# KLİMUD E-BÜLTEN

ARALIK 2023

KLİMUD
2009
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

# KLİMUD ADINA SAHİBİ

DİLEK YEŞİM METİN

## YAYIN KURULU

YELİZ ÇETİNKOL
OĞUZALP GÜRBÜZ
HASAN CENK MİRZA
NİDA ÖZCAN
TUTKU TAŞKINOĞLU


Sevgili KLİMUD Ailemiz;

Büyük bir gururla Cumhuriyetimizin 100. yılını kutladığımız 2023 yılını geride bırakırken, Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlık eğitiminin, bilimsel araştırmaların ve sağlık hizmetlerinin bilimsel standartlar çerçevesinde geliştirilmesi; Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlarının mesleki ve özlük haklarının iyileştirilmesi, uzmanlık alanımızın hak ettiği saygınlığının arttırılarak korunması hedefleri ve Cumhuriyetin bize kazandırdıklarının farkındalığıyla 03 Kasım 2023 tarihinde göreve gelen yönetim kurulu olarak hepinizi sevgi ve saygıyla kucaklıyoruz.

İçinde bulunduğumuz ve bir süre sonra geride bırakacağımız 2023 yılı ülkemizde ve dünyada, ekonomik ve siyasi gelişme ve dalgalanmalara sahne olurken; 06.02.2023 tarihi ülkemiz için tarifi mümkün olmayan büyük bir acıyı beraberinde getirdi. Bir yandan dayanışma ile yaralarımızı sarmaya, acılarımızla baş etmeye çalışırken, diğer yandan felaketin getirdiği sorunlara çözüm üretebilecek öğretiler edinmeye odaklandık. Tüm kayıplarımızı bir kez daha rahmetle anıyor, böylesi acıların bir daha yaşanmamasını diliyoruz.

2023'e veda ederken; umutlarımızı, hedeflerimizi ve birlikte yürüyeceğimiz yolları şekillendireceğimiz yeni başlangıçlara adım atıyoruz. KLİMUD ailesi olarak 2009 yılında birleştiğimiz vizyonumuz ve üstlendiğimiz misyonumuzla; Cumhuriyetimizin kazanımlarına sahip çıkarak, demokratik değerlere sarılarak, geçmiş deneyimlerden ders çıkarıp daha iyiye ulaşmak için çalışacağımıza, hep birlikte tüm zorlukları aşacağımıza inancımız sonsuzdur.

**Yeni yılımız kutlu olsun!**

## KLİMUD YÖNETİM KURULU

**Başkan:**
Prof. Dr. Dilek Yeşim METİN
(Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

**Genel Sekreter:**
Prof. Dr. Banu SANCAK
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

**Sayman:**
Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK
(Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)

**Üyeler**
Prof. Dr. Nuran ESEN
(Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)
Uzm. Dr. Osman Sezer CİRİT
(Gaziantep Şehir Hastanesi)
Prof. Dr. Nurver TOPRAK ÜLGER
(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD)
Mikrobiyoloji Uzmanı Pervin Özlem BALCI
(Tokat Devlet Hastanesi-Tokat)

# BU SAYIDA


Cumhuriyetimizin Yüzüncü yılında tarihe bir not

Klinik Viroloji Çalışma Grubu

Dirençli Bakterilerin Yaşamasına İzin Vermek
Daha Fazla Hayat Kurtarabilir mi?

Tümörleri boyayan
tasarlanmış bakteriler

Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı İçin Genomik Uygulamasına
Yönelik Kanıt İncelemesi ve Öneriler: Uluslararası Bir Uzman
Grubunun Raporları

MİKROBULMACA

ARAMIZA KATILANLAR

# CUMHURİYETİN 100. YILINDA TARİHE BİR NOT

**PROF. DR. AHMET BAŞUSTAOĞLU**
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Anadolu'da çok eski çağlardan beri birçok bulaşıcı hastalıkların görüldüğü ve zaman zaman salgınların çıktığı bilinmektedir ve her zaman da önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmıştır. Önceleri birçok yazı, kitap olmakla birlikte ülkemizde mikrobiyolojinin tarihi hakkındaki bilgilerimizi 1887 tarihinden itibaren başlatmak gerekir. Sultan II. Abdülhamid'in 8 Haziran 1886'da Paris'e Pasteur'ün yanına kuduz aşısını öğrenmek üzere Zoeros Paşa, Hüseyin Remzi Bey ve Veteriner Hüsnü Bey'in yer aldığı bir heyet göndermesi ile başlatmak hiç de yanlış olmaz. Bu heyet yurda döndükten sonra Gülhane bahçesindeki bir binada ilk kuduz kurumunu kurmuşlardır. Aynı dönemde Nişantaşı'nda Maurice Nicolle ve Hasan Zühtü Nazif Bey tarafından Bakteriyolojihane-i Şahane kurulmuştur. Burada bakteriyoloji kursları verilmiş ve bu konuda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Daha sonra Maurice Nicolle'nin ülkesine dönmesi üzerine 1901'de Remlinger, 1911'de Paul Simmond ve 1914 yılında da Dr. Refik Güran, bu kurumun başına getirilmiştir ve yine aynı dönemde Pasteur'ün oğlu Pasteur Vallery-Radot burada görev yapmıştır. Burada tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok ve BCG aşıları ve tetanoz serumu üretimleri yapılmıştır. Yine bu dönemde Paris'e Pasteur Enstitüsüne ve Almanya'ya kursiyerler gönderilmiş ve mikrobiyoloji eğitimi almaları sağlanmıştır. Mustafa Adil Bey tarafından Bakteriyolojihane-i Baytari kurulmuş ve burada hayvanlardan çeşitli antiserumlar elde edilmiştir.

Daha sonra Osmanlı Devleti'nde başta Gülhane Askerî Tatbikat Mektebi, Hamidiye Etfal Hastanesi olmak üzere birçok yerde bakteriyoloji laboratuvarları açılmış, Cumhuriyet döneminde de bu laboratuvarların sayısı gün geçtikçe artmıştır.
Cumhuriyetimizin ilk yıllarında en önemli sağlık sorunu olarak bulaşıcı hastalıklar ve salgınlar ile mücadele üzerinde durulmuştur. Bu amaçla 1931 yılında Ankara'da "Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzısıhha Müessesesi" kurulmuş ve 2 Kasım 1936'da bu kuruluşa bağlı Hıfzısıhha Okulu oluşturulmuştur. Günümüze kadar oluşturulan laboratuvarlarıyla, aşı üretimiyle ve eğitim çalışmalarıyla, mikrobiyoloji alanında ülkemizde öncü kuruluş olmuştur. Kuduz, gazlı gangren, şarbon, difteri antiserumları; tifüs, boğmaca, tetanoz, BCG, difteri aşıları yıllarca başarı ile üretilmiştir.

