, %97 semptomatik iyileşme; düşük nüks oranı; kombinasyon tedaviler daha etkili	Güvenli	En umut verici klinik alanlardan biri

KF: Kistik fibrozis, E. coli : Escherichia coli, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa

## 8. BAKTERİYOFAJ TEDAVİSİNDE DİKKATE ALINMASI GEREKEN FAKTÖRLER

Faktör	Temel nokta	Klinik/Pratik önemi
<b>Biyofilm kontrolü</b>	Fajlar hidrolaz ve depolimeraz enzimleri ile biyofilmi parçalayabilir	ÇİD enfeksiyonlarda ve kronik/biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda etkinliği artırır
<b>Formülasyon ve stabilite</b>	Saf, endotoksinsiz, GMP'ye uygun üretim; pH, sıcaklık ve saklama koşullarına dayanıklı olmalı	Güvenlik ve terapötik etkinlik için kritik
<b>Uygulama yolu</b>	Topikal, oral, inhaler, intraperitoneal vb.; yol etkinliği belirler	Enfeksiyon bölgesine yeterli faj ulaşımı tedavi başarısını etkiler
<b>Oral kullanım zorlukları</b>	Mide asidi, safra tuzları ve düşük pH fajları inaktive edebilir	Jel, tampon solüsyon veya nanopartikül sistemleri gerekebilir
<b>Faj direnci gelişimi</b>	Bakteriler reseptör değişimi, CRISPR-Cas vb. mekanizmalarla direnç geliştirebilir	Kokteyl faj kullanımı ve kombinasyon tedaviler önerilir
<b>Doz / farmakodinamik</b>	Enfeksiyon bölgesinde yeterli faj titresi sağlanmalı (genelde yüksek doz)	Düşük doz etkisiz, çok yüksek doz mikrobiyotayı etkileyebilir
<b>Mikrobiyota etkisi</b>	Hedef dışı bakteriyel lizis görülebilir	Antibiyotiklere kıyasla daha sınırlı olsa da dikkat edilmeli
<b>Faj seçimi (Phagogram)</b>	Litik, hızlı çoğalan ve hedefe özgül fajlar seçilmeli	Antibiyogram benzeri testlerle kişiselleştirilmiş tedavi mümkün
<b>Kokteyl yaklaşımı</b>	Birden fazla fajın kombinasyonu	Direnç gelişimini azaltır ve etki spektrumunu genişletir

## 9. FAJ TEDAVİSİNDE ZORLUKLAR VE GELECEK FIRSATLAR

Alan	Zorluklar	Fırsatlar / Çözüm Yaklaşımları
Formülasyon & uygulama	Fajların çevresel ve gastrointestinal yıkıma uğraması, düşük stabilite	Mikroenkapsülasyon, liposom, koruyucu taşıyıcı sistemler ile biyoyararlanım artırılabilir
Farmakokinetik / farmakodinamik	Dağılım, klirens ve uygun dozun belirsizliği	Doz optimizasyonu, gerçek zamanlı klinik izlem ve PK/PD modellemeleri
Güvenlik & saflık	Endotoksin/konak hücre kalıntıları, lizojenik faj riski	Yüksek saflıkta üretim, yalnızca litik fajların kullanımı
Klinik kanıt eksikliği	Sınırlı klinik deneyim ve standart protokol yokluğu	Klinik çalışmaların artırılması ve advers olayların sistematik kaydı
Bakteriyel faj direnci	Reseptör değişimi, CRISPR-Cas, kapsül üretimi gibi savunma mekanizmaları	Faj kokteylleri, kombinasyon tedavileri, adaptif faj seçimi
Dar konak aralığı	Her fajın sınırlı bakteri spektrumuna etkili olması	Çoklu faj kokteylleri ve genetik olarak genişletilmiş konak aralığına sahip fajlar
Genetik güvenlik riskleri	Lizojenik fajların toksin veya direnç genleri taşıma potansiyeli	Genetik karakterizasyon ve mühendislik ile güvenli faj tasarımı
Etik & yasal konular	Onam, regülasyon, ruhsatlandırma süreçlerinin belirsizliği	Standart düzenleyici çerçeve, faj bankaları ve hızlı tarama sistemleri
Kişiselleştirilmiş tedavi ihtiyacı	Uygun fajın hızlı bulunamaması	Faj bankaları ve hasta izolatına özgü eşleştirme (precision therapy)
Gelecek vizyonu	Standart tedavi alternatifi olma potansiyeli henüz tam kanıtlanmadı	Antibiyotiklere tamamlayıcı/alternatif, mikrobiyotayı koruyan hedefli tedavi yaklaşımı

