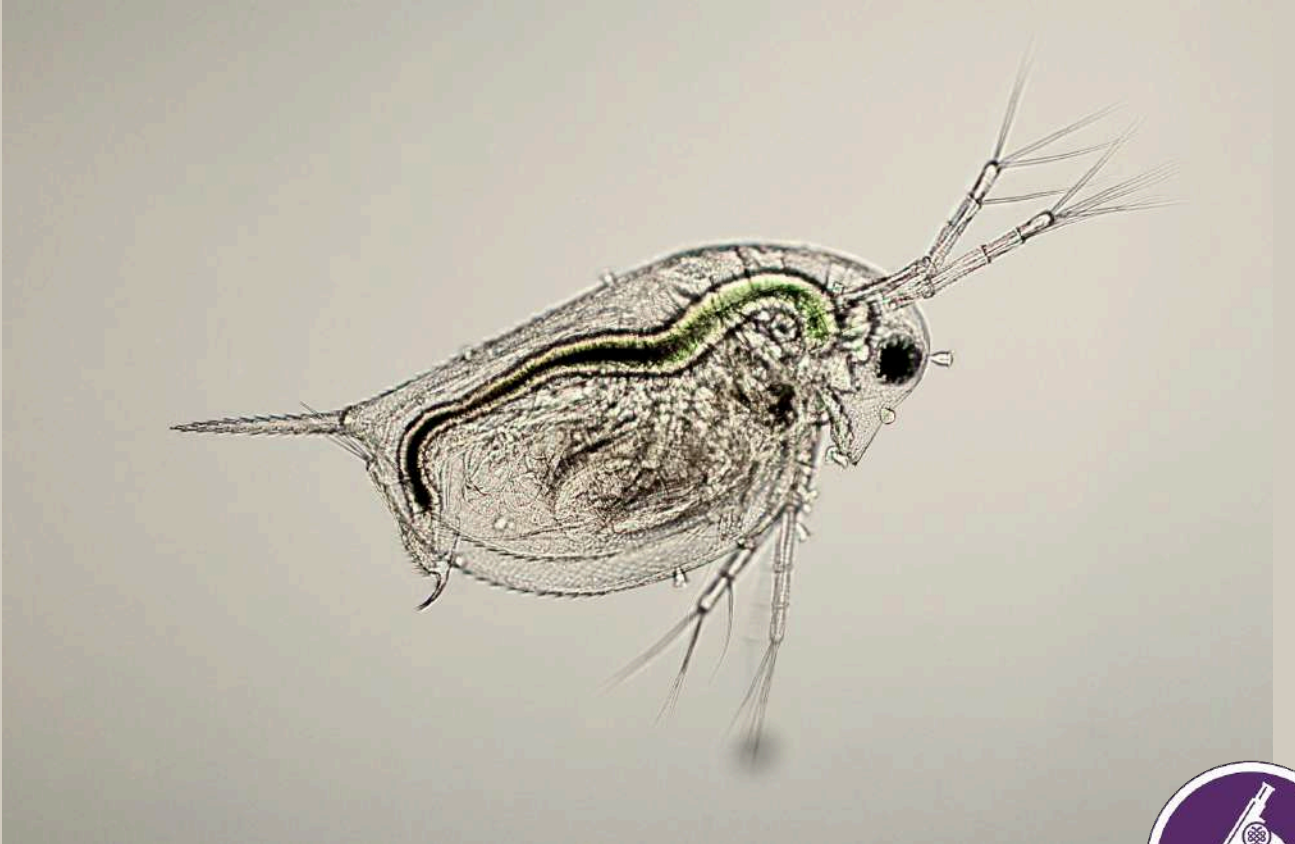


KLİMUD

E-BÜLTEN

EKİM 2025





29 EKİM

**Her 29 Ekim'de olduğu gibi bu yıl da
büyük coşku ve heyecanla**

**Cumhuriyetimizin 102. kuruluş
yıldönümünü kutluyor,**

**Cumhuriyetimizin Kurucusu Mustafa
Kemal Atatürk'ü, silah arkadaşlarını, bu
toprakları vatan yapan aziz şehitlerimizi
ve kahraman gazilerimizi
saygı ve rahmetle anıyoruz.**

Cumhuriyet Bayramımız Kutlu Olsun!





İÇİNDEKİLER

Neler yaptık ?

&

Takviminize not alın
Planlanan toplantılar

&

Yaşlı Yetişkinlerde
Grip Şiddeti ve Apolipoprotein D
Tutku Taşkinoğlu

&

İlk Pandemi
Yersinia pestis'in Genetik Kanıtı
Oğuz Alp GÜRBÜZ

&

Mantarın içinde bir virüs
Tutku TAŞKINOĞLU

&

Klinikçiler için mikrobiyom
Tutku TAŞKINOĞLU

&

MİKROBULMACA
Hasan Cenk MİRZA

&

ARAMIZA KATILANLAR

NELER YAPTIK



**Dünya
Sepsis
Günü**

**Dezenfektanlar
ve Antibiyotik
Direnci**

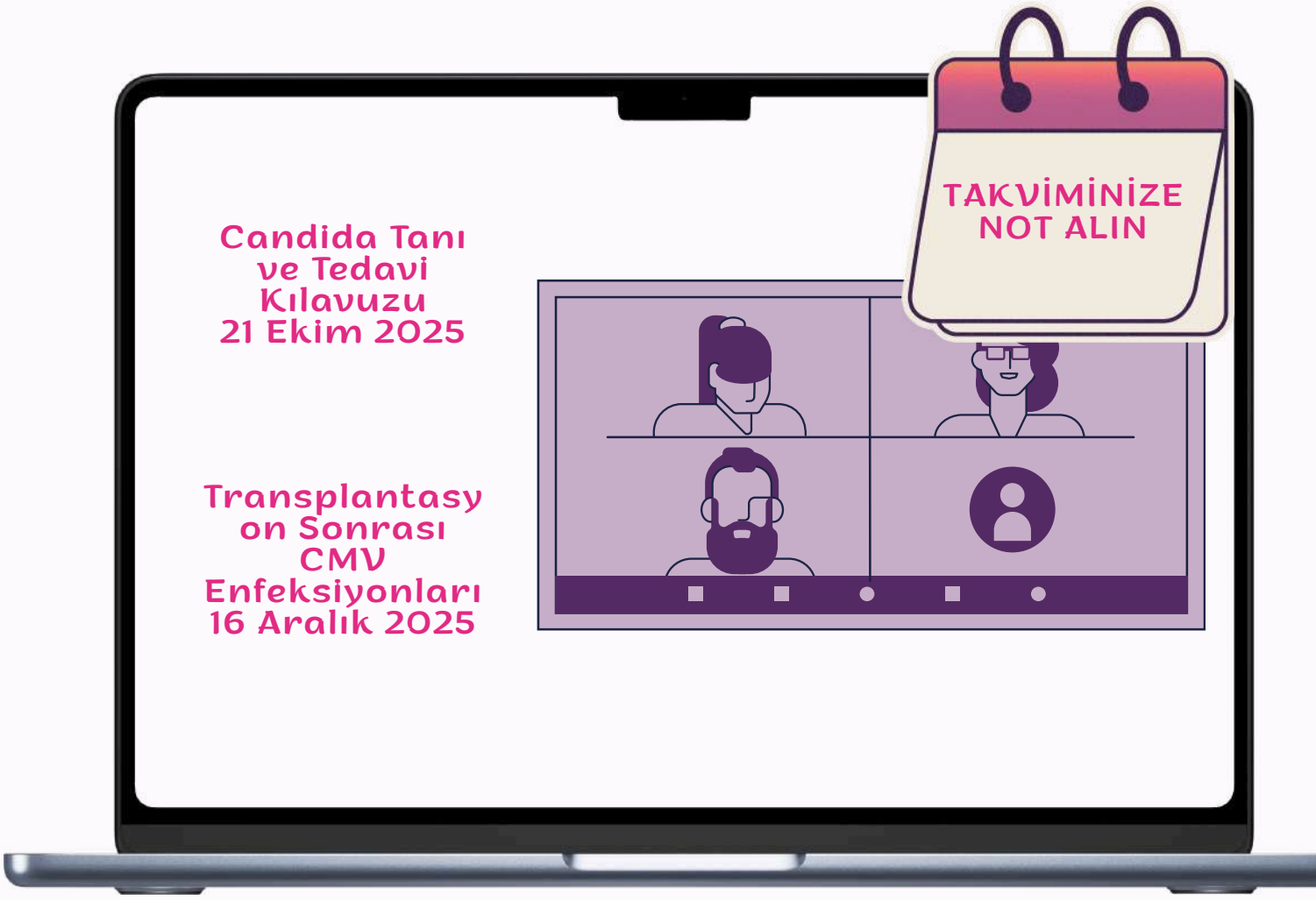
**Dezenfeksiyon
Sterilizasyon
Uygulamaları
ortak eğitim
toplantısı**

