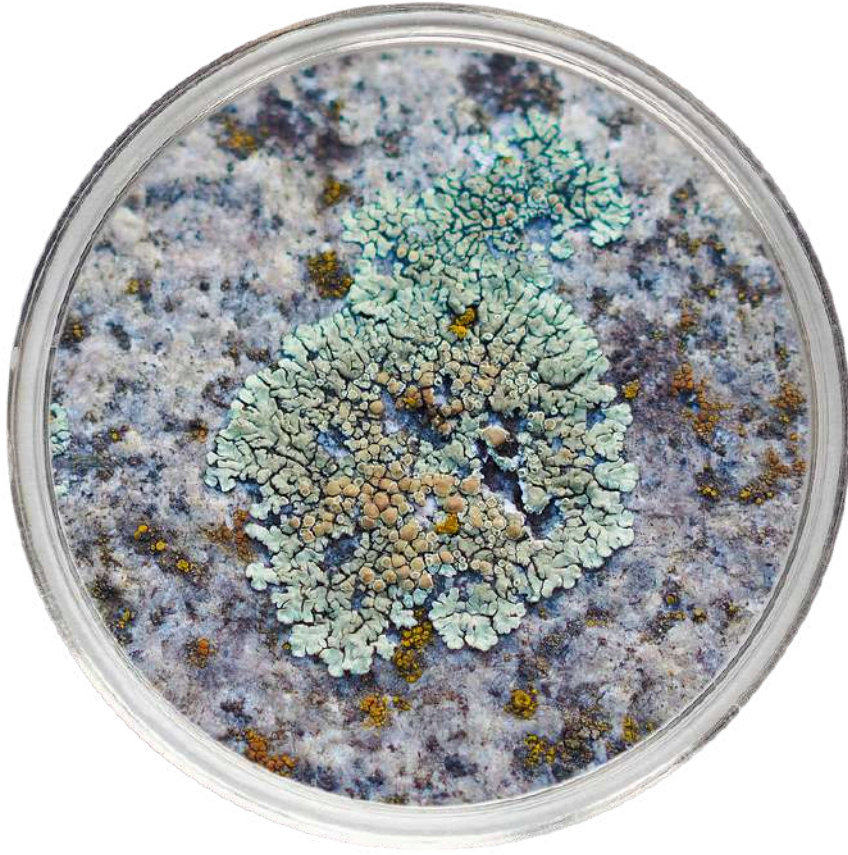




# KLİMUD

E-BÜLTEN  
Şubat 2025





***KLİMUD ADINA SAHİBİ***

***Dilek Yeşim Metin***

***YAYIN KURULU***

***Öğuz Alp Gürbüz***

***Hasan Cenk Mirza***

***Nida Özcan***

***Tutku Taşkınoğlu***





## İÇİNDEKİLER

Neler yaptık ?  
&  
Takviminize not alın  
Planlanan toplantılar  
&

Antibiyotik Duyarlılıklarının  
Saptanması ve İzlenmesi  
(ADSi) Çalışma Grubu  
&

Kollateral duyarlılık  
Antibiyotik Direnç Mekanizmaları Arasında Evrimsel Bir Değiş  
Tokuş Antimikrobiyal Dirence Karşı Bir Umut Olabilir mi?

Oğuz Alp GÜRBÜZ

&

Virüslerin Keşfi

Tutku TAŞKINOĞLU

&

Otizm spektrum bozukluğu olan ve sağlıklı çocukların bağırsak  
mikroflorası farklı mı?

Tutku TAŞKINOĞLU

&

MİKROBULMACA

Hasan Cenk MİRZA

&

ARAMIZA KATILANLAR

# Neler yaptık



## 2024 Aralık

## 2025 Ocak

Pazar Pzt Salı Çarş. Perş Cuma Cmt

Pazar	Pzt	Salı	Çarş.	Perş	Cuma	Cmt
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Pzt	Salı	Çarş.	Perş	Cuma	Cmt	
			1	2	3	
5	6	7	8	9	10	
11	12	13	14	15	16	17
19	20	21	22	23	24	
26	27	28	29	30		

**Temel Mikoloji Tanı Kursu**  
(çevrimiçi teorik ve yüz yüze  
laboratuvar uygulaması)  
6 -10 Ocak 2025

**Çevrimiçi Toplantı! H5N1 Salgın**  
**Kapımızda mı?**  
17 Ocak 2025

**6 Şubat: Depremin 2. Yıldönümü**  
**Toplantısı**

**HIV/AIDS Farkındalık Günü**  
**2 Aralık**

**Gündemdeki Parazit**  
**3 Aralık**

**Tıbbi Mikoloji Makale Saati**  
**5 Aralık**

**Laboratuvardan kliniğe: Güncel**  
**EUCAST standartları ışığında**  
**yorumlu antibiyotik duyarlılık**  
**testleri ve direnç mekanizmaları**  
**kursu**  
**6-7 Aralık**

**İleri düzey moleküler**  
**mikrobiyoloji kursu**  
**13-14 Aralık**

**Sepsis Tanısında Kan kültürü**  
**Kursu**  
**13-14 Aralık**

**Manisa Bölge Toplantısı**  
**18 Aralık**

**Ankara Bölge toplantısı**  
**20 Aralık**



# 2025

## Şubat

Pzt	Salı	Çarş.	Perş	Cuma	Cmt	Pz
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28		

Laboratuvar risk ve  
afet yönetimi eğitimi  
14 Şubat 2025

1. Tanısal İmmünoloji  
Sempozyumu  
27 Şubat-1 Mart 2025



HPV Farkındalık günü  
4 Mart 2025

Mathematical models of  
microbiome-mediated immune  
education: Mechanisms of  
peripheral tolerance,  
autoimmunity, and allergy



5 Mart 2025

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



Mikrobiyolojide  
Epigenetik  
Modifikasyonlar  
27 Mart 2025

Kan Kültürü Gösterge  
Yönetimi: Sorunlar ve  
Otomasyon Çözümleri  
10 Nisan



Tanısal Moleküler  
Mikrobiyoloji Kursu  
17-19 Nisan 2025

ADSi Ayın konuğu  
Strp. pneumonia  
24 Nisan 2025

## Mart

Pzt	Salı	Çarş.	Perş	Cuma	Cmt	Pz
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

## Nisan

Pzt	Salı	Çarş.	Perş	Cuma	Cmt	Pz
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				



**KLİMUD**  
**1. TANISAL İMMÜNOLOJİ SEMPOZYUMU**

27 Şubat- 1 Mart 2025  
Demora Hotel, ANKARA  
<http://www.klimudimmunoloji2025>

**İMMUNOLOJİ'yi uzmanları ile konuşmak için Şubat 2025'de Ankara'dayız sizi ve bildirimlerinizi de BEKLİYORUZ**



**KONGRE**  
**Bu yıl KASIMDA**  
**NOT ALIN**



**8. ULUSAL KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ**

19-23 Kasım 2025  
Royal Seginus Hotel  
Antalya

Organizasyon Sekreteryası  
D. Evişli Tarihçi Organizasyon  
Gözlüce Mahallesi Çınalan Caddesi No:20/3 Çankaya - Ankara  
+90 312 438 10 88 | @gokovansinir | www.davert.com.tr

[www.klimud2025.org](http://www.klimud2025.org)

# Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi(ADSi) Çalışma Grubu



Değerli mikrobiyoloji camiası üyeleri, bu sayımızda sizlere ADSİ çalışma grubunu tanıtacağız.

ADSi Çalışma Grubu, ülkemizde antimikrobiyal direncin etkin izlenmesi, doğru tanı yöntemlerinin uygulanması ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin standardizasyonu amacıyla 2009 yılında Prof. Dr. Zeynep Gülay, Prof. Dr. Güner Söyletir, Prof. Dr. Deniz Gür, Prof. Dr. Z. Çiğdem Kayacan tarafından kurulmuştur. Aktif 118 üye ile KLİMUD'un en çok üye sayısına sahip çalışma grubu olarak dikkat çeken ADSİ, geniş ağıyla ve ortak akılla çözümler üretmeyi hedeflemektedir.