### Sonuç

Artan küresel antimikrobiyal direnç krizi, antibiyotiklere alternatif olarak bakteriyofajların geliştirilmesine ilham vermiştir. Bakteriyofajlar, antimikrobiyal direnç ile mücadelede etkili, umut verici ve yenilikçi terapötik ajanlar olarak büyük potansiyele sahiptir. Ancak, antibiyotiklere alternatif olarak kullanımlarına yönelik umut verici gelişmelere rağmen, bu terapötik fajların klinik uygulamalarını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Antimikrobiyal direncin küresel bir sorun haline gelmesi nedeniyle, bakteriyofajların etkili bir alternatif olarak potansiyelinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, güvenilirlik, etkinlik ve klinik uygulanabilirliğin gösterilebilmesi için hedef doku özgüllüğü, doz rejimleri, yarı ömür ve güvenlik profiline ilişkin daha fazla prelinik ve klinik çalışmaya gereksinim vardır.

# YAPAY ZEKA DESTEKLİ İLAÇ KEŞFİ:

Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye karşı umut vadeden bir tedavi **ABAUCİN**

**Oğuz Alp GÜRBÜZ**

Yapay zeka (YZ) ve makine öğrenimi (MÖ) yaklaşımları, geleneksel yöntemlerden farklı olarak son derece büyük veri setlerini analiz edebilme yetenekleri sayesinde antibiyotik keşfi süreçlerini belirgin biçimde hızlandırmaktadır.

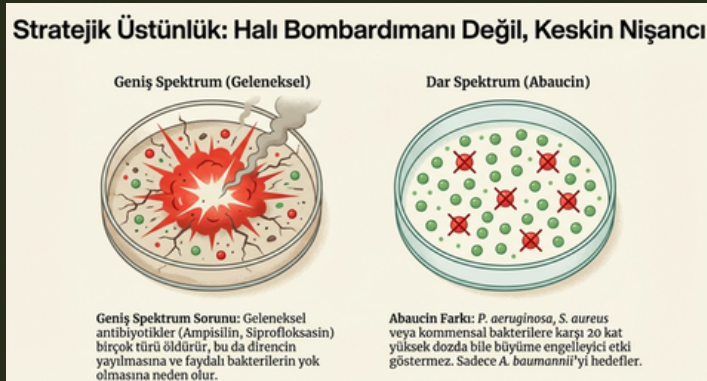
Klasik ilaç keşfi yaklaşımları zaman alıcı ilerlerken, yapay zeka destekli yöntemler geniş kimyasal kütüphaneleri hızlı biçimde tarayarak olası tedavi adaylarını çok daha kısa sürede saptayabilmektedir. Bu bağlamda, yapay zekanın süreci optimize eden başlıca katkıları şu başlıklar altında görüyoruz.

**Hızlı Tarama ve Öngörü:** Moleküler özelliklere dayalı olarak bakteriyel çoğalmanın baskılanmasını tahmin edebilen bir makine öğrenimi modeli, 7.500 bilinen kimyasal bileşik ile eğitilmiştir. Model, bu eğitimin ardından 6.680 daha önce tanımlanmamış bileşiği kısa sürede analiz etmiş, deneysel doğrulama için 240 aday bileşiği ön plana çıkarmış ve nihayetinde en etkili Abaucin olan dokuz yeni antibiyotik tanınmasını sağlamıştır.



