

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Başak BAYKARA

Tıbbi Mikrobiyoloji Değerlendirmeleri

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Başak BAYKARA

yaz
yayınları

2025

Tıbbi Mikrobiyoloji Değerlendirmeleri

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Başak BAYKARA

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8508-16-1

Ekim 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Antibiyotik Direncine Karşı Alternatif Bir Yaklaşım; Esansiyel Yağlarla Entegre Edilmiş Metalik Nanopartiküller	1
<i>Zerife ORHAN, Şerife BİLAL</i>	
Antibiyotik Direncine Karşı Alternatif ve Yenilikçi Tedavi Yaklaşımları.....	36
<i>Zerife ORHAN</i>	
Sfiliz ve Tanı Testleri	66
<i>Sedef Zeliha ÖNER</i>	
Gut Microbiota: Studying Methods, Function and Effective Factors.....	74
<i>Esra TAŞ</i>	
Batı Nil Virusu.....	93
<i>Mehmet KARABEY</i>	
Biyofilm Oluşumu ve Klinik Önemi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları.....	112
<i>Esra TAŞ</i>	
The Oncogenic Role of Fusobacterium Nucleatum.....	132
<i>Banu CAN</i>	
İklim Değişikliğinin Mikrobiyal Patojenlerin Yayılımına Etkisi.....	149
<i>Başak BAYKARA</i>	
Ülseratif Kolitte Entamoeba Histolytica Üzerine Bir Değerlendirme	179
<i>Özge YILMAZLI</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ANTİBİYOTİK DİRENCİNE KARŞI ALTERNATİF BİR YAKLAŞIM; ESANSİYEL YAĞLARLA ENTEGRE EDİLMİŞ METALİK NANOPARTİKÜLLER

Zerife ORHAN¹

Şerife BİLAL²

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, yaklaşık 75 yıldır tıpta kullanılan ve enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede önemli rol oynayan güçlü ilaçlar olup, insan ömrünü uzatma konusunda büyük katkılar sağlamıştır. 1950-1970 yılları arasında antibiyotiklerin altın çağı yaşanmış, ancak 1980-2000 yılları arasında yeni antibiyotik gruplarının keşfi sınırlı kalmıştır. Günümüzde, antibiyotiklerin sayısı ve kaynakları sınırlıdır, ayrıca ilaç endüstrisinin yatırımları genellikle uzun süreli tedaviler için daha karlı ilaçlar üzerine yoğunlaşmaktadır (Yılmaz vd., 2014).

Antibiyotik direnci, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği doğal savunma mekanizmalarından biridir. Antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı, patojenlerin bu ilaçlara karşı direnç geliştirmesine yol açmış ve bunun sonucunda tedavi seçeneklerinin sınırlanması riski doğmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antibiyotik direncinin küresel bir sağlık tehdidi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, zarife70@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-2154-3074.

² Öğr. Gör. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, serifebilal46@gmail.com, ORCID: 0009-0008-5126-9161.

oluşturduğunu ve bu tehdidi hafifletmek için alternatif terapötik stratejilerin geliştirilmesinin kritik öneme sahip olduğunu vurgulamıştır. DSÖ'ye göre, antibiyotik direnci ile mücadele etmek, yalnızca mevcut tedavi yöntemlerini optimize etmekle kalmayıp, aynı zamanda yeni ilaç ve tedavi yaklaşımlarının acil olarak araştırılmasını ve uygulanmasını gerektirmektedir (WHO, 2020).

Son yıllarda, bitkisel kaynaklardan elde edilen esansiyel yağların antimikrobiyal özellikleri, antibiyotik direnci ile mücadeleye yönelik umut verici bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Esansiyel yağlar, mikroorganizmaların hücresel yapılarını bozan ve metabolik süreçlerini engelleyen çeşitli aktif bileşenler içermektedir (Bakkali vd., 2008). Bunun yanı sıra, metalik nanopartiküller de benzersiz fizikokimyasal özellikleri sayesinde etkili antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır (Sklodowski vd., 2023). Metalik nanopartiküllerin esansiyel yağlarla entegrasyonu, bu iki bileşiğin sinerjistik etkisi sayesinde mikrobiyal direncin kırılmasında önemli bir potansiyel taşımakta ve aynı zamanda toksisiteyi minimize ederek biyouyumluluğun artırılmasına katkı sağlayabilmektedir. Bu yenilikçi yaklaşım, antibiyotik direnciyle mücadelede yeni bir strateji olarak dikkate alınmaktadır (Ribeiro vd., 2022).

Esansiyel yağlarla entegre edilen metalik nanopartiküller, antibiyotik direnciyle mücadelede önemli bir potansiyel taşımaktadır. Literatürdeki bulgular, bu kombinasyonun antibiyotik direncine karşı yenilikçi bir yaklaşım sunduğunu ve mikrobiyal direnç mekanizmalarını etkili bir şekilde aşabileceğini göstermektedir. Özellikle esansiyel yağların antimikrobiyal etkinliği ile metalik nanopartiküllerin fizikokimyasal özelliklerinin sinerjik etkisi, bu stratejinin gelecekteki tedavi seçeneklerinde önemli bir yer tutabileceğini düşündürmektedir. Bu alandaki ilerlemeler, antibiyotik direncine karşı yeni ve etkili

tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Visan & Negut, 2024).

2. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotik direnci, mikroorganizmaların genetik yapılarındaki mutasyonlar veya direnç genlerinin yataklık yaparak, duyarlı suşlara aktarılması sonucu gelişmektedir (Demirtürk & Demiral, 2004). Önceki yüzyılda antibiyotiklerin keşfi ve uygulanması, bir zamanlar ölümcül olan bakteriyel enfeksiyonları insan yaşamı için önemli bir tehdit olmaktan çıkarmıştır (Munita & Arias, 2016; Wencewicz, 2019). Ancak, aşırı ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, immün sistemi zayıf bireylerin sayısındaki artış, yoğun bakım ünitelerinin çoğalması ve gıda endüstrisinde antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı, mikroorganizmaların evrimini hızlandırarak, çok sayıda antibiyotiğe karşı direnç geliştirilmesine neden olmuştur (Demirtürk, 2004). Bu durum, özellikle bazı mikrobiyal suşların hücre duvarı oluşumunu engelleyerek penisilin, vankomisin, sefalosporinler gibi antibiyotiklere karşı direnç kazanmasına yol açmıştır. Diğer direnç mekanizmaları ise, DNA replikasyonu, protein sentezi ve metabolik varyasyonlardaki değişiklikler aracılığıyla zararlı mikropların antibiyotiklerden arındırılmasına olanak sağlamaktadır (Munita, 2016; Wencewicz, 2019).

Bu direnç mekanizmalarının ortaya çıkışı, antibiyotiklerin etkinliğini büyük ölçüde sınırlamakta ve küresel sağlık sorunlarını derinleştirmektedir. Özellikle, bu etmenler bakteriyel adaptasyon ve mutasyonları tetikleyerek, mevcut tedavi rejimlerine dirençli yeni suşların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Dirençli suşlar, yalnızca tedavi edilen bireyi değil, aynı zamanda antibiyotik kullanmayan bireyleri de etkileyerek, antibiyotik direncinin yayılmasına neden olabilmektedir. Sonuç olarak, antibiyotik direnci, halk sağlığı

açısından acil ve küresel bir tehdit oluşturmakta; etkili tedavi seçeneklerinin azalması ve hastalıkların yayılması gibi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (Habboush & Guzman, 2018).