Kurulduğu tarihten günümüze kadar görev alan yürütme kurulu üyelerimiz;

Kurucu Yürütme Kurulu: Prof. Dr. Zeynep Gülay, Prof. Dr. Güner Söyletir, Prof. Dr. Deniz Gür, Prof. Dr. Z. Çiğdem Kayacan

2015-2019 Yürütme Kurulu: Prof. Dr. Zeynep Gülay, Prof. Dr. Güner Söyletir, Prof. Dr. Deniz Gür, Prof. Dr. Z. Çiğdem Kayacan, Prof. Dr. Nilay Çöplü, Prof. Dr. Pınar Çıragil

2019-2021 Yürütme Kurulu: Prof. Dr. Güner Söyletir (Başkan) Prof. Dr. Nisel Yılmaz (Sekreter) Uzm. Dr. Yeşim Beşli, Doç. Dr. Osman Sezer Cirit, Prof. Dr. Zeynep Gülay

2021-2023 Yürütme Kurulu: Prof. Dr. Nisel Yılmaz (Başkan), Uzm. Dr. Yeşim Beşli (Sekreter), Prof. Dr. Şöhret Aydemir, Prof. Dr. Pınar Sağıroğlu, Doç. Dr. Reyhan Yiş, Doç. Dr. Osman Sezer Cirit

2023-2025 Yürütme Kurulu: Prof. Dr. Gülçin Bayramoğlu (Başkan), Prof. Dr. Elif Aktaş (Sekreter), Uzm. Dr. Abdurrahman Gülmez, Uzm. Dr. Pervin Özlem Balcı, Doç. Dr. Reyhan Yiş

Grubumuz hem laboratuvar düzeyinde kaliteyi artırmayı hem de enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik kullanımında bilinçli kararlar alınmasını hedeflemektedir. Grubumuz aynı zamanda antibiyotik direncine yönelik saha verilerinin toplanması, değerlendirilmesi ve paylaşılması konusunda rehberlik ederek; ulusal ve uluslararası direnç eğilimlerinin saptanmasına katkı sağlamak amacıyla çalışmaktadır. Grubun faaliyetleri, antimikrobiyal direncin önlenmesine ve enfeksiyon hastalıklarının yönetimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.



## Temel Faaliyet Alanlarımız:

**Antibiyotik Duyarlılık Testleri:** Çalışma grubumuz doğru, güvenilir ve uluslararası standartlara uygun test protokollerinin oluşturulmasını ve uygulanmasının sağlanmasını amaçlamaktadır. Bu kapsamda özellikle Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu ile birlikte çeşitli kurslar ve toplantılar düzenlenmektedir. Hazırlanan dökümanlar ve bilgi notları TMC ve KLİMUD web sitemiz aracılığı ile de paylaşılmaktadır.

**Ulusal Direnç Sürveyansı ve Bilimsel Faaliyetler;** Türkiye genelindeki mikrobiyolojik verilerin derlenmesi, analiz edilmesi ve direnç eğilimlerinin izlenmesi çalışma grubumuzun amaçlarından biridir. Çalışma grubumuz tarafından 2015 yılında 18 merkezin katılımı ile “İdrar Örneklerinden İzole Edilen E.coli ve Enterokok kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının İzlenmesi” araştırması Prof. Dr. Pınar Çıragil, Prof. Dr. Zeynep Gülay, Prof. Dr. Güner Söyletir tarafından yürütülmüş, üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik olarak hangi antibiyotiklerin kullanılabileceği gösterilmiştir. Prof. Dr. Murat Telli, Prof. Dr. Deniz Gür ve ADSİ üyeleri ile Ege Bölgesinde Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenemazlar araştırılarak (2015-2016), sonuçlar 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri’nde (AKG) sunulmuştur. Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız, Dr. Ayşe Nur Sarı, Prof. Dr. Zeynep Gülay ve ADSİ üyelerinin katılımıyla “Ülkemizde Enterobacteriaceae Üyelerinde Plazmid Kökenli Kinolon Direnç Genlerinin Saptanması” isimli çalışma yürütülmüş (2015-2016) ve 12. AKG’de sunulmuştur.

“Türkiye’de COVID-19 Pandemi Döneminde Antimikrobiyal Direnç Değişimi” araştırması Prof. Dr. Nisel Yılmaz, Prof. Dr. Güner Söyletir, Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez ve ADSİ üyeleri tarafından yürütülmüş, 2023 yılında Mikrobiyoloji Bülteni’nde yayınlanmıştır.

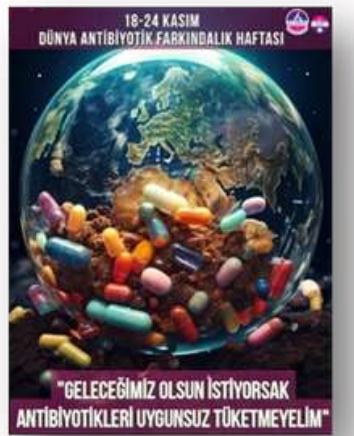
Bu faaliyet döneminde de çalışma grubumuz tarafından çok merkezli araştırmalar planlanmaktadır. Bu araştırmalar arasında Prof. Dr. Elif AKTAŞ sorumluluğunda, “Pseudomonas aeruginosa izolatlarında antimikrobiyallere direnç ve karbapenemaz ile ilişkili genlerin tespiti” ve Prof. Dr. Nilay ÇÖPLÜ sorumluluğunda “Grup B streptokokların antibiyotik duyarlılık sürveyansı” yer almaktadır.

**Bilimsel ve Eğitsel İş Birlikleri:** Çalışma grubumuz diğer çalışma grupları ve dernekler ile birlikte bilimsel ve eğitsel iş birliği oluşturmaktadır. Bu kapsamda 2024 yılında Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC), Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK) ile 2024 yılında ortak faaliyetler düzenlemiştir ve 2025 yılında bu iş birliklerini güçlendirmeyi hedeflemektedir.

## Eğitim ve Rehberlik:

ADSİ çalışma grubu katkılarıyla hazırlanan “Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi” 2019 yılında yayınlanmıştır.

Çalışma grubumuz tarafından bu faaliyet döneminde;  
· Dünya antibiyotik farkındalık haftası kapsamında günün sözü, afişler ve bilgi notları paylaşılmıştır.





Faaliyet dönemindeki Çevrimiçi Makale Saatleri:

1. "Karbapenemaz Üreten Morganella Türlerinin Yayılımı" konulu makale saati 13 Mayıs 2024 tarihinde yapılmıştır.

2. " OXA-48 Benzeri Karbapenemazlar " konulu makale saati 11 Haziran 2024 tarihinde yapılmıştır.

3. "Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae'ye karşı seftazidim-avibaktamın kolistin, gentamisin, amikasin ve fosfomisin ile kombinasyonunun sinerjistik antibakteriyel etkinliği" ve "Antibiyoqramların değişkenliği: Bir hastadan alından izolatlarda antimikrobiyal duyarlılık paternindeki değişiklikler ne sıklıkla meydana gelir" konulu makalelerin yer aldığı makale saati 20 Kasım 2024 tarihinde yapılmıştır.



### Kurslar

Çalışma grubumuz bu faaliyet döneminde çeşitli kurs ve eğitsel faaliyetler düzenlemiş olup bunlar arasında;

· TMC Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu ile ortak olarak "LABORATUVARDAN KLİNİĞE: Güncel EUCAST Standartları Işığında Yorumlu Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Direnç Mekanizmaları Kursu" çeşitli illerde düzenlenmiştir;

o 1-2 Mart 2024 tarihlerinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (İzmir)

o 31 Mayıs- 1 Haziran 2024 tarihlerinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (Antalya)

o 18-19 Ekim 2024 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (Ankara)



o 6-7 Aralık 2024 tarihlerinde Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (İstanbul) gerçekleştirilmiştir.

o KLİMUD Antimikrobiyal Yönetim ve Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Kontrolü (AYSEK) Çalışma Grubu ile ortak olarak "Antimikrobiyal Yönetimde Tanı ve Duyarlılık Testleri" kursu 27-28 Eylül tarihlerinde Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir.

### Bölge Toplantıları

o "Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Kümülatif Antibiyogram Rehberimizi Birlikte Kullanalım" bölge Toplantısı 19 Nisan 2024 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (Edirne) gerçekleştirilmiştir.

o "ESKAPE Patojenlerde Antimikrobiyal Direnç, Epidemiyoloji, Klinik Etki ve Tedavi" KLİMUD Bölge Toplantısı 20 Aralık 2024 tarihinde SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (Ankara) gerçekleştirilmiştir.



ADSİ Çalışma Grubu, antimikrobiyal testlerin standartizasyonu, doğru antimikrobiyal kullanımı ve antimikrobiyal dirençle mücadelede etkili yöntemlerin benimsenmesine öncülük etmeyi hedeflemektedir. Çalışma grubumuzun temsil yeteneğini ve motivasyonunu daha da üst seviyelere taşıyabilmek için geri bildirimleriniz bizim için son derece önemlidir. Grubumuzun bir parçası olarak siz de bu önemli mücadeleye katkı sağlayabilir, bilimsel gelişime destek olabilirsiniz.