**Etki Mekanizmalarının Aydınlatılması:** Makine öğrenimi yaklaşımları, belirli antibiyotik sınıflarının etki mekanizmalarını öngörebilmekte ve mevcut direnç mekanizmalarına rağmen antibakteriyel etkinliği (potansiyeli) tahmin edebilmektedir. Bu kapasite, özellikle kritik patojenlere yönelik etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini ve uygulamaya aktarılmasını hızlandırmaktadır.

**Hedefe Yönelik İlaç Geliştirme:** Yapay zeka, belirli enzimlerin (örneğin *H. pylori*'ye ait XGHPRT enzimi) seçici olarak hedeflenmesini mümkün kılarak ilaç adaylarının optimizasyonunu ve uygun şekilde iletilmesini hızlandırmaktadır. Bu yaklaşım, Abaucin örneğinde olduğu gibi yalnızca belirli patojenlere (örn. *A. baumannii*) yönelik, dar spektrumlu ve seçici etki gösteren antibiyotiklerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.



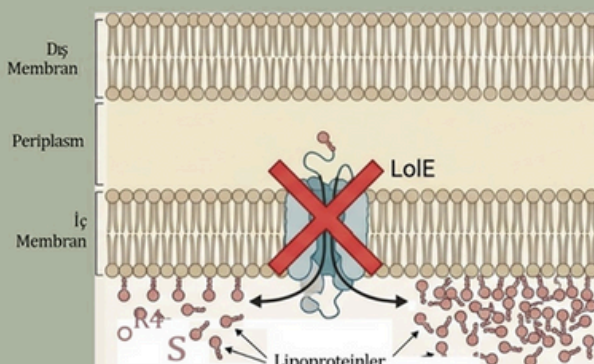
Direnç Gelişiminin Sınırlandırılması: Yapay zeka temelli yaklaşımlar, geniş spektrumlu antibiyotiklerin aksine yalnızca hedef patojeni etkileyen moleküllerin seçilmesine olanak tanıyarak patojenler arasında direnç genlerinin yayılma olasılığını azaltmakta ve kommensal mikrobiyotanın korunmasına katkı sağlamaktadır.

Bu çerçevede yapay zeka, geleneksel yöntemlerle yıllar alabilen molekül tarama ve optimizasyon basamaklarını veri temelli öngörü modelleri sayesinde önemli ölçüde kısaltarak, modern tıbbın karmaşık ve çok boyutlu sağlık sorunlarına çözüm üreten güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Abaucin, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'yi seçici olarak hedefleyen ve lipoprotein taşınımını (lipoprotein trafficking) bloke ederek etki gösteren özgün bir antibiyotiktir. Bu inaktivasyon süreci aşağıdaki mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir:

- **Lipoprotein Taşınımının Baskılanması:** Bakteriyel hücreler, proteinlerin sitoplazmadan hücre zarına iletilmesini lipoprotein taşınım sistemi aracılığıyla gerçekleştirir. Abaucin, bu sistemin temel bileşenlerinden biri olan ve lipoprotein salınımında görev alan LolE transmembran proteinini özgül olarak inhibe eder.
- **Bakteriyel Büyümenin Engellenmesi:** LolE aracılı lipoprotein taşınımının bloke edilmesi, *A. baumannii*'nin hücrel fonksiyonlarını sekteye uğratarak bakteriyel çoğalmayı doğrudan durdurur.
- **Hücre Morfolojisinde Bozulma:** Bu inhibisyonun bir sonucu olarak bakteri hücrelerinde belirgin yapısal değişiklikler ortaya çıkar; hücreler anormal derecede genişler, nükleoid yoğunlaşması bozulur ve tipik morfolojilerini kaybeder.
- **Dar Spektrumlu Aktivite:** Abaucin'in etki mekanizmasının ayırt edici özelliklerinden biri, geniş spektrumlu antibiyotiklerden farklı olarak yalnızca *A. baumannii* üzerinde etkili olmasıdır. *P. aeruginosa* veya *S. aureus* gibi diğer patojenlerin büyümesini baskılamaz.