**Mikrobiyal
Biyoinformatik
Uygulamaları
Kursu**

**LABORATUVARDAN
KLİNİĞE: Güncel
EUCAST Standartları
Işığında Yorumlu
Antibiyotik Duyarlılık
Testleri ve Direnç
Mekanizmaları**

**Hastaneme Yeni Bir
Ünite Kuruluyor,
Mevcut Ünitemde
İnşaat Sonrası Ne
Yapmalıyım?: Olası
Enfeksiyöz Riskler ve
Önlemler**

**Laboratuvar
Risk ve Afet
Yönetimi
Eğitimi**



**İNDİREKT İMMÜN Floresan (İİF)
OTOMATİZE GÖRÜNTÜLEME
SİSTEMLERİYLE OTOANTİKOR
TANISI-İLERİ DÜZEY KURS**

**18-19 Ekim 2025
İstanbul**

**UYGULAMALI TEMEL
DÜZEY AKAN HÜCRE
ÖLÇER KURSU
1-2 KASIM 2025**

Samsun

**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
MOLEKÜLER TANİ
YÖNTEMLERİ KURSU - 1**

**24-25 Ekim 2025
İzmir**

**LABORATUVARDAN
KLİNİĞE: Güncel
EUCAST
Standartları
Işığında Yorumlu
Antibiyotik
Duyarlılık Testleri
ve Direnç
Mekanizmaları**

**25-26 Aralık 2025
Kayseri**



**KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
MOLEKÜLER TANİ
YÖNTEMLERİ KURSU - 2**

**28-29 Kasım 2025
İstanbul**





8. ULUSAL KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ



5. ULUSAL VİROLOJİ GÜNLERİ

19-23 Kasım 2025
Royal Seginus Hotel, Antalya



**BURS BAŞVURULARI İÇİN
SON TARİH:
24 AĞUSTOS 2025**



klimud2025.org

**Bildiri
son gönderim tarihi
21 Eylül 2025**



Yaşlı Yetişkinlerde Grip Şiddeti ve Apolipoprotein D

Tutku Taşkınoğlu

Yaşlanmak grip kaynaklı ölümlerde önde gelen bir risk faktörüdür ve küresel nüfus "insanlık tarihinde eşi benzeri görülmemiş bir hızla" yaşlanmaktadır ve bu durum sağlık hizmetleri ve ekonomi için önemli sorunlar yaratmaktadır. Bu demografik değişimin sağlık üzerinde önemli etkileri olacak ve bunlardan biri de yaşlılar için solunum yolu virüslerine karşı daha iyi koruma ve tedavi sağlama ihtiyacıdır. Ancak yaşlanma sürecinde ciddi enfeksiyonlardan sorumlu moleküler mekanizmalar henüz net değildir. Sonuç olarak, daha etkili profilaktik ve terapötik tedaviler geliştirebilmek için yaşlılarda ciddi solunum yolu viral enfeksiyonlarının patogenezinin daha iyi anlaşılması gerekir.

Bu amaçla fare ve insan doku örneklerini inceleyen bir araştırma ekibi, yaşlı insanların gripten daha fazla etkilenmesinin nedenlerini ve bulgularının bu riskin ele alınmasında kullanılabileceğini öne süren bir çalışma yaptılar.

Araştırmacılar, yaşlanan bir fare modeli ve uygun donör insan doku kesitleri kullanarak, influenza virüsü enfeksiyonunun yaşla birlikte artan şiddetinden sorumlu olabilecek mekanizmaları araştırmaya koyuldular. apolipoprotein D'yi (ApoD), yaşlanan hücrelerde mitokondrilerin aşırı parçalanmasına (mitofaji) neden olarak bağışıklık sisteminin influenza virüsü enfeksiyonuna karşı antiviral tepkisinin aktivasyonunu bozan ve enfeksiyon sırasında daha fazla virüs üretimine ve akciğer hasarına yol açan yaşa bağlı bir hücre faktörü olarak tanımladılar. Mitokondriler, hücresel enerji üretimi ve koruyucu interferonların indüksiyonu için gereklidir.



Yaşla ilişkili moleküler bir belirleyici olan, lipid metabolizması ve inflamasyonda rol oynayan glikozile bir protein olan ApoD'yi tanımladılar. Bu belirleyici, influenza virüsü enfeksiyonu sırasında yaşlı akciğerde yaygın mitofajiyi tetikleyerek doğuştan gelen bağışıklık antiviral yanıtının aktivasyonunu bozuyordu.

Ekip, yaşlı insanlarda lipit metabolizması ve inflamasyonda rol oynayan glikozile protein apolipoprotein D'nin (ApoD), yaşlı akciğer hücrelerinde genç insanlara göre çok daha yüksek seviyelerde üretildiğini keşfetti. Yaşla birlikte akciğerde yüksek oranda artan ApoD üretiminin, enfeksiyon sırasında koruyucu antiviral tip I interferon yanıtını azaltarak kapsamlı doku hasarına yol açabileceğini tespit ettiler. ApoA, influenza A (IAV) enfeksiyonuna direnç yeteneğini azaltarak daha ciddi bir hastalığa neden oluyordu.