**Antimikrobiyal dirençle mücadelede  
doğru adımlar, güçlü bir gelecek!**

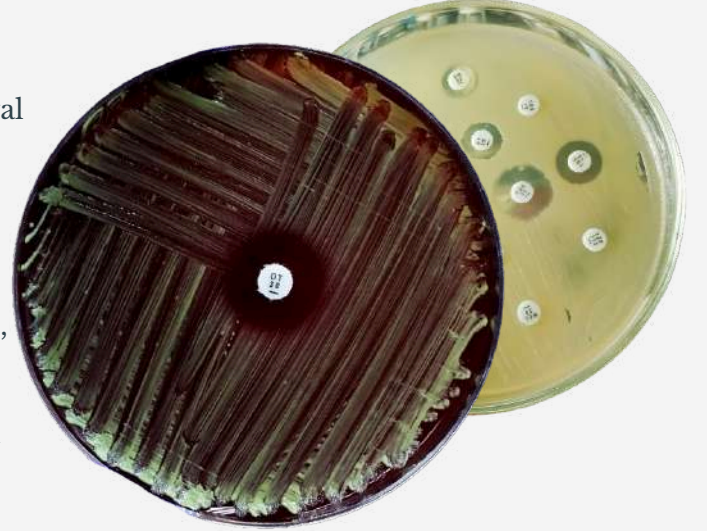
## KOLLATERAL DUYARLILIK:

# Antibiyotik Direnç Mekanizmaları Arasında Evrimsel Bir Değiş Tokuş Antimikrobiyal Dirence Karşı Bir Umut Olabilir mi?

OĞUZ ALP GÜRBÜZ

Modern tıbbın temel taşlarından biri olan antibiyotikler, 20. yüzyılın başlarında keşfedilmelerinden bu yana her gün milyonlarca insanın hayatını kurtarmaya devam etmektedir. Antibiyotiklere karşı bakteriyel direncin ortaya çıkışı ve yayılması, hem sağlık sektöründe hem de hayvancılıkta ciddi bir sorundur. 2019 yılında dünya çapında 1,27 milyon kişi antimikrobiyal direnç nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Antibiyotik direnci, antibiyotiklerin klinik kullanımından çok daha öncesine dayanan eski bir fenomendir. Bununla birlikte, klinik ve tarımsal uygulamalardaki uzun süreli kullanımın oluşturduğu sürekli seçim baskısı, direnç sağlayan mutasyonların ve taşınabilir genetik materyalin yayılmasını hızlandırmıştır.

Antibiyotik direnç testleri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından tanımlanan ve uzun süredir geçerli olan küresel standartlara dayanmaktadır. Bu standartlar, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle minimum inhibe edici konsantrasyon ölçümleri ve agar plakalarında disk difüzyon ve gradiyent testlerine dayanır. Aynı şekilde, antibiyotiklerin etkileşimlerini belirlemenin klasik yaklaşımı, dama tahtası yönteminde (checkerboard assays) iki farklı antibiyotiğin farklı konsantrasyonları altında mikroorganizmaların üremesinin ne derece engellendiğini ölçmeye dayanır.



Ancak, üreme inhibisyonuna dayalı bu ölçüm yöntemlerinin hiçbiri, antibiyotik etkinliğini bakteri hücre ölümüne göre değerlendirmez ve bu nedenle iki önemli sınırlamaya sahiptir.

1-Bu yöntemler, antibiyotiklerin bakterisidal etkilerinden kaçma yeteneği yüksek olan, yavaş büyüyen veya hiç büyümeyen bakteri hücrelerinden oluşan küçük bir alt popülasyonu temsil eden uyuyan ve dirençli patojenleri gözden kaçırabilir.

2- Bakteriyel popülasyonların mevcut genetik yapılarının aracılık ettiği enerji tükenmesi veya stres yollarının aktive edilmesi gibi tolerans mekanizmaları sonucunda antimikrobiyal öldürme hızlarının azalması, geleneksel testlerle saptanamamaktadır.

Antimikrobiyallere uzun süreli maruziyet sonrası bakteriyel hayatta kalmayı ölçmek doğası gereği zordur, çünkü düşük yoğunluklardaki hayatta kalan hücrelerin sayısının belirlenmesini gerektirir. Ayrıca, geleneksel agar plak tekniklerinin kullanımı, test edilebilecek koşulların sayısını sınırlamaktadır.

Yeni antibiyotiklerin sınırlı olması, araştırmacıları mevcut antibiyotiklerin kombinasyon tedavilerinde yeniden değerlendirilmesine yönlendirmiştir. Bazı antibiyotik kombinasyonları enfeksiyonlarla mücadelede halihazırda etkili bir şekilde uygulanmakta ve kombinasyon tedavisi artık belirli bakteriyel enfeksiyonlar için standart haline gelmiştir.

Antibiyotik kombinasyonlarının terapötik uygulaması genellikle aşağıdaki üç nedenden dolayı tercih edilir:

- i) aktivite spektrumunu genişletmek
- ii) tedavi etkinliğini artırmak veya
- iii) direncin ortaya çıkmasını önlemek veya geciktirmek

İki veya daha fazla antibiyotiğin kombinasyonu, fizyolojik ve evrimsel ilaç etkileşimlerine neden olarak farklı, karmaşık etkileşimler üretir ve bu da patojenin ortadan kaldırılması ve direnç evrimi arasındaki dengeyi etkiler. Bu adaptif süreç, bir fenotipin oluşmasında çoklu direnç mutasyonlarının etkileşimleri (epistasis) ve tek bir mutasyonun çoklu fenotipler üzerindeki etkisi (pleiotropi) ile oluşur.

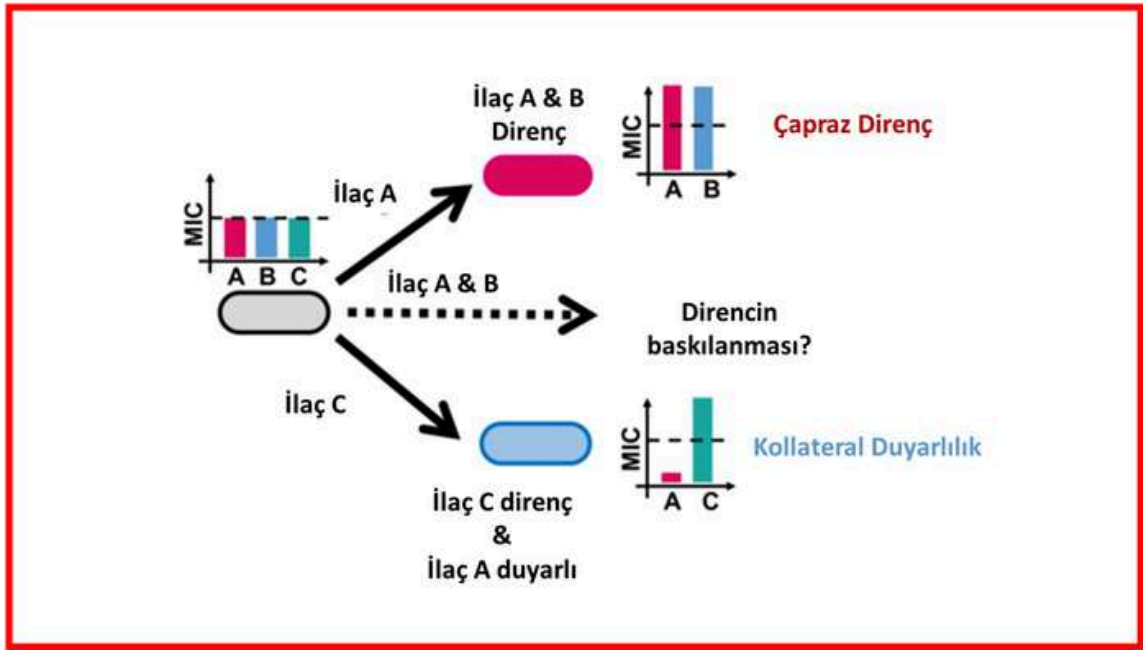
#### Çapraz direnç ve Kollateral Duyarlılık: (Collateral Sensitivity-CS)

Farklı antibiyotik direnç mutasyonları patojenlerin çoklu antibiyotiklere karşı direncini artırabilir. Bu durum çapraz direnç olarak adlandırılır. Ancak, belirli antibiyotik direnç mutasyonları aynı zamanda farklı yapısal sınıflardan diğer antibiyotiklere karşı duyarlılığı da artırabilir. Bu duruma da kollateral duyarlılık adı verilir.

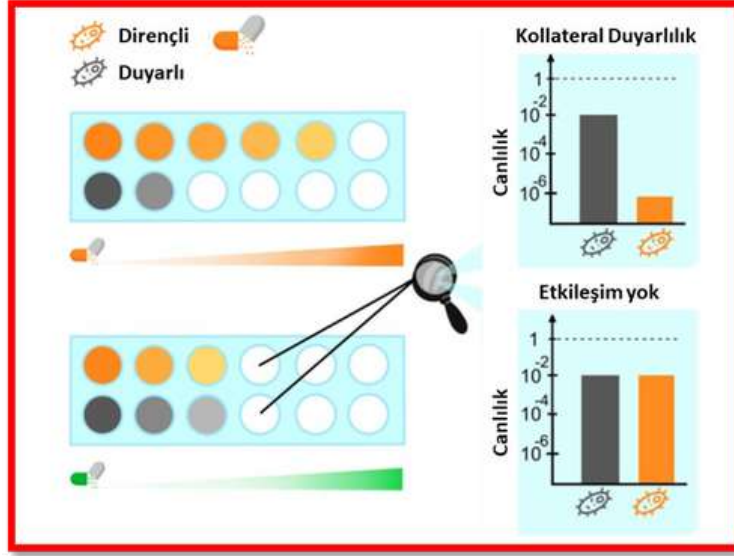
Çapraz direnç, bir ilaca (A) karşı direnç geliştiren bakterilerin eş zamanlı olarak başka bir ilaca (B) karşı direnç kazandığı fenomeni ifade eder.