Bu hedefe özgü strateji, patojenler arasında direnç yayılımı riskini azaltırken faydalı mikrobiyotanın korunmasına katkı sağlar. Hayvan modellerinde yürütülen çalışmalar, Abaucin'in bu mekanizma sayesinde yara enfeksiyonlarını etkin biçimde kontrol altına alabildiğini ortaya koymuştur.

## Abaucin Çalışma Mekanizması: Lipoprotein Trafiğinin Engellenmesi



### Hedef: LolE Proteini

Abaucin, lipoproteinlerin hücre içinden dış zarfa taşınmasını sağlayan LolE transmembran proteinini spesifik olarak inhibe eder.

### Süreç: Trafik Tıkanıklığı

Lipoprotein trafiği durur.

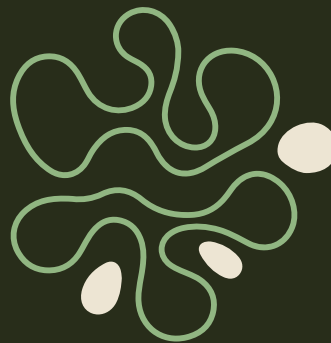
### Sonuç: Hücresel Çöküş

Bakteri hücreleri anormal şekilde büyür (enlarge), çekirdeklerini yoğunlaştırılmaz ve morfolojileri bozulur. Bu durum bakterinin ölümüne yol açar.

Abaucin'in insanlarda yürütülmüş herhangi bir klinik çalışması henüz bulunmamaktadır. Mevcut literatüre göre bu antibiyotiğin değerlendirilmesi şu ana kadar yalnızca hayvan modelleri, özellikle fareler ile sınırlıdır. Abaucin'in klinik gelişim süreci ve ileri aşamalara geçebilmesi için gerekli olan hususlar kaynaklarda aşağıdaki şekilde özetlenmektedir:

- **Hayvan Modellerinde Etkinlik:** Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, Abaucin'in *A. baumannii* kaynaklı yara enfeksiyonlarını anlamlı düzeyde baskıladığı ve enfekte dokulardaki inflamatuvar yanıtı belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir.
- **İnsan Kullanımı İçin Zorunlu Aşamalar:** İlacın insanlarda uygulanabilmesi için, klinik denemeler kapsamında etkinliğinin doğrulanması ve ayrıntılı toksisite analizlerinin yapılması temel bir gerekliliktir. Bu değerlendirmeler, ilacın güvenli kullanım sınırlarının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.
- **İlaç-İlaç Etkileşimleri:** Abaucin'in diğer farmakolojik ajanlarla olası etkileşimleri henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Potansiyel yan etkilerin ve beklenmeyen etkileşimlerin ortaya konabilmesi için ek farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmalara ihtiyaç vardır.
- **Klinik Pratiğe Geçiş:** Abaucin'in klinik uygulamalara entegre edilebilmesi veya ampirik tedavi seçenekleri arasında yer alabilmesi için kapsamlı maliyet-etkinlik analizlerinin ve sağlık sistemi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, Abaucin laboratuvar ve hayvan çalışmaları düzeyinde umut verici sonuçlar ortaya koymuş olmakla birlikte, insanlarda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği haline gelebilmesi için ileri prelinik değerlendirmelere ve çok aşamalı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulan erken bir geliştirme safhasındadır.