İlginç bir şekilde, araştırmacılar ayrıca ApoD eksikliği (ApoD -/-) olan farelerde ölümcül dozda influenza virüsünün hayatta kalma oranının artmasına, akciğerdeki viral yükün azalmasına ve akciğer patolojisinin azalmasına yol açtığını buldular. Bu gelişmeler, azalmış mitofaji ve yüksek tip I IFN üretimiyle ilişkiliydi. Araştırmacılar, "ApoD -/- yaşlı farelerde mitofaji azaldı ve ölümcül IAV tehdidinden korundular; bu farelerde ölüm oranı azaldı, vücut ağırlığı kaybı azaldı, akciğerdeki virüs yükü azaldı ve akciğer hasarı azaldı; bunların hepsi de tip I IFN yanıtının geri kazanılmasıyla bağlantılıydı.



Ekip ayrıca, yaşlı farelerin akciğerlerindeki senesent hücreleri yok etmek için senolitik ilaç ABT-263'ün kullanılmasının ApoD seviyelerini düşürdüğünü ve influenza virüsü enfeksiyonuna yanıt olarak ortaya çıkan pulmoner patolojiyi hafiflettiğini göstermiştir. Bu nedenle, ApoD'nin yaşlılarda şiddetli influenza virüsü enfeksiyonuna karşı koruma sağlamak için terapötik müdahale için bir hedef olabileceğini ve yaşlanan popülasyonda morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmektedirler.

Yaşlı farelerde ApoD seviyesini düşürmede ve virüs yayılımını ve ilişkili pulmoner hasarı sınırlamada senolitik bir bileşik olan ABT-263'ün başarılı bir şekilde oral kullanımı, yaşlı hastalarda IAV enfeksiyonunun şiddetini azaltmada ApoD'yi hedeflemenin önleyici ve tedavi edici potansiyelini göstermiştir.

Yaşlanma, grip kaynaklı ölümlerde önde gelen bir risk faktörüdür. Dahası, küresel nüfus insanlık tarihinde eşi benzeri görülmemiş bir hızla yaşıyor ve bu da sağlık hizmetleri ve ekonomi için büyük sorunlar yaratıyor. Bu nedenle, yaşlı hastaların neden daha ağır grip enfeksiyonu geçirdiğini bulmak tedavide yön gösterici olacaktır.

PNAS'ta yayınlanan araştırmaya göre ApoD, yaşa bağlı olarak influenza virüsü enfeksiyonuna karşı duyarlılığın artmasına aracılık ediyor. Bu nedenle ApoD, yaşlı popülasyonlarda şiddetli influenza virüsü enfeksiyonuna karşı koruma sağlamak için terapötik müdahalenin hedefi olabilir.

Bu bulguların, viral pnömonisi olan yaşlı hastalarda senolitik bileşiklerin, mitofaji inhibitörlerinin veya ApoD modüle edici ilaçların güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalara dönüştürülmesi için çaba sarf edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.



İlk Pandemi *Yersinia pestis*'in Genetik Kanıtı

Oğuz Alp GÜRBÜZ

Tarih boyunca Batı Avrasya ve Afrika'da üç büyük veba salgını kaydedilmiştir. Birinci Pandemi, yani Justinianus Vebası, MS 541'de başlamış ve yaklaşık MS 750'ye kadar sürmüştür. Hastalığın ilk olarak tarihi kayıtlarda, o zamanlar Doğu Roma (Bizans) İmparatorluğu'nun bir parçası olan Kuzey Mısır'daki Pelusium'da (günümüzde Tell el-Farama) ortaya çıktığı ve buradan hızla Akdeniz ve Orta Doğu'ya yayıldığına inanılıyordu.

MS 1346-1353 yılları arasında Kara Ölüm ile başlayan İkinci Pandemi ise tarihsel olarak çok daha iyi belgelenmiştir ve Avrupa nüfusunun yaklaşık %65'inin, yani 80 milyon kişinin ve Asya ile Afrika'da en az 25 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur.

Çin'de ortaya çıkan Üçüncü Pandemi, 15 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmış olup etkileri günümüzde de sürmektedir. Veba, halen dünya genelinde birçok ülkede endemik olarak varlığını korumakta ve her yıl yeni salgınlar bildirilmektedir.



Vebanın etkeni, Gram negatif zoonotik bir kokobasil olan *Yersinia pestis*'tir. Veba arkasında kemik lezyonları veya diğer ayırt edici iskelet özellikleri bırakmadığından, insan kalıntılarında enfeksiyonu doğrulamak için vebanın moleküler kanıtı gereklidir ve bu kanıt, diş pulpası gibi yüksek vaskülarizasyonlu dokuların çıkarılması ve moleküler analiziyle elde edilebilir. Toz halindeki diş pulpasına aDNA protokollerinin uygulanması, ikinci pandemi kurbanlarının bireysel iskelet kalıntılarında *Y.pestis*'in ilk kez moleküler olarak tanımlanmasına ve hastalığın paleomikrobiyolojisinin incelenmesini sağlamıştır.

Ancak bugüne kadar, Doğu Akdeniz'de birinci pandeminin merkez üssüne coğrafi ve zamansal yakınlıkta hiçbir *Y.pestis* genetik materyali bulunamamıştır.

Zamanımızda, Orta ve Kuzeybatı Avrupa'daki birkaç bölgede, örneğin, Almanya'da iki, İspanya'da bir, Fransa'da üç ve İngiltere'de bir olmak üzere Jüstinyen Vebası dönemine ait iskelet kalıntıları ve antik DNA bulunmuştur. Bu bölgeler, Jüstinyen Vebası'nın bildirilen merkez üssünden çok uzaktadır; Almanya'daki Bavyera 2500 km, İngiltere'deki Edix Hill Mezarlığı ise Pelusium merkez üssünden 3500 km'den daha uzaktadır.



Ayrıca, vebanın ortaya çıktığı ve muhtemelen daha şiddetli etkilere yol açtığı Doğu Akdeniz'de toplu mezarlara dair arkeolojik kanıt eksikliği de bulunmaktadır. 14. yüzyıldaki İkinci Pandemi ile ilgili olarak toplu mezarlar veya bazen "veba çukurları" olarak adlandırılanlar önemli sayıda bulunmuş olsa da şimdiye kadar bunların hiçbirinin Birinci Pandemi ile ilişkili olduğu tespit edilememiştir.

Bu çalışmada, Ürdün'ün başkenti Amman'ın 50 km kuzeyinde bulunan antik Gerasa kenti Jerash'ta, yaklaşık MS 550-660 yıllarında bir toplu mezarda bulunan birden fazla bireyde Y. pestis'in arkeolojik ve genetik bulguları sunulmakta ve Roma İmparatorluğu sınırları içinde ve tarihsel olarak kanıtlanmış merkez üssüne coğrafi olarak yakın bir yerde, Justinianus Vebası zamanına ait Y. pestis'in ilk arkeolojik ve moleküler kanıtları gösterilmektedir.