Öte yandan, kollateral duyarlılık, bir ilaca (C) karşı direnç geliştiren bakterilerin başka bir ilaca (A) karşı artan bir duyarlılık göstermesi durumunda gözlemlenir.

Kollateral duyarlılık oluşturulduğunda, hem A ilacına hem de C ilacına karşı eş zamanlı direnç gelişmesinin daha zor olduğu öngörülür. Bu beklenti, bu ilaçların kombinasyonlarının potansiyel olarak bakteriyel direnç gelişimini engelleyebileceğini düşündürmektedir.



Kollateral duyarlılık olarak bilinen evrimsel takasta, belirli bir antibiyotiğe karşı direnç mekanizması diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılıkla aracılık edilebilir. Kollateral duyarlılık, antimikrobiyal ajanlara karşı ters çapraz direnci ifade eder ve direnç genlerindeki mutasyon ve/veya edinim nedeniyle direnç evriminin tipik bir pleyotropik sonucudur. Kollateral duyarlılık, sıklıkla farklı mikrobiyal inhibe edici mekanizmalara sahip iki ajan arasında ortaya çıkar. Örneğin,  $\beta$ -laktam ajanların antibakteriyel aktivitesi aminoglikozit dirençli *Escherichia coli*'de sıklıkla artar.



Kollateral duyarlılık: Dirençli patojenlerle mücadelede umut vadeden bir yaklaşım mı?

Kollateral duyarlılık sıklıkla bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençleri nedeniyle evrimsel bir uzlaşma yoluyla ortaya çıkar.

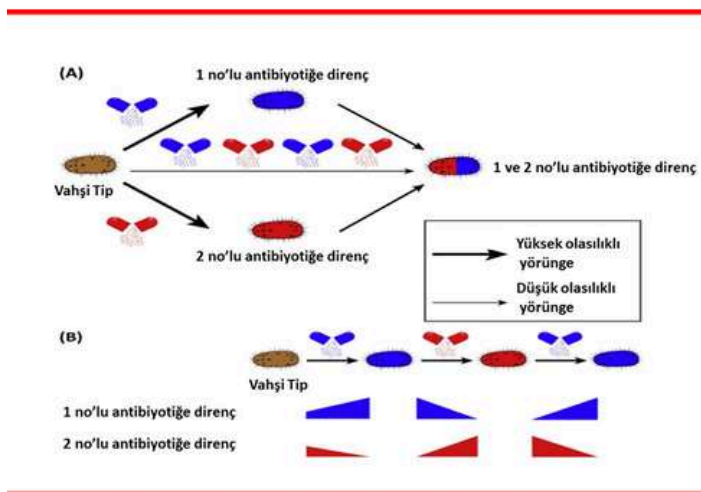
Dirençli patojenler, bir ilacı bakterilerin ona karşı kollateral duyarlılık gösterdiği başka bir antimikrobiyal ajana değiştirilerek etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Kollateral duyarlılık gösteren antimikrobiyal ajanlar arasında döngüler içeren ardışık çoklu antibiyotik tedavisi, direncin ortaya çıkmasını önemli ölçüde azaltabilir. Gelişen dirençli bir suş, kollateral duyarlılık nedeniyle etkili olan ajanların değiştirilmesiyle silinir. Bu prosedür, bakterilerde ilaç duyarlılığını korumak için çoklu ilacın seri uygulamasında ardışık olarak tekrarlanabilir. Bu tür seri antibiyotik uygulamasının olası bir uygulaması, bazı in vitro çalışmalarda bazı enfeksiyöz patojenlere karşı tanımlanmıştır.

Laboratuvar çalışmaları, çeşitli bakteriyel türlerde, örneğin *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*, kollateral duyarlılık potansiyelini göstermiştir. Örneğin, siprofloksasine karşı direnç, aminoglikozidlere duyarlılığı artırmıştır. Benzer şekilde, karbapenem dirençli patojenler üzerine yapılan çalışmalar, belirli koşullar altında polimiksinlere ve fosfomisine karşı duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir.

Kollateral duyarlılık ilk olarak 1950'lerde, kloramfenikol direnci edindikten sonra bir *Escherichia coli* suşunda polimiksin B'ye karşı artan duyarlılık gözlemleyen Bryson ve Szybalski tarafından tanımlanmış ve giderek araştırmacılar arasında önemli bir ilgi konusu haline gelmiştir.

Birçok çalışmada, rasyonel tedaviler tasarlamak ve direncin tekrar ortaya çıkmasını sınırlamak amacıyla *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Burkholderia multivorans*, *Klebsiella pneumoniae* gibi çeşitli patojenlerde kollateral duyarlılık araştırılmıştır.

### Dirençle mücadelede kollateral duyarlılığın uygulanması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



A) Bir kollateral duyarlı antibiyotik çiftinin eş zamanlı uygulanması veya hızlı döngüsü, mevcut mutasyonel yörüngeler kümesini kısıtlayarak direnç evrimini yavaşlatır.

(B) Karşılıklı kollateral duyarlılık gösteren iki antibiyotik (1,2), dönüşümlü bir şekilde uygulanır. Antibiyotik 1 ile uzun süreli tedavi, 1'e (mavi) karşı artan bir dirence ve 2'ye karşı artan bir duyarlılığa sahip varyantları seçer. Antibiyotik tedavisinde 2. ilaca geçmek, bu varyantları ortadan kaldırır ve 1. ilaca (kırmızı) karşı duyarlılığı artıran mutasyonları seçilmesini, böylece 1. ilacın yeniden kullanılmasını sağlar.

## Kollateral Duyarlılık Saptanmasındaki Zorluklar ve Gelecekteki Kullanımı

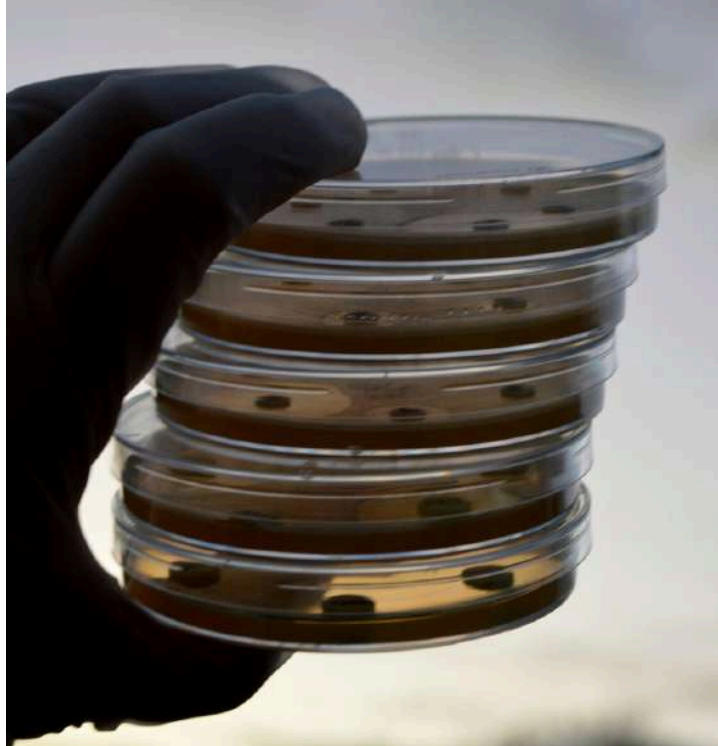
Kollateral Duyarlılık umut verici olmakla birlikte zorluklar da içermektedir. Bunlar;

- Patojenlerdeki heterojenlik: Bakteriyel suşlar arasında direnç mekanizmalarındaki değişkenlik, evrensel ilaç çiftlerinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır.
- Uygunluk Maliyetleri: Bazı direnç mutasyonları, kollateral duyarlılık seçilim avantajını azaltan minimal uygunluk maliyetleri taşır.
- Klinik Uygulama: Laboratuvar bulguları ile klinik uygulama arasındaki boşluğu kapatmak, titiz deneyler ve sağlam tanı araçları gerektirir.