Kaynaklar:

- 1- Roshanay E. Awan et al. AI-driven drug discovery: Exploring Abaucin as a promising treatment against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Health Sci. Rep.* 2024;7:e2150. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2150>
- 2- Liu G et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol.* 19, 1342–1350 (2023)

# ANTİBİYOTİĞE DİRENÇLİ PATOJENLERİ ŞEKER ANTİKORLARI İLE YENEİLİR MİYİZ?



Tutku Taşkınoğlu

Dünya çapında ilaca dirençli hastane enfeksiyonları artmaya devam ederken, Avustralyalı bir araştırma ekibi şaşırtıcı yeni bir bakteri zaafı tespit etti: Sadece mikropların ürettiği bir şeker. Bu şekeri tanıyan antikorlar tasarlayarak farelerdeki ölümcül enfeksiyonları ortadan kaldırmayı başardılar ve çoklu ilaç dirençli patojenlerle mücadele için yeni bir strateji buldular.

Bakteriler, hızlı çoğalmaları nedeniyle antibiyotik tedavisine hızla direnç gösterebilen özel organizmalardır. Antibiyotik direncinin artması ve azalan antimikrobiyal ilaç geliştirme süreci, halk sağlığı için ciddi bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Özellikle ESKAPE patojenleri (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.*), başlangıçta etkili tedavilere hızla ihtiyaç duyulan kritik çoklu ilaç dirençli bakteriler olarak tanımlanmıştır.

Bu bakteriler, halk sağlığı için ciddi bir risk oluşturan bakterilerlerdir. Yirmi birinci yüzyılın üçüncü on yılına girerken ve yeni  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri gibi çeşitli yeni antibiyotikler ve antibiyotik adjuvanlarının piyasaya sürülmesine rağmen, bu organizmalar önemli tedavi zorlukları oluşturmaya devam etmektedir. Bu patojenlerin üstesinden gelmek için daha güçlü ve daha toksik tedaviler gereklidir. Ancak bakterilerin tedaviye hızlı direnç geliştirme yeteneği nedeniyle daha güçlü ilaçlar geliştirmek çözüm olmayabilir.

Avustralyalı araştırmacılar, yalnızca bakteri hücrelerinde bulunan bir şekeri tanıyan antikorlar tasarlayarak, ilaca dirençli bakterileri hedef almanın yeni bir yolunu geliştirdiler; bu gelişme, çoklu ilaca dirençli hastane kaynaklı enfeksiyonlar için yeni nesil immünoterapilerin temelini oluşturabilir.

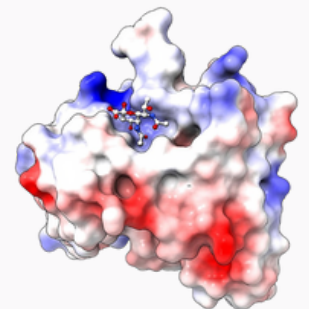
Nature Chemical Biology dergisinde yayınlanan çalışma, birçok tehlikeli bakterinin yüzeyinde bulunan ancak insan hücrelerinde bulunmayan bir karbonhidrat '**psödoaminik asidi (Pse)**' hedef alan monoklonal antikorların geliştirilmesini anlatıyor.

"Pan-spesifik antikor araçlarıyla bakteriyel psödoaminilasyonun ortaya çıkarılması" başlıklı çalışma, bu şekerin immünoterapi için oldukça seçici bir moleküler işaretleyici görevi görebileceğini gösteriyor.

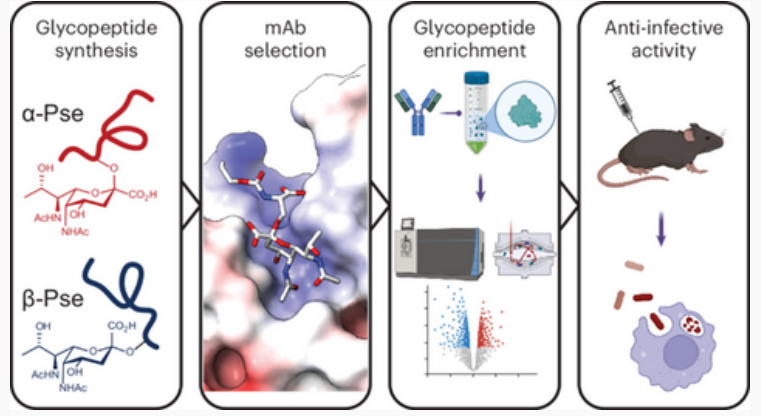
Psödoaminik asit (Pse), insan patojenlerinin virülansı için kritik öneme sahip bakteriyel lipopolisakkaritler, kapsüller polisakkaritler ve glikoproteinlerde bulunan bir karbonhidrattır. Psödoaminik asit(Pse), yapısal olarak insan şekerlerine benzer, ancak bakteriler onu dış zarlarının temel bir bileşeni olarak kullanır ve bu da virülansa ve bağışıklık sisteminden kaçmaya katkıda bulunur. Bu özgünlük, onu cazip bir terapötik hedef haline getirir.