2019 yılı itibarıyla, bakteriyel Antimikrobiyal Direnç (AMD) doğrudan 1,27 milyon ölümden sorumlu olup, 4,95 milyon ölümün gelişimine de katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (Murray vd., 2022). AMD'nin yol açtığı ölüm ve sakatlıkların yanı sıra, ekonomik kalkınma açısından da ciddi tehditler oluşturduğu gözlemlenmektedir. Dünya Bankası, AMD'nin 2050 yılına kadar sağlık hizmetleri maliyetlerini 1 trilyon ABD doları artırabileceğini ve 2030 yılına kadar ise yıllık 1 trilyon ile 3,4 trilyon ABD doları arasında bir gayri safi yurtiçi hasıla kaybına yol açabileceğini öngörmektedir. Bu maliyetler, AMD'nin sadece sağlık üzerindeki etkilerini değil, aynı zamanda küresel ekonomik dengeler üzerindeki olumsuz etkilerini de açıkça ortaya koymaktadır (World Bank, 2017). Bu bulgular, AMD'nin halk sağlığı ve ekonomik sürdürülebilirlik açısından küresel bir tehdit teşkil ettiğini ve kapsamlı çözüm stratejilerinin geliştirilmesinin zorunlu olduğunu vurgulamaktadır.

3. METALİK NANOPARTİKÜLLER

Nanoteknoloji, 21. yüzyılın en önemli ve en hızlı gelişen teknolojilerinden biri olarak, dünya çapındaki teknolojik devrimlerin temel itici güçlerinden birini oluşturmuştur. Bu disiplin, maddelerin atomik ve moleküler seviyelerde kontrol edilmesini ve manipüle edilmesini sağlayarak, çeşitli endüstrilerde devrim niteliğinde yeniliklerin önünü açmaktadır (Zafer, 2021). Özellikle tıp alanında, nanoteknoloji son derece yenilikçi uygulamalar sunmakta olup, hastalıkların erken teşhisinden tedaviye kadar pek çok aşamada önemli iyileşmeler sağlamaktadır. Nanoteknolojik materyaller ve cihazlar, biyolojik süreçlerle uyumlu olarak çalışmakta, hücresel düzeyde

etkileşimlere girebilmektedir ve insan sağlığını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda, nanoteknolojinin tıbbi uygulamaları, gen tedavisi, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri ve biyosensörler gibi alanlarda çığır açıcı gelişmelere olanak tanımaktadır (Malik vd., 2023).

Metalik Nanopartiküller (MNP'ler), nanoteknolojinin biyomedikal uygulamalarında önemli bir yer tutmakta olup, özellikle biyolojik sistemlerle etkileşimleri ve sahip oldukları özellikler sayesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. MNP'ler, yüzey özellikleri, kimyasal reaktivite ve biyouyumluluk gibi avantajları sayesinde, kanser tedavisi, görüntüleme teknikleri, biyosensörler ve hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri gibi çeşitli tıbbi alanlarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu nanopartiküller (NP'ler), biyolojik moleküllerle güçlü bağlar kurarak tedavi edici ajanların hedeflenmesine olanak tanır, aynı zamanda inceleme ve görüntüleme yöntemlerinde yüksek çözünürlük ve hassasiyet sağlar. Metal nanopartiküllerin boyut ve şekil gibi parametrelerinin biyolojik etkileşimleri yönlendirmede önemli rol oynaması, onları biyomedikal alanda benzersiz bir araştırma ve uygulama aracı haline getirmektedir. Bu bağlamda, MNP'lerin biyomedikal alandaki potansiyeli, henüz tam olarak keşfedilmemiş birçok yenilikçi tedavi ve tanı yönteminin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Çetin vd., 2019; Han vd., 2019)

3.1. Metalik Nanopartiküllerin Antibakteriyel Etkileri

Metal nanopartiküller (MNP'ler) ve Metal Oksit Nanopartiküller (MONP'ler), antibakteriyel özellikleri nedeniyle günümüzde bakteriyel hastalıklara karşı etkili bir savunma aracı olarak kabul edilmektedir. Bu nanomalzemeler, nanoskala yüzey etkisi ve küçük boyutları sayesinde benzersiz bir antibakteriyel mekanizma sergilemektedir. Bu mekanizma, üç temel etkileşim yolu üzerinden işlev gösterir: İlk olarak, metal iyonları veya

reaktif oksijen türleri (ROS) salınarak bakteri proteinlerine ve DNA'sına zarar verir. İkinci olarak, nanopartiküller, bakteri hücre zarlarıyla etkileşime girerek bu zarları bir araya getirir ve yapısal bütünlüğünü bozar. Son olarak, metal nanopartiküller, bakterilerin hücre duvarlarını hedef alarak, bakteriyel hücrelerin ölümüne yol açar (Qi vd., 2020). Bu çok yönlü etki mekanizmaları, metal bazlı nanopartikülleri antibakteriyel tedavi ve önlemede potansiyel olarak güçlü bir araç haline getirmektedir.

4. NANOPARTİKÜLLERİN YEŞİL SENTEZİ

Son yıllarda, çevresel sürdürülebilirlik ve güvenlik odaklı bir yaklaşım olarak, NP'lerin yeşil sentezi giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Bu yöntem, geleneksel sentez tekniklerine kıyasla toksik kimyasalların kullanılmaması ve çevre dostu biyolojik ajanların, örneğin bitki özleri, mikroorganizmalar (bakteri, mantar ve algler), enzimler ve biyomoleküllerin kullanılması ile gerçekleştirilir. Yeşil sentez, yalnızca çevre üzerindeki olumsuz etkileri azaltmakla kalmaz, aynı zamanda daha ekonomik ve güvenli bir üretim süreci sunar. Bu yöntem, nanoteknolojik malzemelerin çevre dostu ve biyoyoumlu özelliklere sahip olmasını sağlayarak, çeşitli endüstrilerde kullanımını teşvik etmektedir (Obeizi vd., 2020).

5. ESANSİYEL YAĞLAR

Bitkisel kökenli ikincil metabolitler olan esansiyel yağlar, özellikle savunma mekanizmalarında önemli roller oynayan bileşikler olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir (Bhavaniramy vd., 2019). Tarihsel olarak, esansiyel yağlar, kokulu ve uçucu organik bileşiklerin karmaşık bir karışımı olarak dermatoloji, kozmetikler ve kişisel bakım ürünleri gibi çeşitli

tıbbi alanlarda kullanılmaktadır (Bayaz, 2014; Deyno vd., 2019; Tariq vd., 2019). Son yıllarda, esansiyel yağların genel antimikrobiyal etkinlikleri, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiparaziter etkileriyle ilgili artan kanıtlar ortaya çıkmıştır ve birçok çalışma, dirençli ve tedavisi zor enfeksiyonların tedavisindeki potansiyellerini vurgulamaktadır (Bhavaniramy, 2019; Deyno, 2019; Tariq, 2019;). Bununla birlikte, esansiyel yağların lipofilik ve uçucu yapıları, bakteriyel patojenlere karşı etkili bir minimum inhibitör konsantrasyonunun elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Bu soruna çözüm olarak, mikro kapsülleme ve nanoteknoloji stratejileri, esansiyel yağların etkinliğini artırmak ve uygulanabilirliğini geliştirmek adına potansiyel bir çözüm sunmaktadır (Omonijo vd., 2018).