Bu zorlukların üstesinden gelmek için, gelecekteki araştırmalar aşağıdaki konulara odaklanmalıdır:

1. Kollateral duyarlılık ağlarını belirlemek için yüksek verimli tarama yöntemlerinin geliştirilmesi
2. Direnç evrimini tahmin etmek ve tedavi rejimlerini optimize etmek için yapay zeka ve makine öğrenimi modellerinin entegrasyonu
3. Tedavilerin gerçek zamanlı adaptasyonunu sağlamak için hızlı tanı teknolojilerinin geliştirilmesi

Kollateral duyarlılık çalışmaları, antibiyotik direnciyle mücadelede umut vadeden bir stratejidir. Bakteriyel adaptasyonun doğasından yararlanarak, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini artırmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için bir yol sunar. Ancak, bu kavramı uygulanabilir tedavilere dönüştürmek için mikrobiyoloji, farmakoloji ve klinik tıp alanlarını bir araya getiren disiplinler arası iş birliği gerekmektedir.



### Kaynaklar:

1. Drug combinations targeting antibiotic resistance. Bence Bognar, Reka Spohn, Viktoria Lazar. npj Antimicrobials and Resistance volume 2, Article number: 29 (2024).
2. Collateral sensitivity: An evolutionary trade-off between antibiotic resistance mechanisms, attractive for dealing with drug resistance crisis. Mina Yekani, Robab Azargun, Simin Sharifi et al. Health Sci. Rep. 2023;6:e1418.
3. Collateral sensitivity of antibiotic-resistant microbes. Csaba Pal, Balazs Papp, Viktoria Lazar. Trends Microbiol. 2015 July ; 23(7): 401–407
4. Navigating collateral sensitivity: insights into the mechanisms and applications of antibiotic resistance trade-offs. Hafij Al Mahmud , Catherine A. Wakeman. Front. Microbiol. 15:1478789.
5. Systematic mapping of antibiotic cross-resistance and collateral sensitivity with chemical genetics. Nazgul Sakenova, Elisabetta Cacace, Askarbek Orakov et al. Nature Microbiology Volume 10, January 2025, 202–216.

# VİRÜSLERİN KEŞFİ

hatalar, buluşlar, tartışmalar...



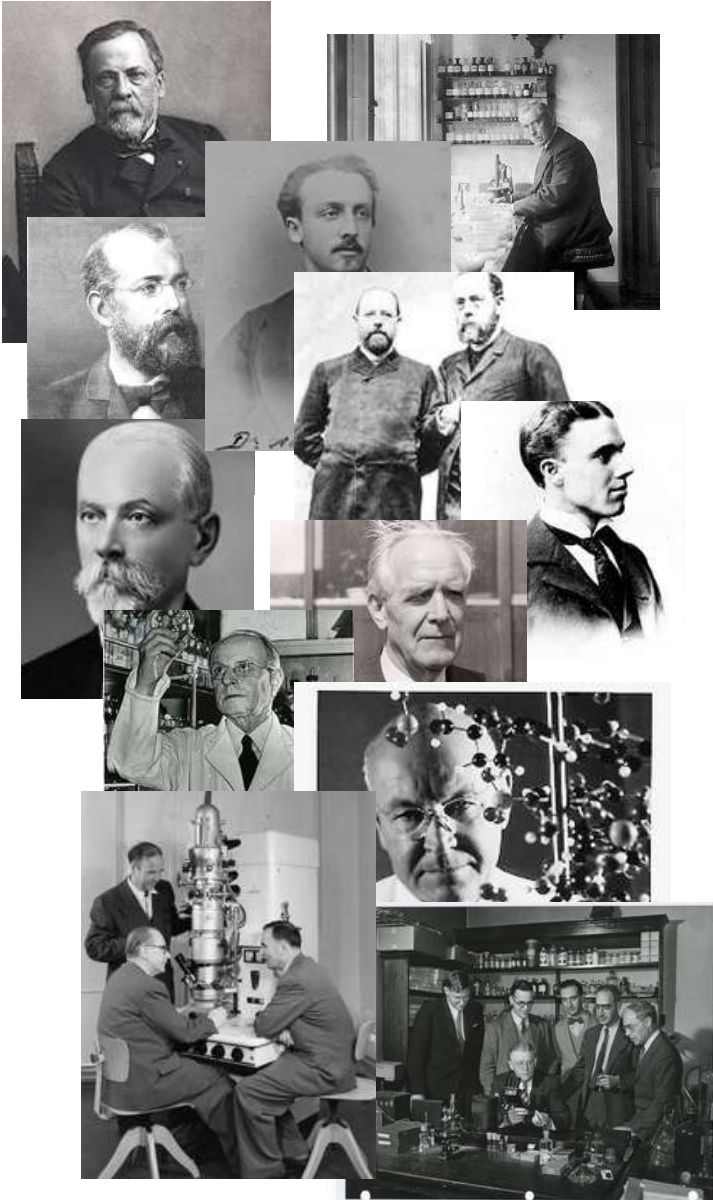
Tutku Taşkınoğlu

20. yüzyılın sonlarına kadar, Fransız mikrobiyolog Louis Pasteur ve Alman mikrobiyolog Robert Koch tarafından öne sürülen mikrop teorisi, en yaygın kabul gören hastalık teorisiydi. Bu teorinin etkisiyle, Alman tarım kimyacı Adolf Mayer, 1886'da tütün mozaik hastalığının (TMD) bulaşıcı olduğunu keşfetti. Ama, o zamanlar kullanılan optik mikroskopların çözünürlüğü düşüktü ve TMD'nin etken maddesinin submikroskopik bir partikül; yani filtrelenebilir bir patojen olduğunu anlaması mümkün değildi.

Birkaç yıl sonra 1892'de, Rus bitki fizyoloğu Dmitri Ivanovsky, TMD'nin etken maddesinin bakteriyel bir filtreden geçebildiğini keşfetmişti ama henüz genç bir öğrenci olan Ivanovsky'nin bu maddenin bir bakteri veya bir bakteriden türetildiğine dair bir fikri yoktu. Bu filtrelenebilir maddeyi, yeni bir patojen türü olarak tanıyamamış ve peşine düşmemişti. Çünkü o dönemdeki kaniya göre; tüm bulaşıcı hastalıklar bakterilerden veya bakterilerin salgıladığı toksinlerden kaynaklanıyordu. Tıpkı 1897'de el, ağız ve ayak hastalığının etkenini keşfeden Alman mikrobiyologlar (Friedrich Loeffler ve Paul Frosch) gibi. el, ağız ve ayak hastalığının etkeni bakteriyel filtreden geçebilen yeni bir patojendi. Ama Koch'un dediği gibi 'bir bakteri, bir hastalık' ise bu da bir tür 'en küçük organizma' olarak tanımlanmalıydı. Yani, o bir bakteriydi, sadece çok daha küçüktü.

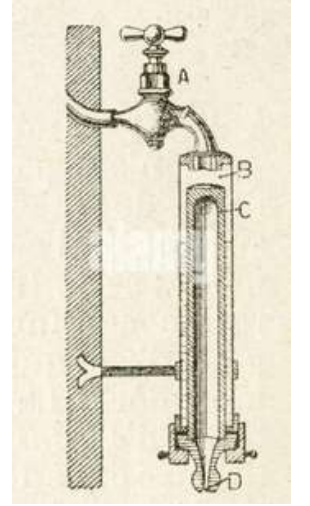
Oysa Sadece 1 yıl sonra 1898'de Hollandalı bakteriyolog Martinus Beijerinck daha cesurdu. O dönemde mevcut olan en gelişmiş Chamberland filtresini kullanarak TMD'li tütün yapraklarından elde edilen sıvıyı filtreledi. Filtrat, bulaşıcıydı ve agar jeline nüfuz edebiliyordu. Bu bulgulara dayanarak, TMD'nin etkenin bakterilerden tamamen farklı, 'bulaşıcı canlı sıvı' (contagium vivum fluidum) adını verdiği yeni bir patojen olduğunu ileri sürdü.

Beijerinck, filtrelenebilir bu patojene kısaca 'virüs' diyordu. 'Virüs' terimi Latince'den gelir ve gerçek anlamı 'yapışkan sıvı, toksin'dir. Geç orta çağ İngilizcesinde ise 'virüs', 'yılan zehri' anlamına gelir. Bunu göz önünde bulundurarak, Beijerinck'in filtrelenebilir patojenlere atıfta bulunmak için 'virüs' terimini benimsemiş olması mümkündür.





Ama diğer araştırmacıların, 'bulaşıcı canlı sıvı' (contagium vivum fluidum) fikrini kabul etmesi zordu. Çünkü parçacıklardan oluşmayan sıvının tek hücreli bakterilerle aynı şekilde çoğalabilmesi düşünülemezdi. Bu nedenle İvanovski araştırmalara geri döndü ve 1903 yılında, bu yeni patojenin, parçacıklardan oluştuğunu çeşitli deneylerle gösterdi; ama bunları optik mikroskop altında göremiyor ve in vitro yetiştiremiyordu.