Cumhuriyetin kuruluş yıllarında mikrobiyoloji bilim alanında yetişmiş ve büyük hizmetler vermiş hocalarımız arasında Ord. Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün, Dr. Eşref Zekai Muammer Tunçman, Mehmet Zühtü Berke, Prof. Dr. Zeki Faik Ural, Dr. Hami Güven, Dr. Medeni Akkent, Vet. Dr. Turgut Argun, Vet. Dr. Mehmet Sadık Gören, Dr. Bilal Kamil İdil, Dr. Sabri Baki Ersoy, Dr. Talat Vasfi Öz, Dr. Mustafa Kurtaran, Dr. Rüştü Turgul, Dr. Niyazi Erzin, Dr. Hulusi Özverim, Dr. Necmettin Artun, Dr. Razi Maner, Prof. Dr. Sadettin Yarar, Dr. Ali Ekrem Vardar ve Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat yer almaktadır.
Kurtuluş Savaşı sonrası yokluklar içerisinde bir araya gelen ve isimleri altın harflerle tarihe yazılan hocalarımız tarafından 1931 yılında "TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ" kurulmuş ve faaliyetlerini bugüne kadar sürdürmüştür.

BAKTERİYOLOJİHANE-İ ŞAHANE (OSMANİ)(1894)

BAKTERİYOLOJİHANE-İ BAYTARİ

Türkiye'de mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları ile ilgili birçok dernek kurulmuştur. Bu dernekler arasında Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti (1918), İstanbul Verem Mücadele Cemiyeti (1927), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (1931), Türk Tüberküloz Cemiyeti (1934), Ulusal Verem Savaş Derneği (1959), Türk Hidatiloji Derneği (1958), Ankara Mikrobiyoloji Derneği (1965), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği (1971), Türk İmmünoloji Derneği (1974), Cüzzamla Savaş Derneği (1976), Türkiye Parazitoloji Derneği (1976), Kültür Kolleksiyonları ve Endüstriyel Mikrobiyoloji (KÜKEM) Derneği (1978), Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği (1986), Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği (1986), Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (2006), Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (2009) yer almaktadır.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1931 yılında İhsan Sami Garan, Osman Şerafettin Çelik, Osman Nurettin Onur ve Ragıp Refik Güran tarafından kurulmuştur. Dernek Başkanlığına Dr. Server Kâmil Tokgöz getirilmiştir. Ayda bir yayımlanan "Pratik Doktor" isimli tıp dergisinin 15 Ağustos 1931 tarihinde çıkan sayısında yayımlanan haberle, 22 Temmuz 1931 tarihinde Türk Mikrobiyoloji Cemiyetinin kurulduğu duyurulmuştur. Refik Güran ve Hüsamettin Şerif Kural onursal başkanlar olarak görev yapmışlardır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, yıllar sonra, İç İşleri Bakanlığı ve Danıştay Genel Kurulu kararının Resmî Gazete'nin 5 Haziran 1967 tarihli sayısında yayımlanması ile kamu yararına faaliyet gösteren bir dernek statüsü kazanmıştır.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin ilk dergisi, "Mikrobiyologi Dergisi" adıyla, 1948 yılında, dernek başkanı Z. M. Tunçman tarafından çıkarılmaya başlanmıştır. Dr. Kazım Araman'ın 1971 yılında TMC Başkanlığına seçilmesi ile birlikte "Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi" adıyla düzenli bir şekilde yayımlanmaya başlanmıştır.

Ankara Mikrobiyoloji Derneği, 1965 yılında Muvaffak Akman, Necmettin Akyay, Muzaffer Akyol, Fatma Demirer, Selahattin Gürtürk, Sadık Özkan, Behiç Onul, Kemal Özkaragöz, Kemal Özsan, Ahmet Özsoy, Sabahattin Payzın, Fethi Tezok ve Itri Ülgenalp tarafından kurulmuştur.
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD), Uzmanlık haklarımızın tüzel kişilik bazında korunması ve takip edilmesi amacıyla Prof. Dr. Güner Söyletir'in başkanlığında 25.05.2009 tarihinde Ankara'da kurulmuş ve tüzel kişiliğine kavuşmuştur. Sırasıyla Prof. Dr. Güner Söyletir, Prof. Dr. Yurdanur Akgün, Prof. Dr. Faruk Aydın, Prof. Dr. Burçin Şener, Prof. Dr. Berrin Esen, Prof. Dr. Selda Erensoy, Prof. Dr. Faruk Aydın günümüze kadar başkanlık görevlerini yürütmüşlerdir. Tıbbi Mikrobiyoloji alanındaki üç dernek, koordineli olarak faaliyetlerini sürdürmektedir. Bu faaliyetler kapsamında kongre, sempozyum ve bölgesel toplantılar düzenlemekte ve Mikrobiyoloji Bülteni ve Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi'nin yayımlanmasını devam ettirmektedir.

**KAYNAKLAR:**

**1. Ekrem Kadri Unat, Dünyada ve Türkiye'de 1850 Yılından Sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 4, İstanbul 1988.**
**2. Ekrem Kadri Unat, Mikrobiyolojide 40 ve Daha Önce Uzman Olanlar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları, 1978.**
**3. Ahmet Celal Başustaoğlu, Osmanlıdan Cumhuriyete Mikrobiyoloji Tarihi, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları, No 1, Sim Matbaacılık Ltd. Şti.**
**2010.**
**4. Ahmet Celal Başustaoğlu, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Tarihi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları, No: 58, Sim Matbaacılık Ltd. Şti. 2010.**
**5. Bedi N. Şehsuvaroğlu, Ayşegül Erdemir Demirhan, Gönül Cantay Güreşsever, Türk Tıp Tarihi, Bursa 1984.**

# KLİNİK VİROLOJİ ÇALIŞMA GRUBU

1.12.2009 tarihinde kuruldu. Kurucu başkan Gülden Çelik ve üyeler:
Dr. Gülendam Bozdayı, Dr. Selda Erensoy, Dr. Tijen Özacar, Dr. Seyyal Rota, Dr. Arzu Sayıner, Dr. Salih Türkoğlu, Dr. Ayşın Zeytinoğlu, Dr. Dilek Çolak'dır.