Bununla birlikte, Pse'yi tespit etmek ve zenginleştirmek zordur. Bu nedenle şimdiye kadar çalışmalar yalnızca en bol bulunan Pse içeren glikokonjugatlarla sınırlanmıştır.

Bu engeli aşmak için ekip ilk olarak psödoaminik asit ve psödoaminlenmiş peptitleri sıfırdan sentezledi. Burada,  $\alpha$ - ve  $\beta$ -O-psödaminile edilmiş glikopeptitlerin sentezi tasarlandı ve glikanlar içinde sunulan veya doğrudan polipeptit omurgalarına bağlı  $\alpha$ - ve  $\beta$ -konfigurasyonlu Pse ve C8 epimerini (8ePse) tanıyan 'pan-spesifik' monoklonal antikorlar (mAb'ler) üretildi.

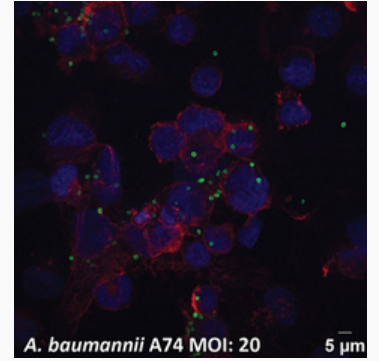


Şekerlerin laboratuvarında sentezlenmesi, araştırmacıların üç boyutlu yapılarını, bakteriler üzerinde nasıl bulduklarını anlamalarını ve yüksek özgüllükle bağlanan "pan-spesifik" antikorlar tasarlamalarını sağladı.



Elde edilen "pan-spesifik" antikorlar, psödoaminik asidi birden fazla kimyasal bağlamda ve çeşitli bakteri türlerinde tanıyor. Pse, şeker moleküllerini seçici olarak tanıyabilen antikorlara sahip olmak, bunların nerede ortaya çıktığını ve farklı patojenlerde nasıl değiştiğinin haritalanmasını da sağladı. Araştırmacılar bu araçları kullanarak, şekerin virülansında merkezi bir rol oynadığı patojenler *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının Pse glikozunun haritalanmasını yaptı.

Daha sonra bakteri hücrelerindeki şeker moleküllerini tanıyan bu antikorlar farelerdeki bakteriyel enfeksiyonlara karşı test edildi. Fare enfeksiyon modellerinden oldukça çarpıcı sonuçlar elde edildi. Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* ile enfekte hayvanlara uygulandığında, monoklonal antikorlar, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii*'de farklı kapsül tiplerini tanıdı ve enfeksiyonu ortadan kaldırmak için fagositozu artırdı.



*Acinetobacter baumannii* bakterisini başarıyla ortadan kaldırılması dünya genelinde hastane kaynaklı pnömoni ve sepsis enfeksiyonlarının önemli etkenlerinden biri olan bu bakteriye karşı savaşımızda oldukça umut vericidir. Araştırmacılar, önümüzdeki beş yıl içinde bu bulguları çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'yi hedef alan klinik kullanıma hazır antikor tedavilerine dönüştürmeyi amaçlıyorlar. Başarılı olursa ESKAPE patojenlerinden "A" harfini etkili bir şekilde ortadan kaldıracak ve antimikrobiyal dirence karşı küresel mücadelede bir dönüm noktası olacaktır.