20. yüzyılın başlarında, TMD üzerinde birçok araştırma yapıldı. O dönemde, temel araştırma soruları TMD'nin parçacıklardan oluşup oluşmadığı ve oluşuyorsa bir mikroorganizma olup olmadığıydı. 1902'de, Amerika Birleşik Devletleri'nde bitki endüstrisi uzmanı Albert F Woods, TMD'nin yapraklardaki oksidaz aktivitesinin artmasından kaynaklandığını öne sürdü. Harry A. Allard ise Woods'un varsayımından çok emin değildi. I. Dünya Savaşı tüm hızıyla devam ederken Allard (1916), Chamberland filtresi elde edemiyordu. Bu sırada toprak nemini izleyen bir cihaz icat etmişti. Bu mikalardan oluşana gözenekli bir kaptı. Allard bunu Chamberland filtresinin yerine kullandı ve TMD'li yapraklardan çıkarılan sıvının oldukça aktif oksidaz içerdiğini buldu. Ama, süzdüğü sıvı bulaşıcı değildi, gözenekli kap TMD patojenini filtreliyor, mikalar tarafından emilebiliyordu. Allard ayrıca, patojenin çökelme sürecinde kullandığı %45-%50 etanol ile muamelenin de bulaşıcılığı bozmadığını da keşfetti.

Allard'ın araştırması, Amerikalı bitki fizyoloğu Benjamin M Duggar'ın dikkatini çekti. Duggar, birkaç karşılaştırılmalı TMV deneyi tasarladı ve bunlara dayanarak, canlı hücrelerde kendi kendini çoğaltabilen alt mikroskopik parçacıklara atfettiği 'virüs' kavramını geliştirdi. Ayrıca, TMD patojeninin (TMV) boyutu bir eritrosit kadardı. Sonunda, virüsün kesin doğası bilinmemekle birlikte, bir tür alt mikroskopik parçacık olduğu kabul gördü.

1935 yılında, biyokimyacı Wendell Meredith Stanley, Amerika'da mevcut en gelişmiş enzimatik kristalleştirme tekniklerinin yardımıyla TMV kristallerini elde etti. Virüsün bir tür protein olduğunu ve göreceli moleküler kütlesinin birkaç milyon olduğunu iddia etti. Ama kimyasal bir madde olarak protein de kendini çoğaltma yeteneğine sahipse, canlılar ile cansızlar arasındaki sınır neydi? Yaşam neydi?

Stanley'in araştırması, İngiliz bitki patoloğları Frederick Charles Bawden ve Norman Wingate Pirie'nin eleştirileri de dahil olmak üzere birçok eleştirinin hedefi oldu. Stanley'in sonuçlarına tartışılmaz ampirik gerçeyle karşı çıktılar. 1936'da yürüttükleri deneyler, TMV'nin büyük miktarda proteinin yanı sıra az miktarda RNA da içerdiğini gösterdi. Bu küçük miktardaki RNA'nın TMV'nin genetik materyali olduğunu fark etmemişlerdi; ama TMV'nin protein-RNA kompleksinin anizotropisine dayanarak TMV'nin çubuk şeklinde bir parçacık olduğu sonucuna vardılar.

Elektron mikroskopları 1939'da kullanılabilir hale geldiğinde TMV üzerindeki daha önceki çalışmalar artık güncelliğini yitirmişti. 1939'da, Helmut Ruska'nın yardımıyla, Alman biyokimyacı Gustav Adolf Kausche, elektron mikroskobu altında TMV'nin ilk incelemesini yaptı ve bunun çubuk şeklinde bir parçacık olduğunu doğruladılar ama TMV'nin boyutunu doğru bir şekilde tanımlamayı başaramadılar. Sonunda TMD patojeni gerçeğe bir TMV olmuştu.



1898'de TMV'nin filtrelenebilir bir patojen olarak tanımlandığı filtrasyon deneylerinden, 1939'da elektron mikroskobuyla TMV'nin çubuk şeklinde bir parçacık olduğu belirlenmesine kadar 40 yıl geçti. Bu süre zarfında sayısız bilim insanı virüsün anlaşılmasına katkıda bulundu. Çeşitli ülkelerden ve disiplinlerden bilim insanlarını içeren bu kalıcı ve düşünceli kolektif öğrenme süreci olmasaydı, araştırmacıların en gelişmiş optik mikroskop altında bile gözlemlenemeyen virüsü bu kadar kısa bir sürede keşfetmeleri neredeyse düşünülemezdi.

Birçok TMV araştırmacısı geçerli ve değerli sonuçlar bildirmiş, ancak bazı metodolojilerde ve sonuçlarda eksiklikler olmuştu. Hiçbir metodoloji veya raporun yanılmaz olmadığı ve hiçbir bilim insanının görüşünün tamamen tartışılmaz olmadığı genel kanısı göz önüne alındığında, bu oldukça anlaşılabilir bir durumdur. Bilim camiası TMV araştırmacılarının metodolojileri ve raporları hakkında hiçbir şüphe duymasaydı veya daha da kötüsü, toplum bu araştırmacıları bilimsel tanrılar olarak putlaştırsaydı, virüs hakkındaki anlayışımızın çok gecikecek ve mikrobiyoloji disiplininin gelişimi ciddi şekilde engellenecekti.

Çoğu tarihsel bilimsel ilerleme bir şekilde kusurluysa ve her bilim insanı araştırma sonuçlarını yorumlarken potansiyel olarak hata yapmaya meyilliyse, o zaman bilimsel bilgi ve veri açısından nasıl bir bakış açısı benimsemeliyiz? Dahası, ağdaş bilim insanları, tarihsel meslektaşları gibi, bilimsel anlayıştaki sapmalara karşı hassas mı olacaklar? Cevap evet ise, en son bilimsel keşifleri ve bu keşiflerden etkilenen kamu politikalarını değerlendirirken dikkatli olamayacağımız anlamına mı geliyor?

Tarih bize, herhangi bir bilimsel teoriye sorgusuz güvenmenin ve bilimsel otoriteye yarı-dinsel tapınmanın, bilinmeyenin derinlemesine araştırılmasına, bilimsel gerçeklerin keşfedilmesine veya řu anda karşı karşıya olduğumuz birçok pratik bilmecenin etkili bir şekilde üzülmesine yardımcı olmadığını öğretiyor. Mantıklı sorgulama dünyasında gerçeklerin yanı sıra kr kabul dünyasında yanılğılar da sürüyor. Bilimsel anlayıştaki sapmaların yalnızca sorgulamayı teşvik ederek ve eleştirileri benimseyerek kalibre edilebileceği ve bilimsel ve teknolojik yeniliklerin artırılabilceği inancıyla hareket etmek gerekiyor.

Tarih boyunca gerçekleşen birçok önemli bilimsel keşif, tanrısal bilim Spermenleri tarafından göz açıp kapayınca kadar yapılmamıştır; tüm keşifler, bilim insanlarının dalgalar halinde yaptığı yıllarca süren ısrarlı çabalar sayesinde mümkün olmuştur. Bilim Spermenleri için çizilmesi gereken rol, eğer varsa, bilimin gelecekteki yönlerini tahmin etmek ve yönlendirmektir.

Bu nedenle, eşitler arasında diyalog, akranlar arasında iletişim ve meslektaşlar arasında işbirliği için mekanizmalar kurmak oldukça kıymetlidir. Akademik demokrasinin teşviki ve eşitlik temelinde diyaloglar kurulması, bir yandan bilim insanlarının gerçek görüşlerinin göz ardı edilmesini önlerken otoritelerin bilimsel anlayıştaki sapmalarının bilimsel gelişmeyi engellemesinin de önüne geçecektir.



# OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARIN BAĞIRSAK MİKROFLORASI FARKLI MI?

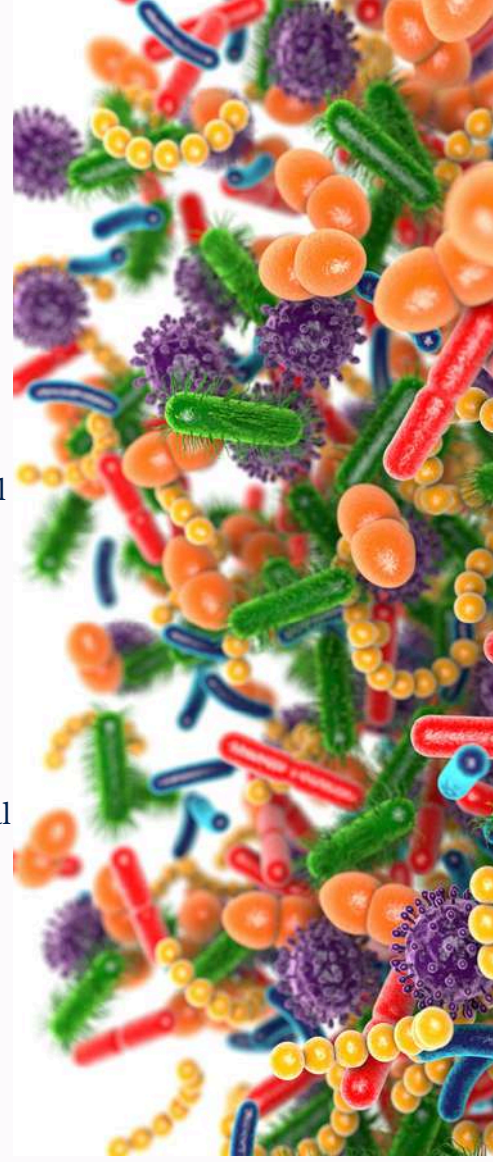
Tatku TAŞKINOĞLU

Yayımlanan yeni bir çalışmada, Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile gastrointestinal semptomlar arasındaki bağlantıları incelendi. Erken çocukluk döneminde başlayabilen ve yaşam boyu süren bir durum olan Otizm Spektrum Bozukluğu tekrarlayan davranışları ve sosyal iletişimde zorlukları içerir.

Otizm Spektrum Bozukluğu karmaşık çevresel ve genetik faktörlerin sonucudur. Otizm Spektrum Bozukluğu ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerden biri bağırsak disbiyozu veya bağırsak bakterilerindeki dengesizliklerdir ve bu da güçlü bir bağırsak-beyin bağlantısı olduğunu gösterir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ciddi gastrointestinal sorunlardan mustarip olma eğilimindedir. Bu tür semptomlar, potansiyel olarak patojen mikroorganizmaların aşırı büyümesini teşvik eden bağırsak florasının bozulmasından kaynaklanıyor olabilir. Fekal bakteri popülasyonları, bağırsak florasının baskın bileşenlerini hedefleyen oligonükleotid problemleri kullanılarak floresan in situ hibridizasyon ile değerlendirilmiştir. Otizm spektrum bozukluğu olan hastalarının dışkı florası, sağlıklı çocuklara kıyasla daha yüksek oranda *Clostridium histolyticum* grubu (*Clostridium clusters I ve II*) bakterisi içermektedir.

Otizm olmayan kardeş grubu ise diğer denek gruplarından önemli ölçüde farklı olmayan orta düzeyde bir *C. histolyticum* grubuna sahipti. *C. histolyticum* grubunun üyeleri toksin üretirler ve metabolik ürünleri de sistemik etkiler göstererek bağırsak fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir.

Otizm, erken çocukluk döneminde başlayan, sosyal, iletişimsel ve yaratıcı gelişimi etkileyen bir gelişimsel bozukluk spektrumudur. Yaygın (5/1000) kabul edilir ve erkeklerde otizm spektrum bozukluğu görülme olasılığı kızlara göre dört kat daha fazladır. Etiyolojisine ilişkin çok sayıda teori öne sürülmüştür, ancak tam olarak anlaşılammıştır. Son çalışmalar gastrointestinal (GI) mikrofloranın Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda semptomatoloji ve/veya semptomların şiddetinde olası bir rolü olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte, bağırsaklar hakkında çok az şey bilindiği için kanıtlar oldukça spekülattir.



Birçok otistik çocuk ciddi beslenme ve/veya GI sorunları (karın ağrısı, kabızlık, ishal ve şişkinlik dahil) yaşamaktadır. Bu tür semptomlar, potansiyel olarak patojenik (toksin üreten) mikroorganizmaların aşırı büyümesini teşvik eden bağırsak florasının bozulmasından kaynaklanıyor olabilir.

İnsan bağırsak florası, sağlık ve hastalıkta kilit öneme sahip karmaşık bir mikrobiyal ekosistemdir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda çoklu antibiyotik tedavisi öyküsü yaygındır ve tekrarlanan antimikrobiyal kullanımı koruyucu kommensal mikroflorayı bozabilir.

Güçlü nörotoksinler ürettiği bilinen bir bakteri grubu *Clostridia* grubu artışı flora bozukluğu ve enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak bugüne kadar, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda *Clostridial* popülasyonları araştıran çok az çalışma yapılmıştır. Finegold ve arkadaşları yaptıkları dışkı kültürleri ile *Clostridial* türlerinin otistik örneklerle özgü olduğunu ve sağlıklı bireylerden alınan dışkı örneklerinde görülmediğini göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarında, *Clostridium* kümelerini (yani I, XI ve XIVab kümeleri) ve *Clostridium bolteae* türlerini ölçmek için gerçek zamanlı PCR testleri kullanılmıştır. Ancak otizm spektrum bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı bireylerin bağırsak florasındaki sayısal farklılıklar yeterince araştırılmamıştır.

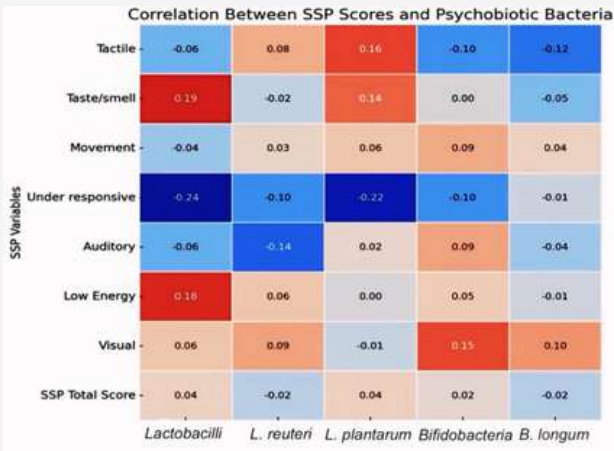


Spesifik 16S rRNA bazlı oligonükleotid problemleri kullanan floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi modern moleküler teknikler, baskın bağırsak mikroflorasının doğru değerlendirilmesi için kültürlenme metodolojisinden daha iyi olduğunu kanıtlamıştır. Bu tür moleküler yöntemler, örneklerin bakteri içeriğini farklı taksonomik seviyelerde, örneğin cins veya tür olarak tespit etmek için kullanılabilir. Bu çalışmada, gruba özgü oligonükleotid problemleri kullanan FISH, Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklardan elde edilen dışkı örneklerinin bakteriyel bileşimini iki sağlıklı (sağlıklı kardeşler ve akraba olmayan sağlıklı çocuklar) kontrol grubuyla karşılaştırmak için kullanılmıştır.

Araştırma sonuçları, göre *C. histolyticum* otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ile akraba olmayan sağlıklı çocuk grubu arasında belirgin farklılıklar göstermiştir. Bununla birlikte, iki kardeş grubu (otizm spektrum bozukluğu olanlar ve sağlıklı kardeşleri) arasında karşılaştırma yapıldığında, bu bakteri popülasyonunda (*Clostridium* kümeleri I ve II) önemli bir fark görülmemiştir. Bu sonuç, insan bağırsak mikroflorasının bu bakteri popülasyonu üzerinde konak genetiğinin veya çevresel etkilerin olabileceğini göstermektedir.

Diğer bakteri popülasyonları için gözlenen tek anlamlı fark, iki sağlıklı grubun (yani akraba olmayan sağlıklı grup ve sağlıklı kardeşler) *Bacteroides* popülasyonundaydı. Aslında, sağlıklı kardeş grubu tüm denek grupları arasında en düşük bakteroid seviyelerini barındırıyordu. Bu gözlemin nedeni açık değildir, ancak kontrol grubuna kıyasla bu grupta probiyotik ve/veya antibiyotik uygulama sıklığının daha yüksek olduğunu yansıtıyor olabilir. Buna ek olarak, konakçı ve/veya çevresel faktörler de rol oynayabilir. İncelenen diğer tüm bakteri grupları, *Clostridium XIVa* ve *XIVb* kümeleri dahil olmak üzere tüm denek gruplarında benzer seviyeler göstermiştir.

Denek özellikleri (yaş, cinsiyet, antibiyotik kullanımı, GI rahatsızlıkları, diyet, probiyotikler ve/veya prebiyotikler ve diğer takviyeler) ile farklı grupların bakteri profilleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.



İncelenen bakteri popülasyonlarından herhangi birinin seviyeleri ile yaş, cinsiyet, antibiyotik geçmiş veya diyet türü (yani çeşitli veya kısıtlı) arasında bir ilişki görülmemiştir. Ayrıca, *bifidobakteriyel*, *C. coccoides/E. rectale*, *laktobasil/enterokok* ve toplam bakteri yükleri, farklı gönüllü grupları veya test edilen diğer özellikler (GI bozuklukları, probiyotikler ve diğer takviyeler) arasında önemli bir farklılık göstermemiştir.