27-30 Eylül 2009 tarihleri arasında Avrupa Klinik Viroloji Derneği'nin ('European Society for Clinical Virology'(ESCV)) 12. yıllık kongresi Prof. Dr. Gülden Çelik başkanlığında İstanbul'da Harbiye Askeri Müzesi'nde yapıldı. Kongreye çoğunluğu Avrupa ülkelerinden olmak üzere 378 katılımcı (94 Türk, 284 Yabancı) katıldı.
Toplantıda, alanında uzman 16 davetli konuşmacı, konferans ve tartışma oturumları ile güncel bilgileri sundular. İnsanları etkileyebilen virüsler hakkındaki son çalışmalar, 250 sözlü ve poster sunumu ile paylaşıldı ve tartışıldı. Konular arasında ülkemizi de yakından ilgilendiren, influenza virusu, Kırım-Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) virusu, sindirim sistemini etkileyen viruslar, hepatit virusları, ve insan papillomavirus (HPV) de bulunmaktaydı. Dünyada giderek yayılan domuz kökenli yeni H1N1 tipi influenza virusu konusunda çok sayıda sunum yapıldı.

Düzenleme kurulunda
Gülendam Bozdayı (Gazi Üniversitesi)
Dilek Çolak (Akdeniz Üniversitesi),
Selda Erensoy (Ege Üniversitesi),
Yeşim Gürol (Yeditepe Üniversitesi),
Tijen Özacar (Ege Üniversitesi),
Seyyal Rota (Gazi Üniversitesi),
Arzu Sayıner (Dokuz Eylül Üniversitesi),
Salih Türkoğlu (İstanbul Üniversitesi),
Ayşın Zeytinoğlu (Ege Üniversitesi) yer aldı.

Çalışma grubu ilk toplantısı, "Viral Solunum yolu infeksiyonlarının laboratuvar tanısında izlenecek algoritmanın belirlenmesi" başlığı ile 26 Aralık 2009 Istanbul-Taksim, 13:00-19:00 da yapıldı. Toplantı sonunda çalışma grubu, 2009 yılında yaşanmakta olan pandemi ile ilgili bir bildirge ile 'İnfluenza virus infeksiyonlarının tanı ve sürveyansı, (pandemi ve pandemi dışı dönemlerde) birbirinden ayrı ama iş birliği içinde yürütülmesi gereken faaliyetlerdir. Etkin bir salgın yönetimi için, ülkedeki tüm kaynakların ekonomik bir biçimde harekete geçirilebilmesini sağlayacak görev ve işbirliği tanımlamaları yapılmalı ve hayata geçirilmelidir. Ülkemizde tanıda hizmet verebilecek, uygun altyapı ve eğitimli personele sahip çok sayıda laboratuvar bulunmaktadır.
Bu laboratuvarların katılması ile kurulacak ağdan elde edilecek verilerin merkezde toplanması uygun olacaktır' ana fikri ile yayımlanmış ve web sayfasında yer almaktadır.

new year

30 Nisan 2010 I. ULUSAL HPV VE KANSER SEMPOZYOMU'na katkı verilmiştir.
27 Ocak 2011 tarihinde Ankara'da farklı disiplinler ve Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı'ndan uzman ve temsilcilerin de katılımıyla "HPV ve GÜNCEL DURUM" adlı bir toplantı düzenlemiştir. Bildirge webde yer almaktadır.

30 Nisan 2012 yılında II. ULUSAL HPV VE KANSER SEMPOZYUMU'na katkı verilmiştir.
15-16 Ekim 2015 de 1., 38. TMC Kongresinde 2017 yılında 2. ve 2019 yılında 3. HIV/AIDS çalıştayı Prof. Dr. Gülden Çelik ve Prof. Dr. Kenan Midilli tarafından düzenlenmiş ve her birinin bildirgesi yayımlanmıştır.
2015 yılında techniques in Clinical Virology isimli ESCV workshop'ı İstanbulda düzenlenmiştir.
Klinik Viroloji Çalışma grubu ESCV'de Prof. Dr. Gülden Çelik, Prof. Dr. Gülendam Bozdayı ve şu anda da Prof. Dr. Arzu Sayıner tarafından Türkiye adına temsil edilmektedir.

# DİRENÇLİ BAKTERİLERİN YAŞAMASINA İZİN VERMEK DAHA FAZLA HAYAT KURTARABİLİR Mİ?

**OĞUZALP GÜRBÜZ**

Antibiyotik direnci toplum sağlığını tehdit eden en önemli unsurlardan biridir. Adeta halk sağlığı açısından saatli bir bombadır. DSÖ, 2050 yılında kanserden daha çok enfeksiyonlar yüzünden ölecek insan sayısının artacağını öngörüyor ve bunun basit bir kesik sonrası gelişen yara enfeksiyonlardan veya belki de komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarından kaynaklanacağını düşünüyor.
Bunun nedeni bakterilerin uyum sağlama konusunda usta olmasıdır. Varlıkları tehdit edildiğinde, kendilerinin artık örneğin antibiyotikler tarafından tehdit edilemeyecek yeni ve gelişmiş bir versiyonuna dönüşürler. Sonuç olarak günümüzde hastalığa neden olan birçok bakteri antibiyotiklere karşı dirençlidir.
Güney Danimarka Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü'nde hastalığa neden olan bakteriler üzerinde çalışan profesör Birgitte Kallipolitis, "Bakteriler her zaman bir yolunu bulurlar! Elbette direnç oluşacaktır; evrim böyle işler" diyor.

***Yağ asitlerinin yetenekleri***
Bilim insanları sürekli mutasyona uğrayan bakterilerle savaşmanın veya onları etkisiz hale getirmenin yeni yollarını bulmanın zamanının geldiğini düşünüyor.
Birkaç yıldır Dr.Kallipolitis ve araştırma grubu, bu bağlamda ilginç olduğu kanıtlanmış belirli bir yağ asidi türü üzerinde çalışıyor ve bu yağ asitlerinin etkisini test etmek için bakteri modeli olarak *Listeria*'yı kullanıyor. Değişik araştırma merkezlerinde benzer testler *Salmonella* ve *Kolera* bakterileri ile de yapılmakta.
Belirli yağ asitlerinin Listeria bakterilerini öldürebilmelerinin yanı sıra enfekte etme ve enfeksiyonu yayma yeteneklerini de engelledikleri gösterilmiştir.
İlk başta kulağa hoş geliyor ama bir de mutasyon meselesi var; Bakteriyi öldürmeye çalışmak, onun yalnızca kendisinin yeni ve dirençli bir versiyonuna dönüşmesine neden olmakta.
Burada yağ asitlerinin özel yeteneği devreye giriyor:
Birgitte Kallipolitis, "Böylece dirençli bakteri artık öldürmeye çalışmamız gereken bir bakteri değil; bunun yerine yayılmasını ve bizi hasta etmesini engelliyoruz" diye açıklıyor.