Arkeolojik Bağlam—Jerash (Antik Gerasa)

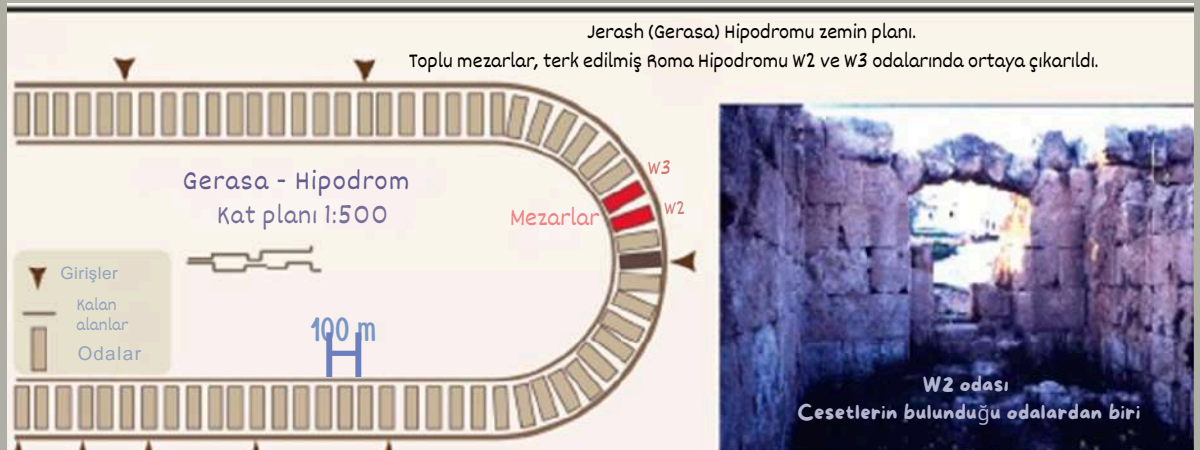
Jerash, Greko-Romen ve Bizans dönemlerinde bölgenin en önemli kentlerinden biriydi ve İtalya dışındaki en büyük ve en iyi korunmuş Roma mimarisi örneklerinden birine ev sahipliği yapar. Roma yönetiminin karakteristik unsurlarından biri olarak şehir merkezinin dışında bir hipodrom – yani at arabası yarış pisti ya da Roma sirk – inşa edilmişti. MS 2. yüzyılın ortalarında yapılan Jerash Hipodromu, MS 4. yüzyılın ilk çeyreğinde yarış arenası olarak işlevini yitirmiştir.



Gerasa'nın Oval Meydanı (Jerash-Ürdün)

Hipodrom, araba yarış alanı olarak kullanılmamaya başladıktan sonra, oturma alanlarının altındaki depolama odaları, Hipodrom'da hafif sanayi için yeniden kullanılacak yapıların bir parçasıydı. Bunlar arasında, Geç Roma döneminden başlayıp Erken Bizans dönemine (MS 4. yüzyıl ortası) kadar devam eden seramik atölyeleri de vardı. "Jerash Kaseleri" parçaları da dahil olmak üzere, hatalı pişirilmiş ve pişirilmemiş Geç Bizans (MS 6. yüzyılın ikinci yarısı) çanak çömleklerinden oluşan yoğun bir tabaka, bu tesislerin temelini oluşturuyordu. Binanın tamamı MS 6. yüzyılın sonlarında veya MS 7. yüzyılın başlarında terk edilmiştir.

1993 yılında W2 ve W3 odalarında gerçekleştirilen kazılarda, hatalı pişirilmiş Bizans çanak çömleklerine ait döküntülerin hemen üzerinde, devrilmiş oturma bloklarının altında ve içinde ezilmiş insan iskeletleri bulunmuştur. Bu mezarlardan elde edilen örnekler, yaklaşık 150 yetişkinin yanı sıra 80 yenidoğan, bebek ve çocuğa ait kalıntıları içermektedir.



Toplu mezarın ilk incelenmesinden bu yana koleksiyona yeniden erişim sağlanamamış ve seçim ile analiz için yalnızca sınırlı bir diş örneği elde edilebilmiştir. Bu örneklerden, genel bütünlükleri, çürük ve diğer dental patolojilerin yokluğu göz önünde bulundurularak, daha ileri inceleme amacıyla otuz yedi gevşek azı dişi ve iki kaburga seçilmiştir.

Proteomik analizler veba etkeninin olası varlığını ortaya koymuş; tam genom dizilemesi ise pandemi patojenine ait genomları doğrulamıştır. Bu çalışma, Ürdün'ün Jerash kentindeki antik arkeolojik alanda bulunan bir toplu mezardaki insan kalıntılarında *Y. pestis* varlığını araştırmayı amaçlamıştır. Proteomik tarama ile yüksek güvenilirlikli antik DNA dizilemesinin birleştirilmesi sayesinde, birden fazla bireyden *Y. pestis* genomları başarıyla tanımlanmıştır. Bu genomlar, söz konusu bölgeden ve dönemden elde edilen ilk patojen dizilerini temsil ederek, İlk Pandemi'nin genetik ayak izine ilişkin önemli bir coğrafi ve zamansal boşluğu doldurmaktadır.



Sütünlü Caddé (Jerash)

Özellikle tüberküloz ve cüzzam gibi kronik hastalıklarda, aynı konakta birden fazla patojenin eş zamanlı enfeksiyon oluşturma olasılığı vardır.

Bu bulgular aynı zamanda, kronik bakteriyel ve viral hastalıklar arasındaki etkileşimlerin özel olarak incelenmesine duyulan ihtiyacı da vurgulamaktadır. Bu çoklu enfeksiyon sorununun ele alınması, eş zamanlı enfeksiyonların karmaşık dinamikleri ve bunların büyük salgınlar üzerindeki etkileri hakkında daha derin bir anlayış geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Genomik analizler, *Y. pestis* pozitif tüm bireylerin genetik olarak büyük ölçüde benzer izolatlara sahip olduğunu ortaya koymuş ve bu durum Jerash'taki salgından muhtemelen tek bir suşun sorumlu olduğuna işaret etmiştir. Farklı yaş ve izotopik geçmişe sahip bireylerde gözlenen bu homojenlik, hızlı ve yerel bir bulaşma sürecine işaret etmektedir. Bu bulgular, ani ve kitlesel ölümleri anlatan metinsel kaynaklarla uyumlu olup, erken dönem pandemilerin uzun ve karmaşık bulaş zincirlerinden ziyade patlayıcı salgınlarla karakterize olduğu hipotezini desteklemektedir. Daha da önemlisi, kentsel bir nüfus içinde tek tip bir suşun varlığı, yoğun yerleşimli topluluklarda enfeksiyonun ölçeği ve hızı hakkında moleküler düzeyde kanıt sunmaktadır.