5.1. Esansiyel Yağların Antibakteriyel Etkileri

Antibiyotiklerin yoğun ve yaygın kullanımı, antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine yol açmış ve bu durum, halk sağlığını tehdit eden önemli bir sorun haline gelmiştir (Billerbeck, 2007). *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Salmonella spp.*, koagülaz negatif *Staphylococcus*, *Shigella*, *Enterococcus spp.* ve *Escherichia coli* (*E. coli*) gibi bakteriler, çoklu ilaç direncine sahip başlıca patojenler arasında yer almakta olup, hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu durum, tüketicilerde patojenlere karşı yeni antibiyotiklere yönelik güçlü bir talep yaratmıştır (Fisher & Phillips, 2008). Bunun sonucunda, bilim camiası tarafından antimikrobiyal özelliklere sahip bitkisel ilaçlara yönelik ilgi artmıştır. Bitkiler ve diğer doğal kaynaklar, karmaşık ve çeşitli yapılarla zengin birçok bileşik sunarak potansiyel antimikrobiyal ajanlar sağlayabilmektedir. Bitki özleri ve esansiyel yağlar, antifungal, antibakteriyel ve antiviral özellikler sergileyerek, yeni antimikrobiyal bileşiklerin, gıda koruma ajanlarının ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde alternatif kaynaklar olarak küresel ölçekte araştırılmaktadır

(Astani vd., 2010; Safaei-Ghomi & Ahd, 2010). Esansiyel yağların antiseptik, antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antiparaziter, antifungal ve insektisidal aktiviteleri, bu bileşiklerin sağlık alanındaki potansiyelini daha da vurgulamaktadır (Chouhan vd., 2017). Bu nedenle, esansiyel yağlar, bakteriyel dirençle mücadele etmek için güçlü bir araç olarak değerlendirilebilir (Stefanakis vd., 2013).

5.2. Esansiyel Yağla Kaplı Nanopartiküller

Antibiyotiklerin aşırı veya yanlış kullanımı, küresel çapta çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler, protozoalar gibi birçok mikrop, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir ve bu durum, küresel sağlık için ciddi bir tehdit oluşturmakta ve mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini azaltmaktadır. Çoklu ilaca dirençli bakterilerin yaygınlığı, binlerce ölüme sebep olmakta ve bu sorunun çözülmesi için acilen yeni ve özgün antimikrobiyal alternatiflere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, NP'lerle birlikte esansiyel yağ kullanımı, sinerjik antimikrobiyal etkinlik sergileyebilir ve bu da tedaviye yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyabilir (Rai vd., 2017). Esansiyel yağlar içeren nanopartiküller, antibiyotik direnci ile mücadelede önerilen çözümlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Son on yılda yapılan çeşitli çalışmalar, bu kombinasyonların hem sistemik (Shin vd., 2019) hem de lokalize enfeksiyonlarda (Saporito vd., 2018) etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, gümüş, altın, çinko, kitosan, platin, demir, bakır, karbon nanotüpleri gibi farklı nanopartiküller, antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirilmesi amacıyla esansiyel yağlarla birlikte kullanılmış ve bu uygulamalar birçok araştırmada başarıyla sonuçlanmıştır (Wang vd., 2016; Gaspar vd., 2017; Jogee vd., 2017; Sadat-Shandiz vd., 2017).

6. ESANSİYEL YAĞLARLA ENTEGRE EDİLMİŞ METALİK NANOPARTİKÜLLER

6.1. Demir Oksit

Demir, Dünya'nın çekirdeğinde ve kabuğunda bolca bulunan bir element olmasının yanı sıra, canlı sistemlerde hayati bir mikro element olarak önemli bir rol oynamaktadır. Enzimler, taşıyıcı proteinler ve DNA onarımı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde kritik bir işlev üstlenen demir, aynı zamanda birçok organizmanın hayatta kalabilmesi için temel bir bileşendir. Özellikle *Salmonella enterica* gibi bakterilerde, düzenleyici proteinlerin yapısında bulunarak bu mikroorganizmaların işlevlerini destekler. Ayrıca bazı bakteriler, manyetik navigasyon sağlamak amacıyla magnetozom adı verilen organellerde demir biriktirirler. Demir oksitleyici bakteriler, enerji üretimi ve metabolizma için demir oksidasyon reaksiyonlarından yararlanırken, mikroorganizmalar demir edinme yolları geliştirirken, konakçı organizmalar da demir alımını engellemek için koruyucu mekanizmalar geliştirmiştir (Gudkov vd., 2021). Bu etkileşimler, mikroorganizma ve konakçı arasındaki dinamik ilişkileri ve demir metabolizmasının biyolojik önemi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

Demir nanoparçacıkları, çevre dostu ve düşük maliyetli özellikleri nedeniyle son yıllarda geniş çapta araştırılmış ve biyomedikal alanda birçok potansiyel uygulama için ilgi görmüştür. Bu nanoparçacıklar, özellikle *E. coli* ve *S. aureus* gibi bakteriler üzerinde kanıtlanmış antibakteriyel aktiviteleri ile dikkat çekmektedir. İnsanlar için düşük dozlarda toksik olmayan demir nanoparçacıkları, mevcut antibiyotiklerin yerini alabilecek potansiyele sahip olup, daha az olumsuz etki gösterdiği için terapötik açıdan büyük bir avantaj sunmaktadır (Faisal vd., 2023). Ayrıca, demir oksit nanopartiküllerinin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug

Administration:FDA) tarafından ticari kullanım için onaylanmış olması, onların güvenliğini ve etkinliğini daha da pekiştirmektedir (Busquets vd., 2014). Bu özellikleri, demir nanoparçacıklarını antibiyotik direnciyle mücadelede ve biyomedikal tedavilerde yenilikçi bir seçenek olarak öne çıkarmaktadır.

Demir oksit nanopartiküllerinin bakteriler üzerindeki etkisi, çeşitli araştırmalarla kanıtlanmış ve bu NP'lerin antibakteriyel özellikleri geniş bir yelpazede incelenmiştir. Prabhu vd. (2015), *S. aureus* bakteri suşlarıyla karşılaştırıldığında, *E. coli* ve *Proteus vulgaris* üzerinde daha güçlü antibakteriyel aktivite sergileyen demir oksit bazlı nanopartiküller hazırlamışlardır. Araştırmacılar, NP'lerin antibakteriyel etkisinin konsantrasyona bağlı olduğunu ve Gram pozitif bakterilere karşı daha selektif bir etki gösterdiğini saptamışlardır. Tran vd. (2010), 3 mg/mL'lik yüksek bir konsantrasyonda demir oksit nanopartiküllerinin *S. aureus*'un büyümesini engellediğini bildirmişlerdir. Taylor ve Webster (2009) ise demir oksit nanopartiküllerinin *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) üzerindeki antibakteriyel etkilerinin nanoparçacık konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilendirildiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, Ismail vd. (2015), darbeli lazer ablasyonu yöntemiyle hazırladıkları manyetik demir oksit nanopartiküllerinin *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Serratia marcescens* gibi bakterilerin büyümesini engellediğini raporlamışlardır. Fe_3O_4 nanoparçacıkları, *S. aureus*, *Xanthomonas*, *E. coli* ve *Proteus vulgaris* gibi Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde yapılan testlerde güçlü antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Bu bulgular, demir oksit nanopartiküllerinin antibiyotik direnciyle mücadelede ve biyomedikal tedavi alanlarında potansiyel olarak etkili bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, demir oksit nanopartikülleri, çeşitli uygulamalar için maliyet etkin ve

biyosidal özellikleri ile öne çıkmaktadır, bu da onları antibiyotiklere karşı alternatif tedavi stratejileri geliştirmede yenilikçi bir seçenek olarak konumlandırmaktadır.