Akrabalık ilişkisi olmayan sağlıklı çocuk grubuna kıyasla Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda GI sorunları yüksek *Clostridya* seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir, yani *C. histolyticum* grubu seviyeleri ile GI sorunları arasında anlamlı bir bağlantı gözlenmiştir. İstatistiksel analiz ayrıca yüksek *Clostridial* sayılar ile probiyotik tüketen bireyler arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak bu durum, probiyotik tüketen bireylerin çoğunun Otizm spektrum bozukluğu olanlar olduğu gerçeğini yansıtmayabilir (31/36; %86). Bu durum, *Clostridial* popülasyonların probiyotik alımından etkilenmediğini göstermiştir. Benzer şekilde, *Clostridial* seviyeler ile diğer takviyelerin kullanımı arasında da bir ilişki gözlenmiştir. Denek özellikleri ile bakteroid seviyeleri arasında istatistiksel bir korelasyon görülmemiştir.



Bu çalışmada, Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve sağlıklı çocuklar arasındaki karşılaştırmalar, Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ve sağlıklı bireylerin (özellikle *C. histolyticum* grubu açısından) insan bağırsak florasının bileşiminde önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, GI rahatsızlıkları yüksek *Clostridia* seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu da gösteriyor ki Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda *Clostridial* seviyeler ile GI fonksiyonu arasında olası bir bağlantı vardır. Bununla birlikte, neden ve/veya sonuç belirlemek için yeterli değildir.

Bağırsak florasındaki bu tür değişiklikler, nörotoksin üreten bakterilerin (*Clostridium* cinsinin birkaç üyesi dahil) kolonizasyonunu ve/veya aktivitesini etkileyebilir. Daha önceki bir çalışmada otizm spektrum bozukluğu hastaları ve sağlıklı kontrollerde benzer sayıda *Clostridial* türün bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, dokuz *Clostridium* türü yalnızca Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların dışkı örneklerinden izole edilmiştir (yani sağlıklı kontrollerin baskın dışkı mikrobiyotasında bulunmamıştır). Ayrıca, üç tür sadece sağlıklı örneklerde bulunmuştur. Başka bir çalışmada, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda (n = 15) sağlıklı kontrollere (n = 8) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek *C. bolteae* ve *Clostridium* küme I ve XI seviyeleri tespit etmiştir. Bu nedenle, otizm spektrum bozukluğu olanlarda ilişkili *Clostridial* popülasyona (kompozisyon, çeşitlilik ve dinamikler) büyük ilgi duyulmaktadır.

*Clostridia*'lar nörotoksinler de dahil olmak üzere toksin üreticisi olarak bilinmektedir. Teorik olarak, toksik ürünler otizm spektrum bozukluğunda bağırsakta aşırı ekspresyone edilebilir, bu da kan dolaşımındaki seviyelerin artmasına ve dolayısıyla sistemik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. İlginç bir şekilde, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynlerinden gelen birçok anekdot raporunda, davranışsal semptomların kötüleşmesinin GI problemleri ile aynı zamana denk geldiği bildirilmektedir.

Genel olarak, çalışmada otizm spektrum bozukluğu olanlar ve sağlıklı kontrol grupları arasında gözlemlenen en önemli farklılıklar *C. histolyticum* grubu seviyeleridir. Bu gözlem daha önce aynı laboratuvarındaki insan bağırsak florası kompozisyonu analizlerinde (ülseratif kolit, bağırsak kanseri ve irritabl bağırsak sendromu gibi klinik durumların araştırmaları dahil) hiç görülmemiştir. Bu sonuçlar, *Clostridia* varlığı ile belirli otistik özelliklerin gelişimi arasında bir ilişki olduğu hipotezini desteklemektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, *Clostridia*'ların çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı direncinin arttığı bildirilmiştir. Eğer bağırsak mikroflorası otizmde rol oynuyorsa hastalarında *Clostridia* sayılarının azaltılması ve daha faydalı bağırsak bakterilerinin uyarılması yoluyla bağırsak mikroflorasının modüle edilmesi, ilgili semptomların bazılarının hafifletilmesine yardımcı olabilir.

Sandler ve arkadaşları (2000) ağızdan vankomisin verilen otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda önemli iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, fayda kısa süreli olmuş ve tedavi kesildikten yaklaşık 2 hafta sonra gerileme kaydedilmiştir. Bu bulgular, vankomisin tedavisinin *Clostridium* popülasyonunu azaltmasıyla açıklanabilir, ancak sporların kalıcılığı nedeniyle *Clostridial* seviyeler tedavi kesildikten sonra geri döner. Ağızdan uygulanan vankomisin sadece minimal düzeyde emildiğinden, etkinin bir şekilde bağırsak bakterileri üzerindeki vankomisin aktivitesi yoluyla gerçekleşmesi muhtemeldir. Bu nedenle, vankomisin tedavisinin kısa vadeli faydasının nörotoksin üreten mikroorganizmaların geçici olarak ortadan kaldırılmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

Diğer taraftan iyi bağırsak florası ile ilişkilendirilen *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* ve *Bifidobacterium longum* gibi psikobiyotiklerin ruh halini (özellikle umutsuzluğu azaltma) ve sosyal davranışları iyileştirme, yıkıcı davranışları, hiperaktiviteyi, kaygıyı ve iltihabı azaltma ve aynı zamanda otizm spektrum bozukluğuyla ilişkili temel beyin yollarını düzenleme konusunda umut verici olduğu da gösterilmiştir.

Bu bakteriler ayrıca hafıza ve öğrenmeyle ilgili yetenekleri de güçlendirebilir. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular bu hipotezleri destekler, çünkü *Bifidobacterium longum*'un farelerde stresi azalttığı ve beyin işlevini geliştirdiği gösterilmiştir. Ancak, mevcut çalışmada bu bakterilerin bolluğu ile çocuklardaki Otizm Spektrum Bozukluğunun şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış olması, bağırsak mikroorganizmaları ile Otizm Spektrum Bozukluğu semptomları arasındaki ilişkinin karmaşık olduğu ve henüz tam olarak anlaşılmadığının farkında olmak önemlidir.

**Probiyotik tedavisi, herhangi bir sağlık riski veya yan etki içermediği için özellikle gastrointestinal sorunlar üzere Otizm Spektrum Bozukluğu semptomlarını iyileştirmek için potansiyel bir takviye olarak görülmektedir, ancak probiyotik seçimi genellikle yeterli bilimsel destek veya kişiselleştirilmiş araştırma olmadan yapılır. Semptomları hafifletmede ve Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklar için sonuçları iyileştirmede hangi suşların en etkili olduğunu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.**



**Kaynaklar:**

<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46101-0>  
<https://www.nature.com/articles/s41598-024-72962-3>

N	U	Y	h	V	I	S	A	M	U
İ	D	T	U	4	D	C	L	K	R
S	M	U	E	E	Ş	İ	İ	Ü	T
A	O	O	L	K	F	U	Z	R	G
K	U	Z	K	O	O	E	N	O	E
İ	T	U	Y	S	M	R	N	T	C
M	K	İ	U	N	İ	O	İ	E	D
A	B	G	U	R	K	D	U	P	8
E	C	D	C	O	R	N	A	E	S
U	M	U	K	R	U	A	M	Z	T

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

**Gizli cümle; Melih Cevdet Anday'ın bir sözü...**

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

### KELİMELELER

SPIROKET  
OKSİDAZ  
RUAM

BİYOFİLM  
hVISA  
CD4

GONOKOK  
MEZÜR  
CD8

AMİKASİN  
ECDC

### GİZLİ CÜMLE

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



**BÜŞRA SAYGIN**

**VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**

**ECEM BÜYÜKYANBOLU**

**AĞRI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**

**EDA ACAR**

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT  
ÜNİVERSİTESİ**

**MERVE ERTÜRK MELEZ**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**SEVİM GAYENUR  
BÜYÜKBERBER**

**SİNOP BOYABAT 75.YIL  
DEVLET HASTANESİ**

**ESRA KILIÇ**

**HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**NALAN SÜRÜCÜOĞLU**

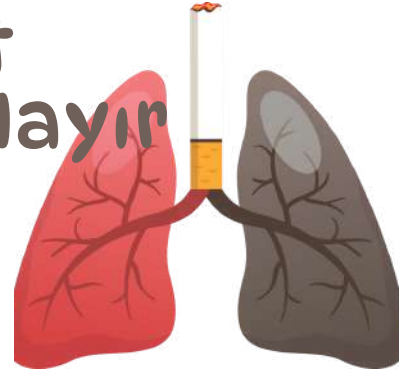
**MANİSA ŞEHİR HASTANESİ**

**SERTAÇ KÜÇÜKKAYA**

**İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ  
KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**



11 Mart  
Sigaraya Hayır  
Günü



16 Mart  
Kızamık Bağışıklama  
Günü



22 Mart  
Dünya Su Günü



24 Mart  
Dünya Tüberküloz  
Günü



7 Nisan  
Dünya Sağlık  
günü