Jerash gibi kentsel merkezler, Geç Roma ve Erken Bizans dünyasında ticaretin, idari işlevlerin ve nüfus hareketlerinin odak noktasıydı. Su kemerleri, hamamlar, ambarlar ve amfi tiyatrolar gibi altyapı unsurları, yalnızca mal ve insan dolaşımını değil, aynı zamanda farkında olmadan patojenlerin taşınmasını da kolaylaştırıyordu. Özellikle yaşlanan kentlerin kalabalık ve sağlıklı bölgelerinde, bu ortamlar pire kaynaklı hastalıkların hızla yayılması için elverişli koşullar yaratıyordu. Bu çalışma, Geç Roma kentleşmesinin birbirine bağlı, hareketli ve merkezî yapısının Jerash gibi şehirleri salgın hastalıklara karşı nasıl özel olarak savunmasız kılmış olabileceğini ortaya koymaktadır.



Defin uygulamalarının arkeolojik bağlamı da en az genetik bulgular kadar önemlidir. Jerash'ta kullanılmayan Roma hipodromunun toplu gömüler için yeniden düzenlenmesi, kriz dönemlerinde halk sağlığı felaketlerine verilen tepkilerin nadir fiziksel kanıtlarını sunmaktadır. Acil gömü gereksinimlerini karşılamak amacıyla kentsel mimarinin bu şekilde uyarlanması, geleneksel cenaze ritüellerinin çöküşünü ve salgının tetiklediği toplumsal altüst oluşu yansıtmaktadır. Böylesine önemli bir yapının mezarlığa dönüştürülmesi, normalde eğlence ve toplanma için kullanılan altyapının kitlesel yas ve ölümlerin pragmatik bir biçimde bertarafı için yeniden tahsis edildiği kritik bir dönüm noktasına işaret etmektedir.

Bu bulgular, zoonotik rezervuarlar ile kentsel pandemiler arasındaki etkileşime dair daha geniş soruları gündeme getirmektedir. Y.pestis'in binlerce yıl boyunca tekrar tekrar ortaya çıkabilmesi, hem çevresel kalıcılığa hem de dönemsel çoğalma kapasitesine sahip bir patojeni işaret eder. Jerash gibi bölgeleri de kapsayan geçmiş salgınların genomik kayıtları genişledikçe, vebanın derin tarihine ilişkin daha kapsamlı ve ayrıntılı bir tablo ortaya çıkmaktadır.

Jerash salgını, kentleşmenin (yoğunluk, altyapı ve bağlantı gibi özellikleriyle) bir yandan imparatorluk refahını sağlayan bir güç olduğunu, diğer yandan ise halk sağlığını pandemi hastalıklarına karşı en zayıf noktadan yakalayarak kırılganlığı artırdığını vurgular.

Antik şehirlerin salgın şoklarını nasıl karşıladığı, bunlara nasıl tepki verdiğini ve bu deneyimlerden nasıl değişerek çıktığı soruları, vebanın tarihi ve bugünkü öyküsünün merkezinde yer almaya devam etmektedir.



Kaynaklar:

- 1-Genetic Evidence of Yersinia pestis from the First Pandemic. Swamy R. Adapa, Karen Hendrix, Aditya Upadhyay at all. Genes 2025, 16, 926. <https://doi.org/10.3390/genes16080926>
- 2-Ancient Origins and Global Diversity of Plague: Genomic Evidence for Deep Eurasian Reservoirs and Recurrent Emergence. Subhajeet Dutta, Aditya Upadhyay, Swamy R. Adapa at all. Pathogens 2025, 14, 797. <https://doi.org/10.3390/pathogens14080797>