Demir oksit nanopartiküllerinin antimikrobiyal etkileri, büyük ölçüde reaktif oksijen türleri (ROS) üretme yetenekleriyle açıklanmaktadır (Faisal, 2023). ROS, süperoksit radikalleri (O_2^-), hidroksil radikalleri ($-OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve tekli oksijen ($1O_2$) gibi bileşiklerden oluşur. Bu ROS türleri ile Fe_3O_4 nanoparçacıkları arasındaki etkileşimler, antibakteriyel aktivitenin temel mekanizmalarından biri olarak öne çıkmaktadır. Fe^{2+} iyonları, Fenton reaksiyonları aracılığıyla ROS türleri ile reaksiyona girerek serbest hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit üretir. Bu bileşikler, bakteriyel hücrelerin öldürülmesine yol açar (Touati, 2000). Ayrıca, bu etkileşim, bakteriler öldükten sonra da devam eder, çünkü daha fazla hidrojen peroksit üretimi gerçekleşir ve böylece sistemde daha fazla bakteriyel aktivite engellenir. Bu mekanizma, demir oksit nanopartiküllerinin bakterilere karşı etkili bir biyosidal ajan olarak kullanılmasını sağlayan önemli bir faktördür (Padmavathy & Vijayaraghavan, 2008).

Nano- FeO (sıfır değerlikli demir), hücre içi oksijen tarafından oksitlenerek Fenton reaksiyonu aracılığıyla oksidatif hasara yol açabilir. Küçük boyutları sayesinde nano- FeO , hücre zarlarını geçebilme yeteneğine sahiptir, bu da hücrede fiziksel hasarlara, hücre duvarının bozulmasına ve morfolojik değişikliklere neden olabilir. Bu bozulmuş hücreler, diğer hücrelerle olan iletişimlerini kaybederek inaktif hale gelir ve bu durum mikroorganizmanın büyüme ve çoğalma kapasitesini sınırlayarak patojenlerin etkisiz hale gelmesine yol açar. Demir oksidin varlığı, ROS üretimini teşvik eder ve bu ROS, patojenik bakterilerin inhibisyonuna neden olabilir. Ayrıca, sıfır değerlikli demirin indirgenmesi, elektron transferi yoluyla *E. coli* gibi bakterilerin protein zarlarındaki enzim aktivitelerini etkileyerek

bakteriyel fonksiyonları bozar (Lee vd., 2008). Bu mekanizmalar, nano-FeO'nun antimikrobiyal aktivitesini güçlendiren önemli faktörlerdir.

Senthil ve Ramesh (2012), ana bileşen olarak karbonhidratlar içeren ve indirgenici madde olarak görev yapan *Tridax procumbens* yaprak özütü kullanarak ferrik klorür çözeltisinin indirgenmesiyle demir oksit nanopartikülleri (Fe₃O₄) sentezlemiş ve bu nanopartiküllerin *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etkisini incelemişlerdir. Bakteriyolojik testler, katı agar plakalarında ve farklı konsantrasyonlarda nano boyutlu Fe₃O₄ parçacıkları ile desteklenen sıvı sistemlerde gerçekleştirilmiş ve nanopartiküllerin etkili bir bakteri öldürücü olduğu gözlemlenmiştir. Irshad vd. (2017), *Punica granatum* kabuğu özütü kullanarak demir oksit nanopartikülleri hazırlamış ve bu nanopartiküllerin boyut, morfoloji ve antibakteriyel aktivitesinin, kullanılan özütün konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiğini belirtmişlerdir. En yüksek özüt konsantrasyonunun, *P. aeruginosa*'ya karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip nanopartiküller üretmesine yol açtığını bildirmişlerdir. Al-Karagoly vd. (2022), güçlü bir indirgeme ajanı olarak *Nigella sativa* (çörek otu) tohum özütü kullanarak demir oksit nanopartiküllerinin antibakteriyel özelliklerini incelemiş ve biyosentetik NP'lerin (NS-IONP'ler) *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı mükemmel antibakteriyel aktivite gösterdiğini saptamışlardır (inhibisyon zonları sırasıyla 12,34 ± 0,58 mm ve 11,52 ± 0,58 mm). Mousavi vd. (2019), Fe₃O₄-MgO nanopartiküllerini Hindistan cevizi esansiyel yağı ile modifiye ederek, Hindistan cevizi türevi malzemelerin farklı 8 bakteri ve 5 mayaya karşı antimikrobiyal ve antifungal performansını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçları, Hindistan cevizi türevlerinin düşük konsantrasyonlar da bile seçilen bakteri ve mayalara karşı üstün bakteriyostatik performans sergilediğini ortaya koymuştur. Bu araştırmalar, doğal kaynaklar kullanılarak sentezlenen demir

oksit nanopartiküllerinin antibakteriyel etkinliğini ve potansiyel biyomedikal uygulamaları konusunda önemli bulgular sunmaktadır. Yine Al-Karagoly vd. (2022) çalışmasında, güçlü bir indirgeyici madde olarak *Nigella sativa* tohum özütü kullanılarak biyosentetik demir oksit nanopartiküllerinin (NS-IONP'ler) antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Çalışma, elde edilen nanopartiküllerin *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı üstün antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle inhibisyon zonları sırasıyla $12,34 \pm 0,58$ mm ve $11,52 \pm 0,58$ mm olarak ölçülmüş, bu da nanopartiküllerin her iki bakteri türüne karşı etkili bir inhibitör etki sergilediğini göstermektedir.

6.2. Çinko Oksit

Son yirmi yılda, çinko oksit nanopartikülleri (ZnO-NP), biyolojik uygulamalarda mükemmel biyouyumlulukları ve düşük toksisiteleri nedeniyle en popüler metal oksit nanopartiküllerinden biri haline gelmiştir. ZnO-NP'ler, geniş özgül yüzey alanları ve çeşitli patojenleri inhibe etme konusundaki güçlü aktiviteleri gibi olağanüstü özelliklere sahip olmaları nedeniyle antibakteriyel malzemeler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Obeizi, 2020; Jiang vd., 2018). Çinko oksit nanopartiküllerinin antimikrobiyal etkinliği, özellikle hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler üzerinde sergilediği güçlü aktivitelerle kanıtlanmıştır. Bu nanopartiküller, model patojenlere karşı gösterdikleri etkili antibakteriyel aktiviteleri ile dikkat çekmiş ve FDA tarafından, “Genel Olarak Güvenilir-Zararsız” (GRAS) bir madde olarak sınıflandırılmıştır (Bayaz, 2013; Oprea vd., 2014). Bilimsel literatür, ZnO-NP'lerinin antibakteriyel özelliklerini vurgulayan birçok çalışmayı içermektedir; bu çalışmalar, ZnO-NP'lerin özellikle hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere karşı gösterdikleri güçlü antibakteriyel aktiviteyi detaylandırmaktadır (Spoiala vd., 2021; Shahvalizadeh vd., 2021; Motelica vd., 2023).