***Artık yayılma yok!***
Hastalık taşıyan bir bakterinin yayılamaması veya bizi hasta etmemesi fikrine onun virülansının kapatılması denir.
Bir bakterinin virülansını kapattığınızda, bakterinin hücreye girebilmesi için hücreye bağlanması gereken adezin ve invazin gibi proteinleri üretmesini engellemiş olursunuz.
Kallipolitis'in deneylerindeki *Listeria* bakterileri, yalnızca virülansları kapatıldığı sürece zararsızdır. Virulanslarını ortadan kaldıran yağ asitlerine artık maruz kalmadıklarında yayılma yeteneğini yeniden kazanırlar.

**Fındık, bitki ve tohumlardaki yağ asitleri:**
Özellikle kabuklu yemişlerde, tohumlarda, bitkilerde ve sütte bulunan serbest yağ asitleri, palmitoleik asit ve laurik asit üzerine odaklanan Kallipolitis yağ asitlerinin serbest formda olması gerektiğini ve bunun genellikle gıdalarda oluşmadığını belirtiyor. Serbest yağ asitlerini takviye olarak satın alınabileceğini ancak takviyelerdeki çoğu yağ asidinin serbest formda değil, kilitli olduğunun unutulmaması gerektiğini vurguluyor.
Serbest yağ asitlerini tüketerek etki elde edip edilemeyeceği henüz bilinmiyor. Belki yağ asitleri, birçok dirençli bakteriyle mücadelenin gerçekleştiği bağırsak sisteminde savaş alanına ulaşmadan önce metabolize ediliyor. Bu nedenle, özel bir besin takviyesi veya tabletin çok da yakında olmadığını vurgulanıyor.
Birgitte Kallipolitis. "Bir sonraki adımda, yağ asitlerinin antivirülan etkisini göstermek için insan bağırsak sistemini anımsatan bir laboratuvar sisteminde deneyler sonrası yağ asitlerinin *Listeria* bakterisini avirulan hale getirip getirmeyeceğini göreceğiz. Eğer bu işe yararsa, fare deneylerine devam edeceğiz, ve sonunda insanlarda profilaktik olarak kullanılabileceğini umuyoruz" diyor.

Kaynak:
The Global Regulator CcpA of Listeria monocytogenes Confers Sensitivity to Antimicrobial Fatty Acids.
Frontiers in Microbiology, 2022; 13
DOI: 10.3389/fmicb.2022.895942

# TÜMÖRLERİ BOYAYAN BAKTERİLER

## Kanseri hedef alan T hücrelerine rehber olan tasarlanmış bakteriler

**TUTKU TAŞKINOĞLU**

Birkaç yıldır araştırmacılar, lösemi ve lenfoma hastalarını tedavi etmek amacıyla kan hücrelerinde bulunan spesifik antijenleri hedefleyen kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücrelerini başarıyla kullanıyor. Ancak meme ve kolon kanserleri gibi solid tümörlerin tespit edilmesinin daha zor olduğunu biliyoruz. Solid tümörler, yüzeylerinde genellikle vücuttaki sağlıklı hücrelerle benzer ve farklı antijenleri birlikte sunarlar. Bu nedenle tutarlı ve güvenli bir hedef belirlenemez, bu durum solid tümörler için CAR-T hücre tedavisinin başarısını zorlaştırır.
Bu nedenle Columbia'daki bir grup biyoloğun tümörlerle mücadelede yeni yaklaşım geliştirdiler. CAR-T hücrelerini kanser hücrelerini yok etmeye yönlendirmek için tümörlerde sentetik hedefler üreten ve tümör kolonize eden bakterileri (probiyotikler) tasarladılar.
Science tarafından yayınlanan çalışmaya göre bahsi geçen probiyotik platformu CAR-T hücrelerinin çok çeşitli tümör türlerine saldırmasını sağlıyor. Geleneksel CAR-T tedavileri, doğal tümör antijenlerini hedeflemeye dayanırken bu çalışma sentetik antijenleri solid tümörlere güvenli, sistemik ve etkili bir şekilde iletmek için tasarlanmış T hücrelerini tasarlanmış bakterilerle eşleştirmenin ilk örneğidir. Bunun birçok kanser türünde tedavi üzerinde önemli bir etkisi olabilir.

Araştırmacılar, tümör arayan bakterileri, tümörleri CAR-T hücrelerinin tanıyabileceği sentetik bir işaretleyiciyle boyamak üzere programlayarak, esasen evrensel bir antijene saldıran evrensel bir CAR-T hücresi yaptılar.
Daha fazla iyileştirilebilirse bu platform, belirli bir tümör antijenini tanımlamaya gerek kalmadan herhangi bir solid tümör tipinin tedavisine olanak tanıyabilir. Böylece her kanser türü ve her kanser türü için özel bir CAR-T hücre ürünü üretme ihtiyacı ortadan kalkabilir.
Bu probiyotik destekli CAR-T hücre (ProCAR) platformu, yalnızca tasarlanmış probiyotikleri CAR-T hücreleriyle başarılı bir şekilde birleştirmekle kalmayıp, aynı zamanda doğrudan tümör içinde üretilen sentetik antijenlere yanıt veren CAR'dır.

Tümör barındıran bakteriler ile CAR-T hücrelerinin avantajlarını birleştirmek, tümör tanıma için yeni bir strateji sağlar. Aslında araştırmacılar, bu iki hücre terapisinin bireysel sınırlamalarını, her birinin en iyi özelliklerini birleştirerek (hedef antijeni yerleştirmek için bakterileri ve malign hücreleri yok etmek için T hücrelerini) köprü yaptılar.
Platformun, hem bağışıklık sistemi baskılanmış hem de bağışıklık sistemi sağlıklı farelerde, insan ve fare kanserlerinin birden fazla modelinde güvenli ve etkili olduğu kanıtlandı. Çalışma, özellikle insan T hücrelerinin, tümör içindeki immün sistemi uyarıcı bakterilerin varlığından yararlandığını ve tümör öldürme işlevlerinin daha da arttığını göstermektedir. Araştırmacılar çalışmalarını geliştirmeye devam ediyor ve platformun insanlar üzerindeki güvenliğini ve etkinliğini tam olarak değerlendirmek için klinik deneylere başlamayı umuyorlar.

# ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SÜRVEYANSI İÇİN GENOMİK UYGULAMASINA YÖNELİK KANIT İNCELEMESİ VE ÖNERİLER: ULUSLARARASI BİR UZMAN GRUBUNUN RAPORLARI

OĞUZ ALP GÜRBÜZ

Antibiyotik çağının başlamasının üzerinden neredeyse yüzyıl geçmesi ve ardından yaşanan insan sağlığında iyileşmeler ve enfeksiyonla ilişkili ölümlerde azalmalar yerini yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde yaşanan zorluklara ve kaçınılmaz olarak artan antimikrobiyal direnç (AMD) gelişimine bırakmış ve dolayısıyla bu durum toplum sağlığı açısından giderek artan küresel bir zorluk haline gelmiştir.
Tarihsel olarak, AMD'e sahip bakterilerin sürveyansı genellikle enfekte olmuş bireylerden alınan izolatların fenotipik analizine dayanır ki, bu sadece bireysel bir enfeksiyonun veya daha geniş bir salgının ardındaki epidemiyolojinin düşük çözünürlüklü bir görünümünü sunar.
Son yıllarda, enfeksiyon etkeni bakterilerin AMD profiline yüksek çözünürlüklü bir bakış sağlayarak tedavi ve enfeksiyon önlemek için; gerçek zamanlı uygulanabilir bilgi sunma potansiyeline sahip, güçlü ve yeni genom teknolojilerinin giderek daha fazla benimsendiği gözlemlenmiştir.
Ancak, genom teknolojilerinin dünya çapında rutin AMD sürveyansının standart bir parçası olarak benimsenmesi için aşılması gereken birçok engel bulunmaktadır.

Bu nedenle, İlaca Dirençli Enfeksiyonların Sürveyansı ve Epidemiyolojisi Konsorsiyumu, genomik kullanımının AMD sürveyansı için getireceği faydaları ve zorlukları değerlendirmek üzere bir uzman çalışma grubu oluşturmuştur.
Bu makalede, bu tartışmaların detayını ve bu çalışma grubunun AMD sürveyansında genomik teknolojilerin potansiyel faydalarını gerçekleştirmeye yardımcı olabilecek önerilerini bulacaksınız.

**ARKA PLAN:**
AMD ile mücadele, 21. yüzyılın en önemli sağlık zorluklarından biridir.
AMD, dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve 2019'da yaklaşık 1.27 milyon kişinin ölümünden sorumlu olduğu öne sürülmektedir.
Bu rakamın, önümüzdeki on yılda artması beklenmektedir ve tahminlere göre her yıl AMD nedenli 10 milyon kişinin ölebileceği düşünülmektedir.
AMD ayrıca doğrudan sağlık harcamaları ve üretkenlik kaybı yoluyla önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bir tahmine göre, AMD'in sadece ABD'de yılda 4.6 milyar doların üzerinde maliyeti bulunmaktadır.

2015 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), AMD üzerine Küresel Eylem Planı'nı benimsemiştir. Bu plan, AMD farkındalığını artırmak, sanitasyon, hijyen ve enfeksiyon kontrol önlemleri aracılığıyla hastalık insidansını azaltmak, antimikrobiyal yönetimi optimize etmek ve yeni ilaçlar, tanılar, aşılar ve diğer müdahaleler için sürdürülebilir yatırım modelleri geliştirmek gibi alanlarda hedefler içermektedir.

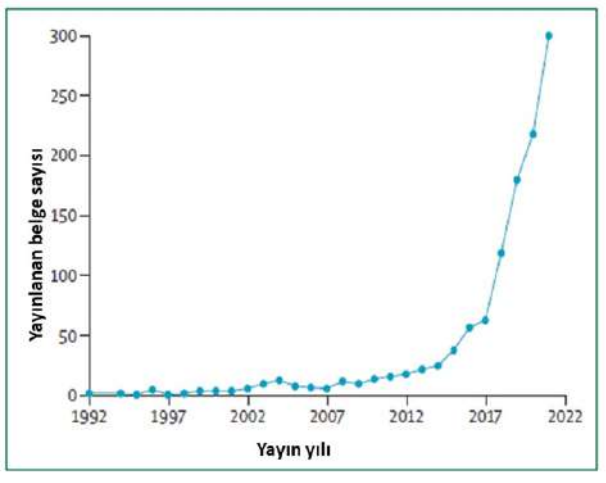
Ana hedeflerden biri, AMD etrafındaki bilgi ve kanıt tabanını güçlendirmek ve bunun için artan araştırma ve sürveyans yoluyla sistemli veri toplama olarak tanımlanan çabaları artırmaktır.

Sonuç olarak, dünya genelinde bakteriyel izolatlara dayalı AMD sürveyansının oluşturulması konusunda önemli bir ivme bulunmaktadır.
Bu çerçevede, ulusal eylem planlarının geliştirilmesi ve küresel verilerin 2018 yılında başlatılan DSÖ Küresel Antimikrobiyal Sürveyans Sistemine (GLASS) sunulması da dahildir.

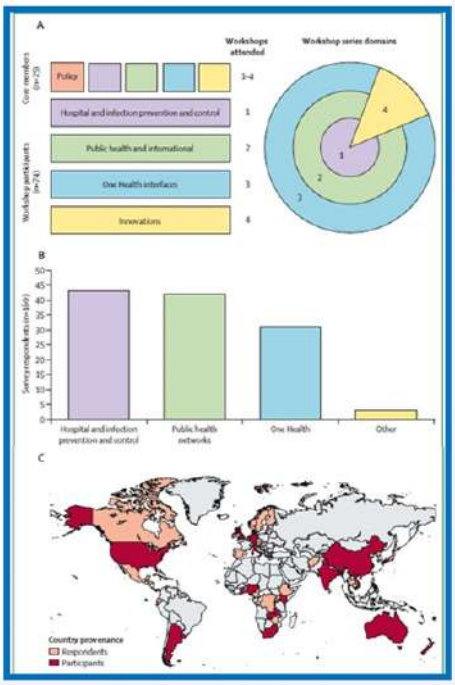
Her ne kadar GLASS daha önce AMD sürveyansında genomiklerin önemini değerlendirmiş olsa da, COVID-19 salgınından bu yana özellikle küresel hastalık sürveyansını genomik sürveyans manzarasına dönüştürdü. Mart 2020 ile Aralık 2022 arasındaki dönemde, 215 ülkeden yaklaşık 14 milyon SARS-CoV-2 genomu oluşturuldu ve bu, küresel halk sağlığı müdahaleleri için bilgi sağlanmasına yardımcı oldu.