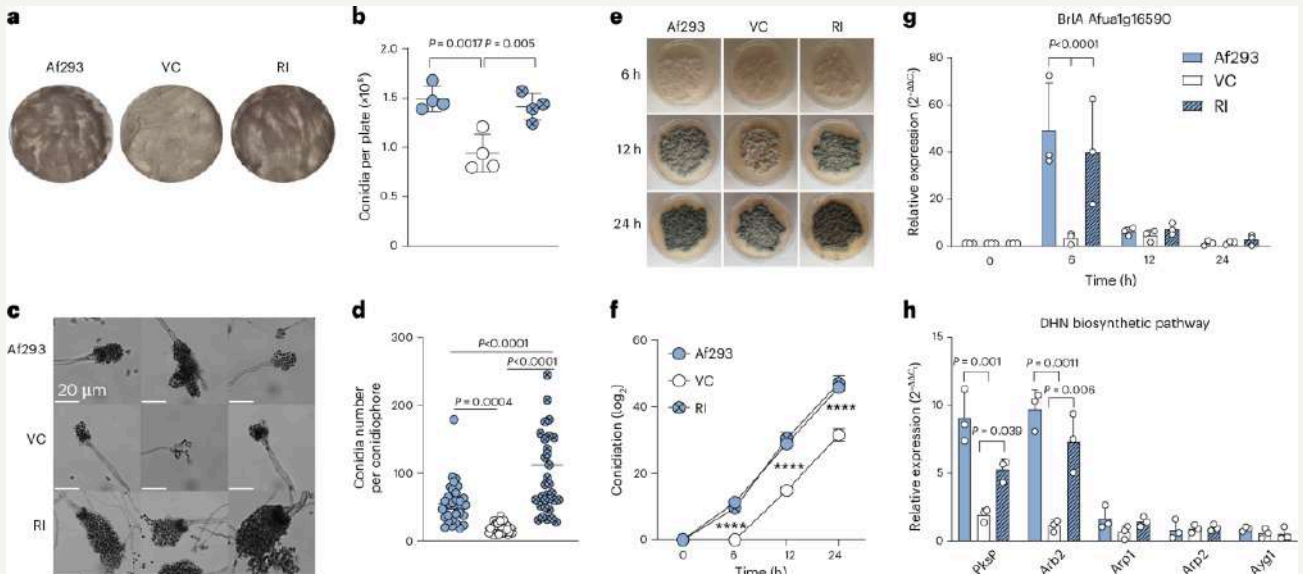
MANTARIN İÇİNDE BİR VİRÜS

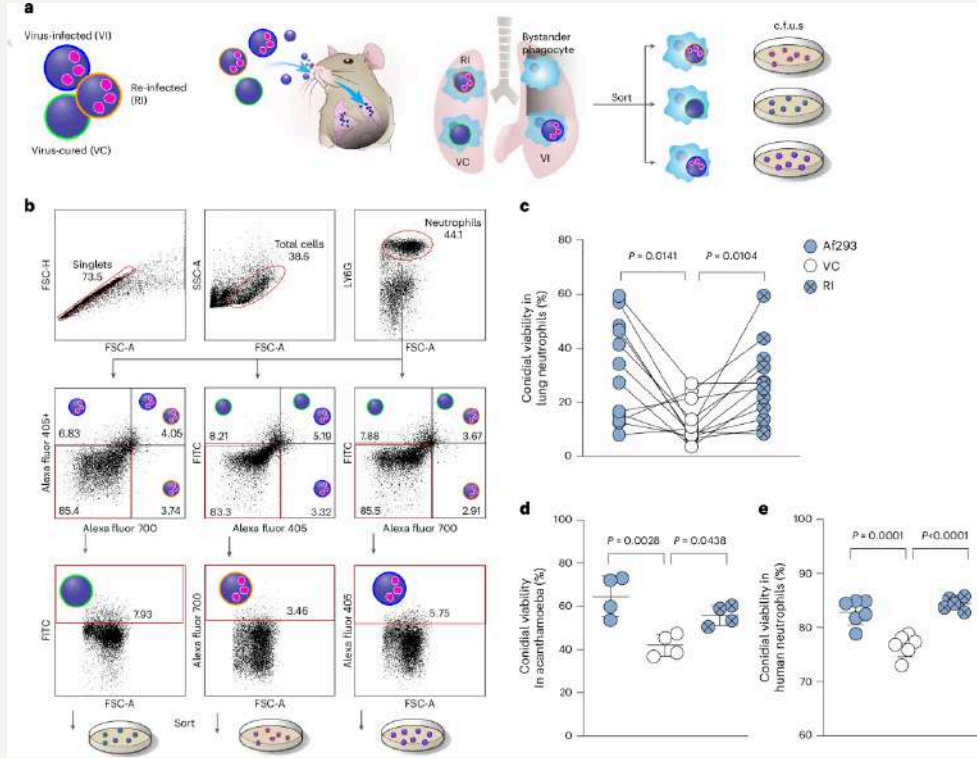
Tutku Taşkınoğlu

Aspergillus fumigatus, insanlarda görülen invaziv mantar enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olan, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler için ölümcül bir mantardır. Onlarca yıllık araştırmalara rağmen, enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranları endişe verici derecede yüksek kalmaya devam etmektedir ve neredeyse %50'ye yakındır.

Ancak yeni bir çalışma hikâyeye şaşırtıcı bir yeni boyut ekledi: Mantarın içinde sessizce dolaşan çift sarmallı bir RNA virüsü, patojen için gizli bir güçlendirici paket gibi davranıyordu. Bu virüsün varlığında, mantar, memelilerin akciğerlerindeki sıcaklık ve oksidatif koşullar da dahil olmak üzere çevresel strese karşı çok daha ustalaşıyordu.

Aspergillus fumigatus mantarının içinde yaşayan virüs, memelilerde ciddi enfeksiyonlara neden olma yeteneğini önemli ölçüde artırıyor olabilirdi. Virüsün çıkarılması mantarı daha zayıf ve daha az virülan hale getirirken, antiviral tedaviler hayatta kalma sonuçlarını iyileştirdi. Bu bulgu, mantar enfeksiyonlarının gücünü artıran gizli bir faktörü ortaya koyuyordu ve mantarın kendisinden ziyade virüsünü hedef alan potansiyel yeni tedavilerin kapısını açıyordu.





Virüsün etkisini test etmek için araştırmacılar, onu mantardan ayırdılar ve davranışlarını virüs bulaşmış benzerleriyle karşılaştırdılar. Aradaki fark çarpıcıydı. Virüssüz mantarlar etkili bir şekilde üreme yeteneklerini kaybettiler, melanin üretimini azalttılar, daha zayıf savunma mekanizmaları gösterdiler ve memeli akciğerlerine girdiklerinde önemli ölçüde daha az tehlikeli hale geldiler.

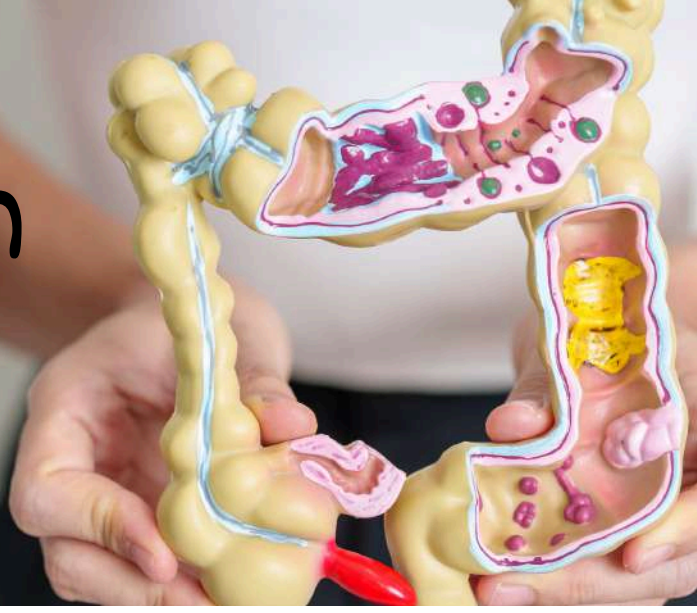
Bulgular, bu sözde "mikovirüslerin" insanlarda mantar hastalıklarının gelişimi ve ilerlemesinde sessiz ama kritik bir rol oynayabileceğini gösteriyor; bu rol, tıbbi mikoloji alanında büyük ölçüde gözden kaçmıştır. Bu virüsler tek başlarına hastalığa neden olmazlar, ancak mantarın vücuda girdikten sonra ne kadar agresif davranacağını etkilerler.

Umut verici olan enfeksiyon sırasında virüs için antiviral tedavi kullanıldığında, memeli modelinde hayatta kalma oranları iyileşmiştir. Bu, tamamen yeni bir tedavi yöntemine işaret ediyor; sadece mantarın değil, aynı zamanda virüsün tedavi edilmesi. Mantar enfeksiyonlarıyla mücadelede bu paradigma değişimi mantar enfeksiyonlarının nasıl tedavi edildiğini yeniden düşünmenin kapısını açıyor. Araştırmacılar, mantarın içindeki virüsü hedef alarak, bir gün patojeni bağışıklık sisteminin veya mevcut antifungal ilaçların daha etkili bir şekilde karşılık verebilmesi için yeterince zayıflatabilirler.

Mantar patojenlerinin ilaçlara giderek daha dirençli hale geldiği ve tedavi edilmesinin zorlaştığı bir dünyada, çalışma nadir bir umut ışığı sunuyor: Belki de en başından beri kilit bir oyuncuyu gözden geçiriyoruz.

Klinikçiler için mikrobiyom

Tutku Taşkınoğlu



Tanı ve tedavide umut verici kanıtlara rağmen, mikrobiyom araştırmaları henüz klinik tıpta uygulanmamaktadır.

Mikrobiyom araştırmalarının standardizasyonu, mikrobiyom klinik araştırma tasarımının iyileştirilmesi ve mikrobiyom araştırmacıları ile klinisyenler arasında iletişimin geliştirilmesi gibi çeşitli girişimler, mikrobiyom biliminin klinik uygulamaya taşınması için önemlidir.