Bu uygulama, bağışıklık hücrelerinin aktif hale gelmesini gerektiren adaptif bağışıklığın aksine, enfeksiyonu düzenlemek ve kontrol etmek için antikorları kullanarak pasif immunoterapi koruma sağlar. Bu strateji hem tedavi amaçlı hem de profilaktik olarak kullanılabilir ve yoğun bakım ünitelerindeki savunmasız hastaları korumak için uygulanabilir.

#### Psödoaminik asit (Pse) Neden İyi Bir Hedefdir?

Geliştirilen antikor, Pse molekülünü hedef alıyor. Bu molekül birçok tehlikeli patojenin hücre duvarının önemli bir parçasıdır. Yapısı insan hücrelerindeki şekerlere benzediği için patojenler tarafından konakçı bağışıklık sistemlerinden kaçmak için kullanılır. İnsan hücrelerinde bulunan şekerlere benzese de bu molekül yalnızca bakteriler tarafından üretilir. Sağlıklı insan hücreleri aynı şekeri üretmediğinden, toksisiteyi sınırlayan iyi bir hedefdir. Pse hedef alan tedaviler, konak dokularına zarar vermeden patojenleri etkisiz hale getirmemizi sağlayabilir. Bu nedenle, gelecekte hem tedavi amaçlı hem de profilaktik olarak kullanılabilir ve potansiyel olarak savunmasız hastaları ölümcül enfeksiyonlardan koruyabilir.



H	E	G	C	B	R	Ş	P	E	Y
G	Ö	S	R	Ü	N	A	İ	D	Ü
C	Ğ	Ü	N	G	R	İ	L	B	İ
.	O	L	S	A	A	Y	U	D	I
a	E	L	Z	R	L	İ	S	N	E
c	A	İ	L	O	D	Ü	I	Ğ	I
n	T	N	9	L	D	A	R	E	N
e	İ	N	Z	F	P	R	S	İ	U
s	7	Y	U	S	M	A	C	V	V
H	İ	O	E	L	U	R	D	P	U
H	E	G	C	B	R	Ş	P	E	Y

\* Bulmacadaki tüm kelimeleri bulduktan sonra, geriye kalan harfleri en üstteki satırdan başlayarak soldan sağa birleştirin ve gizli cümleyi bulun!!

Gizli cümle; George Orwell'in bir sözü...

\* Bulmacanın içindeki kelimeler soldan sağa, sağdan sola, yukarıdan aşağı, aşağıdan yukarı veya çapraz şekilde yerleştirilmiş olabilirler!!

### KELİMELER

PARAZİT  
H7N9  
PCR

VİRÜLANS  
FLORA  
APSE

C. acnes  
PİLUS  
BCG

### GİZLİ CÜMLE

□□□ □□□ □□□□□□□□ □□□□ □□□□□□□,  
□□□□□ □□□□□□□ □□□□□ □□□□ □□□□  
□□□□□□.

Yeni Katılan Uzmanlarımız  
Aramızda

Hoşgeldiniz

BAKİ TAŞTAN	TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
BETÜL ÇETİN	OSMANİYE HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
ENDER ÇETİNKAYA	ZONGULDAK HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
ERSİN ŞENTÜRK	VAN ERCİŞ ŞEHİT RIDVAN ÇEVİK DEVLET HASTANESİ
EZGİ SAYIN	BİNGÖL HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
MERVE TORUN	ŞANLIURFA VİRANŞEHİR DEVLET HASTANESİ
MUHAMMET KIPLAPINAR	ŞIRNAK CİZRE DR. SELAHATTİN CİZRELİOĞLU DEVLET HASTANESİ
OKTAY RODOPLU	KAHRAMANMARAŞ ELBİSTAN DEVLET HASTANESİ
SALİH DANYILDIZ	HAKKARİ YÜKSEKOVA DEVLET HASTANESİ
ŞULE ÇETİN	BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