Şu anda "endişe verici varyant" kavramı yerleşik hale geldi ve sağlık politikası yapıcıları, önemli halk sağlığı yüküne neden olan mikrobiyal patojenlerin bulaşma dinamikleri ve evriminin yüksek çözünürlüklü bir resmini elde etmek için genomik sürveyansın potansiyelini giderek daha fazla takdir etmektedir. Son yirmi yılda AMD'in genomik sürveyansının yararlılığına ilişkin kanıtlarla birlikte genomik kapasitedeki genişleme, bu teknolojinin rutin sürveyans programlarının önemli bir parçası olarak benimsenmesinin fizibilitesini ve güncelliğini göstermektedir (Şekil 1).

Bu nedenle, küresel AMD ile mücadele etmek için sürveyans kapasitelerine yatırım yapma konusunda siyasi ve kamusal anlayış ve istekliliği geliştirmenin tam zamanıdır.
Buna göre, İlaca Dirençli Enfeksiyonların Sürveyansı ve Epidemiyolojisi Konsorsiyumu (SEDRIC), AMD sürveyansı için genomik kullanmanın yararları ve zorluklarına ilişkin kanıt tabanını gözden geçirmek ve etkili uygulamaya yol açabilecek öneriler oluşturmak için bir çalışma grubu topladı.



Şekil 1: Antimikrobiyal direncin sürveyansında genomik kullanımına ilişkin artan kanıt tabanı




**Çalışma Grubu Nasıl Yürütüldü?**
Çalışma grubu, AMD ve patojen genomik alanlarından neredeyse 100 uluslararası uzmanı içeren dört çalıştay düzenledi. Bu çalıştayların ardından, daha geniş bir topluluk danışması için bir çevrim içi anket gerçekleştirildi.
Grup üyeleri, SEDRIC üyelik listesi, literatür taraması, diğer çevrimiçi içerikler (örneğin, literatür ve araştırma profilleri) ile birlikte yönlendirme grubu ve çekirdek üyelerden gelen önerilerin kombinasyonuyla belirlendi. Gerekli uzmanlığı elde etmeye ve coğrafya, cinsiyet, etnik köken ve kariyer aşaması açısından çeşitlilik sağlamaya dikkat edildi.
Çekirdek üyeler arasında, çalıştay çalışmalarının yönetimini ve çıktılarını şekillendirmek amacıyla tüm çalıştay çalışmalarına ve kitap sonu toplantılarına katılan uzmanlık alanlarındaki bir alt küme bulunmaktaydı. (Şekil 2)

İlk üç çalıştayda, genomiğin izolat temelli sürveyans uygulamalarına odaklanılarak hastane tabanlı sürveyans, kamu sağlığı ve uluslararası sürveyans ve Tek Sağlık ara yüzlerinde sürveyans gibi farklı sürveyans alanlarındaki konular ele alındı. Genomik sürveyansın zaten yapıldığı için Mycobacterium tuberculosis sürveyans dışında tutuldu.
1 ve 3. çalıştaylar iki bölümden oluşuyordu. Birinci bölümde, AMD sürveyansı için genomik uygulamasının genel bir analizi, alandaki genomiğin değeri üzerine bir tartışma ve bu tartışmalardan elde edilen derecelendirilmiş fikir birliği beyanlarının geliştirilmesi şeklindeydi.
İkinci bölümde ise çalışma grubu üyelerine, alandaki AMD genomik potansiyelinin farkına varılması için paydaşların sahip olduğu tavsiyelerin geliştirilmesi konusunda rehberlik edildi ve bunlar daha sonra anketle önceliklendirildi. Aday gösterilmeyen paydaş gruplarının dahil edilmesi teşvik edilerek, çalışma grubu üyelerinin değerlendirmesi için bir paydaş listesi önceden tanımlanmıştır. Son olarak sürveyansın bireysel izolatların dizilenmesine dayanmayacağı ve uygulamanın rutinden uzak olduğu, genomikteki önceden seçilmiş yeniliklerin değerlendirildiği bir çalıştay yapıldı. Spesifik olarak, bu önceden seçilmiş yenilikler; klinik ve çevresel metagenomik, gen ve plazmid bazlı izleme ve yapay zekaydı. Katılımcılar, bu yeniliklerin her birinin getirdiği potansiyel iyileştirmeleri ve uygulama vizyonunu tartıştıktan sonra özel tavsiyelerin geliştirilmesini tartıştılar.

Çalıştaylardan elde edilen sonuçlar daha sonra çekirdek çalışma grubuyla birleştirildi ve bir topluluk anketi yoluyla daha geniş görüşler alındı. Anket, sosyal medya kanalları aracılığıyla elektronik olarak ve grup üyesi ağlarında e-posta yoluyla dağıtıldı. Toplamda, AMD topluluğundan 160 profesyonel anketi tamamladı (şekil 2) ve yanıtları genel olarak çalışma grubuyla fikir birliğini yansıtıyordu. Özetle, SEDRIC çalışma grubu, AMD sürveyansı için genomik kullanımına yönelik, bu alandaki uzman görüşlerini alan bir dizi görüş ve önceliklendirilmiş tavsiyeler geliştirdi.

**Çalışma Grubu Ne Buldu?**

AMD için genomikten yararlanmak için dokuz öneri sunuldu; bunlar dört ayrı çalıştay raporunda genişletildi. Çalıştaylarda AMD'nin genomik sürveyansının avantajları ve zorlukları açısından bazı ortak temalar ortaya çıktı ve bunlar bu makalede özetlenmiştir.

AMD Genomik Sürveyansının Avantajları

Genomik AMD sürveyansının, mevcut yaklaşımlara göre birçok avantaj sunduğu değerlendirildi. Genomik sürveyans, antimikrobiyal dirençli patojenlerin bireysel suş seviyesinde hassas bir şekilde takibini sağlarken, dizilemenin altındaki analitik süreçlerin çoğunun elektronik doğası, paylaşımı, depolanması ve kalite kontrolü dahil olmak üzere veri işlemenin birçok yönü açısından avantajlar sunmaktadır. Bu özellikler tüm patojenlerin genomik sürveyansında ortak olmasına rağmen, antimikrobiyal dirençli bakterilerin genomik sürveyansı için farklı olan birçok avantaj vardır.