Sun vd. (2020), ZnO-NP'lerinin ve dut özütünün, kitosan/konjak glukomannan filmleri üzerindeki etkilerini araştırarak, bu katkı maddelerinin film örneklerinde bariyer, mekanik, termal kararlılık, optik özellikler ve antimikrobiyal aktiviteyi önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, ZnO-NP'lerinin uçucu yağlarla kombinasyonu sinerjik bir etki oluşturarak daha güçlü bir antimikrobiyal etki sağlamakta, uçucu bileşiklerin bir kısmının nanopartiküllerin yüzeyinde tutulması bu etkinin sürekliliğini artırmaktadır (Motelica, 2023). Motelica vd. (2023), esansiyel yağlarla yüklenen ZnO nanopartiküllerini, gıda zehirlenmesine yol açabilen Gram negatif *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028) ve *E. coli* (ATCC 25922), Gram pozitif *S. aureus* (ATCC 25923) ve *Listeria monocytogenes* (ATCC 19114) gibi model patojen bakterilere karşı test etmişlerdir. Hem ZnO-NP'lerinin hem de esansiyel yağların varlığı, antibakteriyel aktivitede belirgin bir artışa yol açarak sinerjik bir etki göstermiştir. Özellikle, kekik, limon otu ve tarçın yağlarıyla yüklenen ZnO-NP'leri, bakteriyel büyümeyi önemli ölçüde engelleyen etkili örnekler olarak öne çıkmıştır. Daha önceki çalışmalarında Motelica vd. (2020, 2021), ZnO ve limon otu esansiyel yağı içeren kitosan veya aljinat bazlı filmlerin güçlü antimikrobiyal özellikler sergilediğini bildirmiştir. Ayrıca, literatürde kekik esansiyel yağı içeren bazı antibakteriyel nanokompozitler de yer almaktadır (Shin vd., 2022; Zehra vd., 2022). Benzer şekilde, yara pansuman uygulamaları için mentol ile yüklenen ZnO nanopartiküllerine dair bazı raporlar da mevcuttur (Jiang vd., 2022). Obeizi vd. (2020) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, yeşil sentez yoluyla hazırlanan *Eucalyptus globulus* esansiyel yağını kullanılarak hazırlanan ZnO-NP'lerinin, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere ve mayaya karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

6.3. Bakır

Bakırın antibakteriyel özellikleri, uzun bir süredir bilinmekte olup, antik medeniyetler tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde ve hijyenin sağlanmasında kullanılmıştır. Antik Mısırlılar, içme suyunu ve yaraları sterilize etmek için bakır ve gümüş gibi metaller kullanmışlardır. Romalılar ise bakırın çok sayıda tıbbi kullanımını kataloglamış, Aztekler boğaz ağrılarını tedavi etmek için bakır kullanmış, İran ve Hindistan'da ise bakır, çıbanları, göz enfeksiyonlarını ve zührevi ülserleri tedavi etmek amacıyla uygulanmıştır (Grace vd., 2009). Çözünebilen bakır bileşiklerinin, bakteri, mantar, alg ve virüsler dahil olmak üzere birçok mikroorganizmaya karşı mükemmel antimikrobiyal etkinlik gösterdiği ve bu türlerin insanlar için genellikle güvenli olduğu belirtilmiştir (Grass vd., 2011). Bakır, reaktif hidroksil radikalleri üreterek öldürücü etkisini gösterir; bu radikaller, proteinlerin oksidasyonu, DNA ve RNA moleküllerinin parçalanması ve lipid peroksidasyonu ile membran hasarına yol açarak mikroorganizmaların ölümüne neden olur (Peña vd., 1998; Halliwell & Gutteridge, 1984). 2008 yılında, Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (US EPA), bakırı ilk antimikrobiyal metal olarak tanımıştır. Katı bakır yüzeyler üzerinde yapılan in vitro deneylerde, sadece iki saatlik temasta mikroorganizmaların %99,9'u ölmüştür (Prado vd., 2012). Benzer şekilde, bakır nanopartikülleri de güçlü antimikrobiyal aktiviteler sergileyerek bakteriler üzerinde etkili olmuştur (Vincent vd., 2018). Bakırın bakterisidal aktivitesi, esas olarak hücre duvarı ve zarının bütünlüğünü bozarak hücre içi oksidatif stres oluşturan ve genotoksik etkilerle mikroorganizmaların ölümüne yol açan iyonların salınmasına atfedilmektedir (Grass, 2011; Vincent, 2018). Bakırın antibakteriyel ajan olarak bir diğer avantajı, klinik olarak önemli mikroorganizmalar arasında düşük direnç seviyelerine sahip olmasıdır. Bakır dirençli mekanizmalar, genellikle deniz tortuları

ve madenler gibi bakır açısından zengin çevresel nişlerde yaşayan mikroorganizmalarda görülmektedir (Vincent, 2018; Besaury vd., 2013).

Masruri vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, *Pinus merkusii* bitki özleri kullanılarak sentezlenen bakır nanopartiküllerinin *S. aureus* üzerinde yüksek antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Vijayakumar vd. (2021) ise, üç farklı baharat (yıldız anason-*Illicium verum* tohumu; hindistan cevizi-*Myristica fragrans* tohumu ve *Myristica fragrans* tohumunu kaplayan zar) kullanarak bakır NP'lerinin biyojenik sentezini gerçekleştirmiş ve antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar, yıldız anason baharat özütünün *S. aureus* üzerine en yüksek antibakteriyel aktiviteyi sağladığını ortaya koymuştur.

6.4. Kurşun Oksit

Kurşun oksit nanopartikülleri (PbO-NP), küçük boyutları sayesinde yüksek dağılıbilirlik, derinlemesine örtülmemiş yapılar ve geniş yüzey alanı sağlamakta, bu da onları çeşitli uygulamalarda etkili malzemeler haline getirmektedir (Noukela vd., 2021). PbO-NP'leri, yüksek fotokatalitik aktiviteleri, tekrarlanabilirlikleri, termal ve kimyasal dayanıklılıkları, optik özellikleri, düşük maliyetleri ve düşük toksisiteleri sayesinde organik reaksiyonlar için etkili destekler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Chen & Mao, 2007). Kurşun, PbO, PbO₂ (α , β ve amorf formlar), Pb₂O₃ ve Pb₃O₄ gibi çeşitli oksit formlarına sahiptir ve bunlar arasında kurşun monoksit (PbO) en çok incelenen formdur. PbO; pillerde, gaz sensörlerinde, pigmentlerde, seramiklerde, cam endüstrisinde ve sentetik organik kimyada katalizör olarak önemli bir endüstriyel malzeme olarak kullanılmaktadır (Bratovic, 2020). Ayrıca, kurşun bazlı pigmentler içeren renklendiriciler, paslanmazlık, antibakteriyel ve anti-yosun özellikleriyle gemi yapımı, inşaat ve yol yapımında

yaygın olarak kullanılmaktadır (Miri vd., 2018). Azam vd. (2012), metal oksit NP'lerinin patojenik bakterilere karşı umut verici bir potansiyel gösterdiğini bildirmiştir.