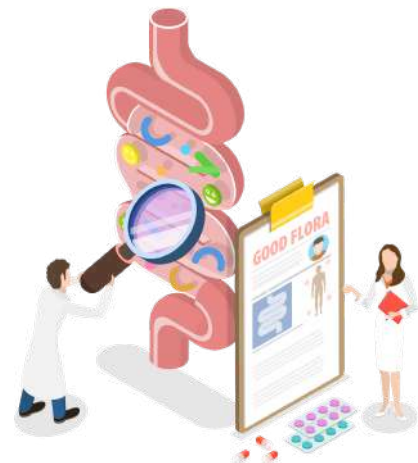
Klinik pratikte bağırsak mikrobiyotası:

Dizileme teknolojileri ve biyoenformatik araçlardaki son gelişmeler, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, işlevsel potansiyelinin ve çeşitli insan hastalıklarıyla ilişkili mikrobiyom bozulmalarının kapsamlı bir şekilde haritalanmasını sağlamıştır.

Bu ilerleme, bağırsak mikrobiyomunun insan sağlığını iyileştirme potansiyelinin araştırılmasına olan ilgiyi artırmıştır. Ancak, mikrobiyom klinik uygulamaya henüz çok uzaktır. Örneğin, fekal mikrobiyota nakli (FMT), tekrarlayan Clostridioides difficile enfeksiyonunda (rCDI) klinik kullanım için onaylanmıştır, ancak kapsamlı araştırmalara rağmen, diğer endikasyonlar için araştırma ortamının ötesine geçilememiştir. Ayrıca, probiyotikler sağlık harcamalarının temel itici güçlerinden biri olmasına rağmen, kullanımları genellikle güçlü kanıt düzeyleriyle desteklenmemektedir ve insan sağlığı üzerindeki gerçek rolleri tartışılmaktadır.

Mikrobiyom araştırmalarının klinik pratikte uygulanmasını engelleyen zorluklar

- **Biyolojik:** Bağırsak mikrobiyomu ile insan fizyolojik koşulları arasında nedensel bağlantılar belirlemek, bağırsak mikrobiyomunun heterojenliği ve karmaşıklığı nedeniyle zordur.
- **Metodolojik:** Mikrobiyom çalışmalarının tasarımında diyet, ortam, eş zamanlı kullanılan ilaçlar ve diğer çevresel etkiler dikkate alınmalıdır ve mikrobiyom analizi ve müdahalesi için standart protokollerin olmaması, tekrarlanabilir bulguların yayınlanmasını (ve sonrasında bunların uygulanmasını) engellemektedir.
- **Lojistik:** Mikrobiyom için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, mikrobiyom profili ve hastaya özel mikrobiyom tabanlı müdahalelerin pratik uygulamasıyla ilişkili zorluklar nedeniyle engellenmektedir; mikrobiyom alanındaki kanıtların çoğu akademik çalışmalardan gelmekte ve sonuçların genelleştirilebilirliğini zorlaştırmaktadır.
- **Kültürel:** Çoğu klinisyenin mikrobiyom bilimine olan güveninin sınırlı olması, araştırma verilerinin klinik uygulamasını engellemektedir.



	Tanıda Microbiom	Tedavide Microbiom
Yararları	 Korektal kanser ve kolorektal adenomların taraması ve erken teşhisi	 Fekal mikrobiyota nakli (FMT) (Enfeksiyon hastalıkları, diğerleri)
	 Mikrobiyom temelli CD ve UC arasında ayırmıcı tanı	 Bakteriyel konsorsiyumlar (standart FMT'ye göre tekrarlanabilir ve daha güvenli bir alternatif)
	 Tedavilere yanıt tahmini (örneğin, ICBS)	 Bakteriyofajlar (belirli patojenik bakterileri hedef alan litik fajlar)
	 Metagenom bilgisine dayalı hassas mikrobiyom modülasyonu	 Mühendislik ürünü probiyotikler (yararlı bileşiklerin üreticileri veya taşıyıcıları)
	 Engraftment değerlendirmesi	
Sınırlamaları	Mikrobiyom profillemeye teknolojileri şu anda yaygın değildir. DTC testleri potansiyel olarak doğruluk ve klinik alaka açısından yetersizdir.	FMT: Standartlaştırma eksikliği, güvenlik endişeleri ve donör seçimi sorunları. Canlı biyoterapötikler: önemli kanıtlara ihtiyaç var, maliyetler yüksek

Mikrobiyomu klinik pratiğe taşımak:

Bağırsak mikrobiyomu araştırmaları klinik pratikte henüz yaygın olarak uygulanmasa da, son yıllarda mikrobiyomun hem tanı hem de tedavi aracı olarak kullanımına ilişkin çeşitli kanıtlar, Şekilde özetlendiği gibi bu alanda bilim ve klinik tıp arasındaki boşluğu doldurmaya başlamıştır .

Mikrobiyom bir tanı aracı olarak

İnsan mikrobiyomu, klinik tıpta bir tanı aracı olarak farklı uygulamalar için potansiyel sunmaktadır. Bunlar arasında, belirli hastalıkların teşhisi veya risk değerlendirmesi ya da doğal seyirlerinin tahmini, tedavilere yanıt tahmini ve terapötik mikrobiyom modülatörlerinin (örneğin FMT) ve bunların izleme etkinliğinin hassas bir şekilde ayarlanması yer almaktadır.

Biyoenformatik alanındaki güncel gelişmeler, karmaşık mikrobiyom verilerinin yönetilebilir metriklerle ve klinisyenler için karar destek araçlarına dönüştürülmesini giderek daha fazla mümkün kılmaktadır. Yakın geçmişte, çeşitli araştırma hatları bu klinik ortamlarda mikrobiyom tanılamasının uygulanmasına yönelik doğrudan veya dolaylı kanıtlar üretti.

Hastalıkların tahmini/erken teşhisi için mikrobiyom tanılama

Coğrafi olarak farklı veri kümelerinin iki metagenomik analizi, dışkıda gizli kan testinin tanısal doğruluğunu artırabilen, CRC (kolorektal kanserler) ile tekrarlanabilir şekilde ilişkilendirilen mikrobiyal imzaları tanımlamıştır. Yakın zamanda, CRC öncülleri, tübüler adenomlar ve sesil tırtıklı adenomlar, kolonoskopi geçiren yaklaşık 1.000 hastadan oluşan büyük bir kohortta iki farklı mikrobiyom imzasıyla ilişkilendirilmiş ve 5 bağırsak mikrobiyomunun CRC için bir tarama aracı olarak araştırılmasını desteklemiştir. Ancak, bu yaklaşımın maliyet etkinliği ve/veya klinik etkisi (örneğin, tanı koymak için gereken hasta sayısındaki artış) dahil olmak üzere birkaç önemli klinik bilgi parçası, günlük rutinde kullanımını düşünmeden önce henüz ele alınmamıştır.

Benzer şekilde, yaklaşık 6.000 örneğin metagenomik analizi, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı için ayrı profillere sahip bakteri kümelerini tanımlamıştır. Klinik kullanım için multipleks droplet dijital PCR testi geliştirilmiştir.



Terapilere yanıtı tahmin etmek için mikrobiyom

Bağırsak mikrobiyomu, belirli tedavilere yanıtı tahmin etme potansiyeli nedeniyle de ilgi çekmektedir. Mevcut veriler, epitel kanserli hastalarda immün kontrol noktası blokajının (ICB) kullanımıyla ilgilidir. Bir diğer ortaya çıkan örnek, salisilatlar, immüno-düzenleyiciler veya biyolojik ilaçlar dahil olmak üzere IBD'de ilaç yanıtını tahmin etmede mikrobiyomun rolüne atıfta bulunmaktadır, ancak bu veriler hala çelişkilidir ve henüz kesin değildir.