Bunlar;

-Antimikrobiyal dirence karşı genotiplerle ilgili çoklu sınıfların eş zamanlı olarak analiz edilme yeteneği;

-AMD'in önceden dolaşan bir soyda ortaya çıkıp çıkmadığını veya yeni bir soyun genişlemesini temsil edip etmediğini belirleme yeteneği; ve

-Direncin genetik temelini belirleme yeteneği içermesidir.

Direncin genetik temelini belirlemek, salgın bağlantısını destekleyebilir ve AMD'in yayılma kapasitesini gelecekte tahmin etme potansiyeline sahip olabilir (direncin kromozomal mutasyonlar tarafından mı yoksa kazanılmış direnç genleri tarafından mı kodlandığı bilmek gibi).

Ayrıca, uyarlanabilir bir genomik AMR gözetim altyapısı oluşturmak ve güçlendirmek, yeni mikrobiyal tehditleri izleyerek ve yeni bir pandemi patojeni ortaya çıkarsa yeterli tesislerin ve eğitimli patojen genomik işgücünün bulunabilirliğini sağlayarak pandemi hazırlıklarına katkıda bulunabilir.

**AMD Genomik Sürveyans Uygulamaları**

Genomik AMD sürveyansına yönelik uygulamalar alana göre farklılık gösteriyordu. Hastane ortamlarında AMD sürveyansı için genomik kullanımına dair giderek artan bir kanıt tabanı bulunmaktadır. Bu, salgınların tespitini desteklemek ve enfeksiyon önleme ve kontrol ekiplerine uygulanabilir bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Genomik anlayışlar ayrıca hasta düzeyinde klinik karar verme sürecini de yönlendirebilir, ancak bu yön şu anda karşılaştırmalı olarak daha az gelişmiştir ve birçok zorluk bulunmaktadır (örneğin, maliyet etkinlik değerlendirmeleri ve dönüş sürelerinde azalma gibi). Genomiklerin Tek Sağlık ara yüzlerinde AMD sürveyansı için kullanımı benzer uygulamalara sahiptir ve bazı bölgelerde gıda kaynaklı hastalıklar için zaten etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Tek Sağlık sürveyans alanında bulaşma riski değerlendirme çerçevelerinde ve çevresel izlemeden yararlanmada başka uygulamalar da tespit edilmiştir. Grubun önemli bulgusu, genomiklerin AMD sürveyansında uygulanması için bir çerçevenin tanımlanması ve potansiyel kullanım durumlarının belirleyip ortaya koymaktı. Bu nedenle, her çalıştay raporu, her bir alanla ilgili önemli uygulamaları vurgulamaktaydı.

**AMD Genomik Sürveyans Zorlukları**

Her çalıştay genomiklerin kullanımına yönelik ortak ve farklı engelleri tartışmasına olanak tanıdı. Ortak konular, kaynak eksikliği ve politik irade yoksunluğu gibi faktörleri içeriyordu. Bu durum, net kullanım durumlarının ve güçlü maliyet-etkinlik çalışmalarının yanı sıra, özellikle biyoinformatik konusunda daha fazla eğitime ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktaydı.

Enfeksiyon önleme ve kontrol çalıştayı anlamlı bir epidemiyolojik sürveyans veya mikrobiyoloji altyapısının olmayışı, zayıf tedarik zincirleri ve fiyatlandırma yapıları ve merkez ve bağlantı noktası modellerinde etkili bir şekilde işbirliği yapılmasıyla ilgili sorunlar dahil olmak üzere genomik sürveyansın oluşturulmasıyla ilgili temel pratik engellerin çoğunu araştırdı. Kamu sağlığı ve uluslararası alandaki en büyük zorluklar, paydaşlar arasında güven ve işbirliği oluşturma ve güçlü veri yönetişimi ile desteklenen uyumlu hale getirilmiş sürveyansa yönelik çalışma ihtiyacıydı.

Son olarak, Tek Sağlık ara yüzlerindeki sürveyans ilgili zorluklar, ortak hedefleri tanımlamak ve ulusal bakanlıklar ile kamu ve özel sektörler arasında işbirliği yapabilmek için gereken daha karmaşık ilişki setini yansıtmaktaydı. Bu, sürveyans bilgilerinin nasıl kullanılacağının da önceden belirlenmesi gerekliliğini vurgulamaktaydı.

**Buradan nereye?**

1940'larda antimikrobiyallerin klinik olarak kullanıma sunulmasından bu yana, bakteriyel patojenlere karşı sürekli olarak devam eden bir silahlanma yarışında kalacağımız açıkça ortaya çıkmıştı. Özellikle genom biliminin sunduğu çözünürlükte, eyleme geçirilebilir AMD sürveyans verilerinin oluşturulması, AMD'in yayılmasını ve etkisini sınırlama çabalarını desteklemek için paha biçilmez bilgiler sağlayacaktır.

Çalışma grubu tarafından yapılan dokuz önerinin birçoğu, izolat temelli AMD sürveyansı ile daha genel olarak patojen genomik süreveyansı ile örtüşmektedir (örneğin, dördüncü öneri: sürveyansı uyumlu hale getirme ve standartlaştırma), bu çalışmanın birbirine bağlı doğasını ve AMD için genomik sürveyansın kullanılmasıyla ilgili ortak çözümlerin türetilebileceği alanları vurgulamaktadır. Örneğin, beşinci öneri etrafında (adil veri paylaşımı ve yönetişimi konusunda anlaşma) benzer temalar, çalışma grubunun yürütülme sürecinde yayımlanan patojen genomik veri paylaşımıyla ilgili WHO'nun son önerilerinde görülebilir. Sonuç olarak, çalışma grubu, bu dokuz faaliyeti genomiğin AMD sürveyans potansiyelini gerçekleştirmenin merkezi unsurları olarak önermektedir. Bu faaliyetlerin göreli sıralaması ve önemi, alan ve coğrafi ayarlara göre farklılık göstermektedir. Bu öneriler, AMD genomik sürveyans alanındaki paydaşlar arasında yeni ve devam eden tartışmaları yönlendirmelidir. Bu paydaşlar arasında genomikler ve AMD araştırması, teknoloji geliştirme, biyoinformatik, klinik ve halk sağlığının rolleri, finansman, eğitim ve politika gibi çeşitli alanları içermektedir. Genomiklerin AMD ile mücadelede tam potansiyelini gerçekleştirme eşiğinde olmakla birlikte hala bu konuda çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## ÇALIŞMA GRUBUNUN ÖNCELİKLİ ÖNERİLERİ:

**1) Her düzeyde kullanım için bir çerçeve tanımlayın.**
**Genomik AMD sürveyans verilerinin amaçları, eylemleri ve sonuçlarının her düzeyde açıkça tanımlanması gerekir; örneğin, klinik uygulamalar genotipten sağlam fenotip çıkarımına dayanırken Tek Sağlık için açıkça tanımlanmış risk azaltımlarına ihtiyaç vardır.**

**2) Merkez-çevre modellerini de içeren kapasite oluşturun.**
**Genomiklerin maliyet etkinliği üretimle birlikte artar ancak coğrafi bölgeye göre belirgin şekilde farklılık gösterir. Eğitimi, altyapıyı ve tedarik zincirlerini merkezileştirmek için merkez ve çevresel modellerinde genomik başlatılarak bu engellerin kısmen üstesinden gelinebilir.**

**3)Yeni eğitim yetkinlikleri geliştirin.**
**Genomik epidemiyoloji alanında yetkinliklere sahip olmak, genomik AMD sürveyansı yapan sağlık bilimcileri için yeni bir işgücü olarak, mevcut personel kategorileri için eğitim geliştirip sunmak için gereklidir.**

**4) Sürveyansı uyumlu ve standart hale getirin**
**Yerel ihtiyaçlardan da etkilenen ortak, kısaltılmış bir mikrop–ilaç kombinasyonları listesi oluşturun; klinik standartlar geliştirin; yorum yönergeleri için patojen-spesifik uzman inceleme gruplarını destekleyin; ve tek erişimli bir kullanıcı portalı geliştirin. Tek Sağlık için örnek çerçeveleri belirleyin**

**5)Adil veri paylaşımı ve yönetimi üzerinde anlaşmaya varın.**
**Açık, anında veri paylaşımıyla faydalanma en üst düzeye çıkarılır, ancak düzgün olmayan veri katkısı ve kullanımı konusunda endişeler mevcuttur. Sağlam yönetişim çok önemlidir. SARS-CoV-2'den alınan derslere dayanarak ve DSÖ'nün küresel genomik sürveyans stratejisiyle uyumlu olmalıdır.**

**6) Paydaş etkileşimlerini ve ilişkilerini geliştirin.**
**Paydaşlar arasında artan güven, iletişim ve ortaklıklar, ağ ve Tek Sağlık sürveyansı için özellikle önemlidir. Politika yapıcıların temel soruları tanımlaması gerekiyor. Araştırmacılar ve sağlık hizmet sağlayıcıları net kullanım örneklerini birleştirmeli ve savunmalıdır.**

**7)Finansman modelleriyle ilgili olarak harekete geçin ve maliyet etkinliği değerlendirin.**
**Araştırma ve kapasite oluşturma programları, sürveyans uygulaması ve sürekli iyileştirme için finansman modellerine ihtiyaç vardır, özellikle de çeşitli paydaşlara sahip Tek Sağlık sürveyansı için. Gerçek zamanlı maliyet etkinliği çalışmalarına ihtiyaç vardır.**

**8) AMD genomik sürveyans yeniliklerine yatırım yapın.**
**Genomik sürveyans yenilikleri (klinik ve çevresel metagenomik, gen veya plazmid takibi ve yapay zeka öğrenimi) avantajlar sunsa da, sağlık sonuçları ile belirlenmemiş bir ilişkinin ortak engelini ele almak için araştırmalara ihtiyaç vardır.**

**9) Çevresel sürveyansı daha iyi entegre edin.**
**Çevre, AMD genlerinin altında incelenmeyen bir potansiyel kaynaktır. Tarımdan örnekler, AMD sürveyansı ve müdahalelerin doğrudan bir etkisinin belirlendiği yerlerden elde edilen verilere dayanarak geliştirilmeli ve genişletilmelidir.**

Kaynak:
Evidence review and recommendations for the implementation of genomics for antimicrobial resistance surveillance: reports from an international expert group.www.thelancet.com/microbe
Published online November 14, 2023 https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00281-1

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G | A | İ | L | O | G | U | L | T | M |
| E | S | N | Y | S | P | O | R | E | Z |
| D | P | E | T | R | A | G | A | O | B |
| Ğ | İ | A | E | İ | R | Y | T | N | A |
| E | R | R | R | L | V | İ | E | O | Z |
| R | O | İ | N | A | S | İ | K | S | O |
| E | K | S | T | O | Z | İ | R | P | F |
| R | E | M | G | E | S | İ | İ | A | İ |
| Y | T | A | O | F | A | J | T | D | L |
| K | F | T | B | A | S | İ | L | U | R |

* Bulmacadaki tüm kelimeleri bulduktan sonra, geriye kalan harfleri en üstteki satırdan başlayarak soldan sağa birleştirin ve gizli cümleyi bulun!! Gizli cümle; Paulo Coelho'nun bir sözü...

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

**KELİMELER**

**FAJ**
**SPOR LUGOL PARAZİT**
**ANTİVİRAL FAGOSİTOZ BAZOFİL DAPSON**
**SPİROKET BASİL AGAR**

GİZLİ CÜMLE

□□□□□□□ □□□□□ □□□□□□□□ □□□□□□□□□□□ □□□□□□.

# ARAMIZA HOŞ GELDİNİZ

**AYÇA AYDIN UYSAL**
**HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**AYTEKİN FIRTINA**
**HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**EKİN KIRBAŞ**
**VAN ERCİŞ ŞEHİT RIDVAN ÇEVİK DEVLET HASTANESİ**

**GÜLŞAH MİROĞLU**
**ŞIRNAK DEVLET HASTANESİ**

**HATİCE ER**
**KONYA BEYŞEHİR DEVLET HASTANESİ**

**İHSAN KULAKSIZ**
**HAKKARİ YÜKSEKOVA DEVLET HASTANESİ**

**MERVE GÜRLER**
**ZONGULDAK ATATÜRK DEVLET HASTANESİ**

**TANSU DÜNDAR**
**AĞRI PATNOS DEVLET HASTANESİ**

**ÜLKER KARAKURT**
**HATAY DEFNE DEVLET HASTANESİ**

TAKVİMİNİZE NOT ALIN