PbO-NP'lerinin antibakteriyel özellikleri de dikkat çekicidir. Sharma vd. (2023) tarafından yapılan bir çalışmada, Çin Maun bitki özütü ile sentezlenen PbO-NP'lerinin *Bacillus subtilis*, *S. aureus* ve *E. coli* gibi bakterilere karşı yüksek inhibisyon bölgeleri gösterdiği bulunmuştur. Khan vd. (2023) ise, PbO- NP'lerinin *E. coli* üzerinde %36'ya kadar inhibisyon sağladığını belirtmiş, bu etki *Salmonella typhi* ile karşılaştırıldığında, *E. coli*'nin daha fazla inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Logambal vd. (2024) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, PbO-NP içeren *Adhatoda vesica* yaprak özütünün *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği ve *S. aureus* üzerinde 28 mm'lik maksimum inhibisyon bölgesi gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, PbO-NP'lerinin *E. coli*'ye kıyasla *S. aureus* üzerinde daha yüksek bakterisidal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Benzer şekilde, Muhammad vd. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, *papaver somniferum* özütü ile biyojenik olarak üretilen PbO-NP'leri, *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi dört farklı bakteri suşuna karşı antibakteriyel etkinlik sergilemiştir. PbO-NP'lerinin boyutunun, antibakteriyel aktivitenin temel belirleyeni olduğu, daha küçük boyutların bakteriyel zarları aşma yeteneğini artırdığı ve bu sayede oksidatif stres oluşturarak bakterileri öldürdüğü ileri sürülmüştür.

6.5. Altın

Son yıllarda altın nanopartiküllerinin (AuNP'ler) biyosentezi, büyük bir ilgi görerek nanoteknoloji alanında önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Altın nanopartikülleri, güçlü plazmon rezonansı, elektriksel, manyetik ve termal iletkenlik özelliklerinin yanı sıra kimyasal ve biyolojik stabilite,

katalitik aktivite, antibakteriyel etki, anti-HIV aktivitesi, anti-anjiyogenez etkisi, sıtma tedavisinde kullanılabilirlik ve son birkaç on yılda anti-artritik etki gibi önemli yeni özelliklere sahiptir (Manju vd., 2016).

AuNP'lerin antibakteriyel özelliği son zamanlarda önemli bir araştırma konusu olmuştur ve bu da onları antibiyotik tamamlayıcılığı için iyi bir aday haline getirmiştir. AuNP'lerin antibakteriyel aktivitesi, bakteri hücre duvarında deliklerin oluşmasıyla aracılık edilir ve bu da hücre içeriğinin kaybı nedeniyle hücre ölümüne neden olur. Dahası, AuNP'ler bakteri DNA'sına bağlanarak ve transkripsiyon sırasında DNA'nın çözülmesini engelleyerek çoklu ilaca dirençli patojenleri inhibe edebilir (Sathiyaraj vd., 2021). Fadel vd. (2023), nano-Lavandula angustifolia (lavanta) esansiyel yağı ve altın nanopartiküllerinden oluşan yeni bir nanosistemin sırasıyla 32, 16 ve 16 µg/mL'lik minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleriyle *K. pneumoniae*, MRSA ve *S. aureus*'a karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterirken, *Proteus mirabilis*'e karşı düşük aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Oueslati vd. (2021), *Diplotaxis acris* çiçeklerinden elde ettikleri esansiyel yağ ile altın nano parçacıklarının (EO-AuNP'ler) yeşil biyosentezini yaptıkları çalışmalarında biyosentezlenen EO-AuNP'ler gram negatif suşlara karşı potansiyel bir antimikrobiyal gösterdiğini ve 100 µg / ml konsantrasyonda *E. coli* için 16 mm'lik maksimum inhibisyon bölgesi gösterdiğini kanıtlamışlardır. Muniyappan vd. (2014) çalışmalarında, *Curcuma pseudomontana* esansiyel yağı (EO) ile indüklenen ve birlikte işlevlendirilen AuNP'lerin sentezini yapmışlardır. EO ve AuNP'lerin antibakteriyel aktivitesini, su kaynaklı patojenler olarak iki gram pozitif bakteri *B. subtilis* ve *P. aeruginosa* ve iki gram negatif bakteri *S. aureus* ve *E. coli*'nin standart kültürleri üzerinde değerlendirmişlerdir. Esansiyel yağ konsantrasyonunun artmasıyla bakteri sayısının önemli ölçüde azaldığını; mikroorganizmaların 100 µg/ml

konsantrasyonunda öldürüldüğünü göstermişlerdir. Sonuçları, EO-AuNP'lerin nispeten düşük konsantrasyonda yüksek performanslı antibakteriyel kapasiteye sahip olduğunu göstermiştir. Rashidipour vd. (2024) çalışmalarında, altın nanopartiküllerini (AuNP'ler) esansiyel yağlar (AuNPs-EO) kullanılarak sentezlemişlerdir. AuNPs-EO'lerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini, üç gram pozitif (*Bacillus cereus*, *S. aureus* ve *Staphylococcus saprophyticus*), üç gram negatif bakteri standart suşu (*E. coli*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*) ve üç mantar standart suşu (*Candida albicans*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus fumigatus*) üzerinde araştırmışlardır. Sonuçları, AuNPs-EO'nun yüksek antibakteriyel ve antifungal özellikler sergilediğini göstermiştir. Jabir vd. (2018) çalışmalarında, yeni yöntemle hazırlanan Glutasyon modifiyeli altın nanopartiküllerine yüklenen Linalool-altın nanopartiküllerinin (LIN-GNP'ler) Gram pozitif bakteriler *S. aureus*, Gram negatif bakteriler *E. coli* ve *Leishmania tropica*'ya karşı antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmişlerdir. Antibakteriyel aktivite sonuçlarında, Linaloolün tek başına gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı düşük aktiviteye sahip olduğunu gösterirken gram pozitif bakterilerin LIN-GNP'ler tarafından daha etkili olduğunu göstermiştir. LIN-GNP'ler bakteri hücre zarı üzerinde etki ederek bütünlüğünün kaybolmasına ve hücre duvarının geçirgenliğinin artmasına neden olduğu ve bakteri nükleik asidinin hasarına yol açan ROS üretimini uyardığını belirtmişlerdir. Anti-paraziter aktivite sonuçları, LIN-GNP'lerin *L. tropica* üzerinde Linalool ve Altın nanopartiküllerine kıyasla yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçları, LIN-GNP'lerin antimikrobiyal aktivite olarak büyük bir potansiyele sahip olduğunu ve başarılı bir antimikrobiyal terapötik ajan için gelişmekte olan bir strateji olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır.