Terapötik mikrobiyal modülasyonu için mikrobiyom

Son olarak, artan kanıtlara göre, mikrobiyom profili, mikrobiyal tedavileri hedeflemek için faydalı olabilir; örneğin, belirli donörleri seçerek FMT sonuçlarını iyileştirmek, donör-alıcı eşleştirmesi yapmak veya FMT'ye klinik yanıtı tahmin etmek amacıyla mikrobiyal tutunmayı izlemek mümkündür.

Terapötik bir hedef veya araç olarak mikrobiyom

Son on yılda, mikrobiyom tedavisi alanı bilimsel kanıtlar, araştırma kalitesi ve mikrobiyomu düzenleme yaklaşımlarında muazzam bir ilerleme kaydetti. Birkaç nedenden ötürü, bu artışın en iyi örneği FMT'de bulunabilir. FMT, bir araştırma yaklaşımı olmaktan çıkıp rCDI (*Clostr. difficile*) tedavisi için klinik uygulamada kabul görmüş bir tedavi haline gelmiştir.

FMT, rCDI'nin ötesinde IBS (irritabl bağırsak sendromu) ve IBD gibi diğer rahatsızlıklarda veya ICB'ye yanıt modülatörü olarak potansiyel göstermiştir.

Ancak, FMT, yalnızca klinik uygulamada yaygın olarak uygulanmasını değil, aynı zamanda rCDI dışındaki diğer hastalıklara da yayılmasını engelleyen bir dizi zorlukla karşı karşıyadır. İlk olarak, FMT'nin biyolojik mekanizmaları henüz tam olarak çözülememiştir. Ayrıca, FMT'nin düzenleyici çerçeveleri ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık göstermekte ve ilaç, doku nakli, tıbbi ürün veya tıbbi uygulama gibi kategoriler arasında değişmektedir; bu da standardizasyon ve yaygınlaştırma çabalarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca mevcut tarama prosedürlerinin yüksek kalite standartlarına rağmen, esas olarak bulaşıcı ajanların bulaşmasıyla ilgili güvenlik endişeleri vardır.

Son olarak, donör seçimiyle ilgili birkaç konu vardır. Bileşimi ne olursa olsun sağlıklı bir mikrobiyal kütle rCDI için etkili görünse de, FMT'nin bulaşıcı olmayan hastalıklardaki klinik başarısı, donör mikrobiyomunun, alıcı mikrobiyomunun ve bunlar arasındaki bir tür "uyumluluğun" özelliklerinden etkilenebilir.

Yapay mikrobiyom tedavileri ve sınırlamaları

Son yıllarda, yapay mikrobiyal konsorsiyumlar veya daha yaygın olarak canlı biyoterapötik ürünler olarak adlandırılan yenilikçi bir tedavi edici ajan serisi, FMT zorlukların üstesinden gelmek için ortaya çıkmıştır. Güvenli, tekrarlanabilir ve ölçeklenebilir olan bu ürünler, standart FMT'ye alternatif olarak önerilmektedir. İlk kanıtlar, örneğin, RBX2660 veya SER-109, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından rCDI'nin önlenmesi için onaylanan bağışçı kaynaklı mikrobiyom konsorsiyumlarından gelmektedir. Bu ürünler, geniş ölçekte mevcut olmalarına rağmen, izlenebilirlik ve tekrarlanabilirlik gibi standart FMT'nin bazı sınırlamalarını hala paylaşmaktadır.

Diğer yapay mikrobiyom tedavileri, bağırsak mikrobiyomunun modülasyon olanaklarını daha da genişletmektedir. *Akkermansia muciniphila*, *Akkermansia massiliensis* veya *Faecalibacterium prausnitzii* gibi tek suşlu canlı biyoterapötikler ("yeni nesil probiyotikler") standart probiyotikten farklıdır. Tasarlanmış probiyotikler, bağırsak ortamında terapötik bileşikler üretmek veya vektör görevi görmek (örneğin aşılarda) gibi belirli işlevleri yerine getirebilen genetiği değiştirilmiş organizmalardır.

Son olarak, bakteriyofajlar, bakteri genomu üzerindeki litik etkileri sayesinde belirli taksonları baskılayabilir ve yalnızca çoklu ilaca dirençli bakterileri değil, aynı zamanda bulaşıcı olmayan hastalıklara (NCD) katkıda bulunduğu bilinen bakterileri de hedefleme potansiyeline sahiptir.



S	L	K	O	R	N	B	A	İ	H
A	R	O	S	İ	A	N	R	A	T
T	I	L	Z	V	R	E	G	D	T
P	V	E	B	A	T	İ	F	A	O
N	Ğ	R	E	K	D	R	X	P	P
Ö	L	A	A	A	U	İ	E	S	S
M	R	B	İ	B	M	D	N	E	O
O	C	5	a	A	E	V	U	R	N
N	S	İ	K	İ	N	İ	N	Z	O
İ	M	N	İ	K	O	T	İ	S	M
S	L	K	O	R	N	B	A	İ	H

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

Gizli cümle; Cemal Süreya'nın bir sözü...

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

KELİMELE

ABAKAVİR

BAKTERİ

SİTOKİN

PNÖMONİ

APSE

KOLERA

MONOSPOT

VEBA

XFG

C5a

ORNİDAZOL

KUDUZ

KİNİN

GİZLİ CÜMLE

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



ASLI ÇELİKKOL	AKSARAY EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AYŞE BETÜL KELEŞ BURUL	ŞIRNAK SİLOPİ DEVLET HASTANESİ
ESRA BİNİCİ	ZONGULDAK KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI HASTANESİ
ESRA NUR SİZER	BATMAN İLUH DEVLET HASTANESİ
HATİCE ÖZDEMİR	AĞRI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAYDA BUDAK AKKAN	GİRESUN HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
İREM UNAT	GÜMÜŞHANE KELKİT DEVLET HASTANESİ
MUSTAFA AYÇEKEN	MARDİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
MUSTAFA YILMAZ	HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
ÖZLEM ERKOÇ GÜLERYÜZ	KIRŞEHİR HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
TUĞBA KÜÇÜKBAHAR TUNCEL	HAKKARİ YÜKSEKOVA DEVLET HASTANESİ
TUĞÇE EYÜPOĞLU	İSTANBUL TUZLA DEVLET HASTANESİ
YASEMİN UZUNÖNER	İĞDIR HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
ZEİNEP CHAVOUZ AMETOGLU	VAN HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
BÜŞRA BAYAR COŞKUN	TOKAT HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI
GÖZDE GÜLCAN ÜNAL	AĞRI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
HATİCE KÖLÜK ÖZEROL	MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ŞÜKRAN ÖZHAN	ERZURUM ŞEHİR HASTANESİ