7. SONUÇ

Sonuç olarak, esansiyel yağlarla kaplanmış metalik nanopartiküller, antibiyotik direncine karşı etkili bir alternatif tedavi seçeneği sunarak, bu alandaki gelecekteki araştırmalara zemin hazırlamaktadır. Esansiyel yağlar ve metalik nanopartiküller arasındaki sinerjik etkileşimler, mikroorganizmalara karşı daha güçlü bir savunma mekanizması oluşturarak antibiyotik direncini aşmada önemli bir rol oynayabilir. Bu çalışma, bu birleşimin potansiyelini ortaya koyarak, antibiyotik direnciyle mücadelede yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Elde edilen bulgular, bu kombinasyonun daha etkili tedavi stratejileri için umut verici bir yol sunduğunu ve gelecekte klinik uygulamalarda büyük bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Al-Karagoly, H., Rhyaf, A., Naji, H., Albukhaty, S., AlMalki, F. A., Alyamani, A. A., Albaqami, J., & Aloufi, S. (2022). Green synthesis, characterization, cytotoxicity, and antimicrobial activity of iron oxide nanoparticles using *Nigella sativa* seed extract. *Green Processing and Synthesis*, 11, 254-265. <https://doi.org/10.1515/gps-2022-0026>
- Astani, A., Reichling, J., & Schnitzler, P. (2010). Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(5), 673-679. <https://doi.org/10.1002/ptr.2955>
- Azam, A., Ahmed, A. S., Oves, M., Khan, M. S., Habib, S. S., & Memic, A. (2012). Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative study. *International journal of nanomedicine*, 2012(7), 6003-6009. <https://doi.org/10.2147/IJN.S35347>
- Bakkali, F., Averbek, S., Averbek, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446-475. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
- Bayaz, M. (2014). Esansiyel yağlar: antimikrobiyal, antioksidan ve antitumör aktivite. *Akademik Gıda*, 12(3), 45-53.
- Besaury, L., Bodilis, J., Delgas, F., Andrade, S., De la Iglesia, R., Ouddane, B., & Quillet, L. (2013). Abundance and diversity of copper resistance genes *cusA* and *copA* in

- microbial communities in relation to the impact of copper on Chilean marine sediments. *Marine Pollution Bulletin*, 67(1-2), 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2012.12.007>
- Bhavaniramya, S., Vishnupriya, S., Al-Aboody, M. S., Vijayakumar, R., & Baskaran, D. (2019). Role of essential oils in food safety: Antimicrobial and antioxidant applications. *Grain & Oil Science and Technology*, 2(2), 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.gaost.2019.03.001>
- Billerbeck, V. G. (2007). Huiles essentielles et bactéries résistantes aux antibiotiques. *Phytothérapie*, 5(5), 249-253. DOI:10.1007/s10298-007-0265-z
- Bratovcic, A. (2020). Synthesis, characterization, applications, and toxicity of lead oxide nanoparticles. *Lead Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91362>
- Busquets, M. A., Sabaté, R., & Estelrich, J. (2014). Potential applications of magnetic particles to detect and treat Alzheimer's disease. *Nanoscale Research Letters*, 9 (538), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-538>
- Chen X., & Mao Y. (2007). Titanium dioxide nanomaterials: Synthesis, properties, modifications, and applications *Chemical Reviews*, 107, 2891–2959. <https://doi.org/10.1021/cr0500535>
- Chouhan, S., Sharma, K., & Guleria, S. (2017). Antimicrobial activity of some essential oils—present status and future perspectives. *Medicines*, 4(3), 58. <https://doi.org/10.3390/medicines4030058>
- Çetin, K., Denizli, F., Yavuz, H., Türkmen, D., Qureshi, T., & Denizli, A. (2019). Magnetic nanoparticles and their biomedical applications. *Hacettepe Journal of Biology*

- and *Chemistry*, 47(2), 143-152.
<https://doi.org/10.15671/hjbc.622644>
- Demirtürk, N., & Demirdal, T. (2004). Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(2), 17-21.
- Deyno, S., Mtewa, A. G., Abebe, A., Hymete, A., Makonnen, E., Bazira, J., & Alele, P. E. (2019). Essential oils as topical anti-infective agents: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 47, 102224.
- Fadel, B. A., Elwakil, B. H., Fawzy, E. E., Shaaban, M. M., & Olama, Z. A. (2023). Nanoemulsion of *Lavandula angustifolia* essential oil/gold nanoparticles: Antibacterial effect against multidrug-resistant wound-causing bacteria. *Molecules*, 28(19), 6988.
- Faisal, S., Sadiq, S., Mustafa, M., Khan, M. H., Sadiq, M., Iqbal, Z., & Khan, M. (2023). Tailoring the antibacterial and antioxidant activities of iron nanoparticles with amino benzoic acid. *RSC Sustainability*, 1, 139-146.
<https://doi.org/10.1039/D2SU00044J>
- Fisher, K., & Phillips, C. (2008). Potential antimicrobial uses of essential oils in food: is citrus the answer?. *Trends in Food Science & Technology*, 19(3), 156-164.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2007.11.006>
- Gaspar, A. S., Wagner, F. E., Amaral, V. S., Lima, S. A. C., Khomchenko, V. A., Santos, J. G., Costa, B. F. O., & Durães, L. (2017). Development of a biocompatible magnetic nanofluid by incorporating SPIONs in Amazonian oils. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 172, 135-146.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.04.022>

- Grace, M., Chand, N., & Bajpai, S. K. (2009). Copper alginate-cotton cellulose (CACC) fibers with excellent antibacterial properties. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 4(3), 24-35.
<https://doi.org/10.1177/1558925009000400303>
- Grass, G., Rensing, C., & Solioz, M. (2011). Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(5), 1541-1547.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02766-10>
- Gudkov, S. V., Burmistrov, D. E., Serov, D. A., Rebezov, M. B., Semenova, A. A., & Lisitsyn, A. B. (2021). Do iron oxide nanoparticles have significant antibacterial properties?. *Antibiotics*, 10(7), 884.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10070884>
- Habboush, Y., & Guzman, N. (2018). Antibiotic Resistance.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical journal*, 219(1), 1-14.
<https://doi.org/10.1042/bj2190001>
- Han, X., Xu, K., Taratula, O., & Farsad, K. (2019). Applications of nanoparticles in biomedical imaging. *Nanoscale*, 11(3), 799-819.
<https://doi.org/10.1039/C8NR07769J>
- Irshad, R., Tahir, K., Li, B., Ahmad, A., Siddiqui, A. R., & Nazir, S. (2017). Antibacterial activity of biochemically capped iron oxide nanoparticles: A view towards green chemistry. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 170, 241-246.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.020>

- Ismail, R. A., Sulaiman, G. M., Abdulrahman, S. A., & Marzoog, T. R. (2015). Antibacterial activity of magnetic iron oxide nanoparticles synthesized by laser ablation in liquid. *Materials Science and Engineering: C*, 53, 286-297. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.04.047>
- Jabir, M. S., Taha, A. A., & Sahib, U. I. (2018). Linalool loaded on glutathione-modified gold nanoparticles: a drug delivery system for a successful antimicrobial therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(sup2), 345-355. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1457535>
- Jiang, J., Pi, J., & Cai, J. (2018). The advancing of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2018(1), 1062562. <https://doi.org/10.1155/2018/1062562>
- Jiang, L., Han, Y., Xu, J., & Wang, T. (2022). Preparation and study of cellulose-based ZnO NPs@ HEC/C- β -CD/Menthol hydrogel as wound dressing. *Biochemical Engineering Journal*, 184, 108488. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2022.108488>
- Jogee, P. S., Ingle, A. P., & Rai, M. (2017). Isolation and identification of toxigenic fungi from infected peanuts and efficacy of silver nanoparticles against them. *Food Control*, 71, 143-151.
- Khan, Z. U. H., Gul, N. S., Mehmood, F., Sabahat, S., Muhammad, N., Rahim, A., Iqbal, J., Khasim, S., Salam, M. A., Khan, T. M., & Wu, J. (2023). Green synthesis of lead oxide nanoparticles for photo-electrocatalytic and antimicrobial applications. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1175114. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1175114>

- Lee, C., Kim, J. Y., Lee, W. I., Nelson, K. L., Yoon, J., & Sedlak, D. L. (2008). Bactericidal effect of zero-valent iron nanoparticles on *Escherichia coli*. *Environmental Science & Technology*, 42(13), 4927-4933.
<https://doi.org/10.1021/es800408u>
- Logambal, S., Chandrasekar, M., Kumar, R. A., Inmozhi, C., Aravindan, S., Uthrakumar, R., Naveenkumar, S., Kumaran, M., & Kaviyarasu, K. (2024). Biosynthesis of PbO nanoparticles via *Adhatoda vesica* (Justicia adhatoda) leaves extract for antimicrobial and photocatalytic applications. *Journal of King Saud University-Science*, 36(5), 103169.
<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2024.103169>
- Malik, S., Muhammad, K., & Waheed, Y. (2023). Emerging applications of nanotechnology in healthcare and medicine. *Molecules*, 28(18), 6624.
<https://doi.org/10.3390/molecules28186624>
- Manju, S., Malaikozhundan, B., Vijayakumar, S., Shanthi, S., Jaishabanu, A., Ekambaram, P., & Vaseeharan, B. (2016). Antibacterial, antibiofilm and cytotoxic effects of *Nigella sativa* essential oil coated gold nanoparticles. *Microbial pathogenesis*, 91, 129-135.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.11.021>
- Masruri, M., Pangestin, D. N., Ulfa, S. M., Riyanto, S., Srihardyastutie, A., & Rahman, M. F. (2018). A potent *Staphylococcus aureus* growth inhibitor of a dried flower extract of *Pinus merkusii* Jungh & De Vriese and copper nanoparticle. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 299(1), 012072.
<https://doi.org/10.1088/1757-899X/299/1/012072>
- Miri, A., Sarani, M., Hashemzadeh, A., Mardani, Z., & Darroudi, M. (2018). Biosynthesis and cytotoxic activity of lead

- oxide nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 11(4), 567-572.
<https://doi.org/10.1080/17518253.2018.1547926>
- Motelica, L., Fikai, D., Fikai, A., Truşcă, R. D., Ilie, C. I., Oprea, O. C., & Andronesu, E. (2020). Innovative antimicrobial chitosan/ZnO/Ag NPs/citronella essential oil nanocomposite—Potential coating for grapes. *Foods*, 9(12), 1801.
<https://doi.org/10.3390/foods9121801>
- Motelica, L., Fikai, D., Oprea, O., Fikai, A., Trusca, R. D., Andronesu, E., & Holban, A. M. (2021). Biodegradable alginate films with ZnO nanoparticles and citronella essential oil—A novel antimicrobial structure. *Pharmaceutics*, 13(7), 1020.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071020>
- Motelica, L., Oprea, O. C., Vasile, B. S., Fikai, A., Fikai, D., Andronesu, E., & Holban, A. M. (2023). Antibacterial activity of solvothermal obtained zno nanoparticles with different morphology and photocatalytic activity against a dye mixture: Methylene blue, rhodamine b and methyl orange. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5677.
<https://doi.org/10.3390/ijms24065677>
- Mousavi, S. M., Hashemi, S. A., Ramakrishna, S., Esmaeili, H., Bahrani, S., Koosha, M., & Babapoor, A. (2019). Green synthesis of supermagnetic Fe₃O₄–MgO nanoparticles via Nutmeg essential oil toward superior anti-bacterial and anti-fungal performance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101352.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101352>
- Muhammad, W., Ullah, N., Haroon, M., & Abbasi, B. H. (2019). Optical, morphological and biological analysis of zinc

- oxide nanoparticles (ZnO NPs) using Papaver somniferum L. *RSC Advances*, 9(51), 29541-29548. <https://doi.org/10.1039/c9ra04424h>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
- Muniyappan, N., & Nagarajan, N. S. (2014). Green synthesis of gold nanoparticles using Curcuma pseudomontana essential oil, its biological activity and cytotoxicity against human ductal breast carcinoma cells T47D. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2(4), 2037-2044. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2014.03.004>
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., ... & Tasak, N. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Noukelag S., Mohamed H., Razanamahandry L., Ntwampe S., & Arendse, C. (2021). Bio-inspired synthesis of PbO nanoparticles (NPs) via an aqueous extract of Rosmarinus officinalis (rosemary) leaves. *Materialstoday:Proceedings*, 36(2), 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.852>
- Obeizi, Z., Benbouzid, H., Ouchenane, S., Yilmaz, D., Culha, M., & Bououdina, M. (2020). Biosynthesis of Zinc oxide nanoparticles from essential oil of Eucalyptus globulus with antimicrobial and anti-biofilm activities. *Materials Today Communications*, 25, 101553. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101553>

- Omonijo, F. A., Ni, L., Gong, J., Wang, Q., Lahaye, L., & Yang, C. (2018). Essential oils as alternatives to antibiotics in swine production. *Animal Nutrition*, 4(2), 126-136. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.09.001>
- Oprea, O., Andronescu, E., Ficai, D., Ficai, A., N Oktar, F., & Yetmez, M. (2014). ZnO applications and challenges. *Current Organic Chemistry*, 18(2), 192-203. <https://doi.org/10.2174/13852728113176660143>
- Oueslati, M. H., Ben Tahar, L., Alzahrani, A. K., Basha, J., & Elkader, O. H. A., (2021). Biosynthesis of gold nanoparticles by essential oil of diplotaxis acris characterization and antimicrobial activities. *Oriental Journal of Chemistry*, 37, 405-412. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/370220>
- Padmavathy, N., & Vijayaraghavan, R. (2008). Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles—an antimicrobial study. *Science and Technology of Advanced Materials*. 9(3):035004. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/9/3/035004>
- Peña, M. M. O., Koch, K. A., & Thiele, D. J. (1998). Dynamic regulation of copper uptake and detoxification genes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular and Cellular Biology*, 18(5), 2514-2523. <https://doi.org/10.1128/mcb.18.5.2514>
- Prabhu, Y. T., Rao, K. V., Kumari, B. S., Kumar, V. S. S., & Pavani, T. (2015). Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles and its antibacterial application. *International Nano Letters*, 5, 85-92. <https://doi.org/10.1007/s40089-015-0141-z>
- Prado, V., Vidal, R., & Durán, C. (2012). Aplicación de la capacidad bactericida del cobre en la práctica

- médica. *Revista Médica de Chile*, 140(10), 1325-1332.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001000014>
- Qi, K., Xing, X., Zada, A., Li, M., Wang, Q., Liu, S., Lin, H., & Wang, G. (2020). Transition metal doped ZnO nanoparticles with enhanced photocatalytic and antibacterial performances: experimental and DFT studies. *Ceramics International*, 46(2), 1494-1502.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.09.116>
- Rai, M., Paralikar, P., Jogee, P., Agarkar, G., Ingle, A. P., Derita, M., & Zacchino, S. (2017). Synergistic antimicrobial potential of essential oils in combination with nanoparticles: Emerging trends and future perspectives. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1-2), 67-78.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.013>
- Rashidipour, M., Soroush, S., Ashrafi, B., Sepahvand, A., Rasoulilian, B., Sohrabi, S. S., & Babaeenezhad, E. (2024). Green synthesis of gold nanoparticles (AuNPs) using aqueous extract and essential oils from *Satureja Khuzestanica* Jamzad: evaluation of their antibacterial and antifungal activities. *Biologia*, 79(1), 333-342.
<https://doi.org/10.1007/s11756-023-01555-8>
- Ribeiro, A. I., Dias, A. M., & Zille, A. (2022). Synergistic effects between metal nanoparticles and commercial antimicrobial agents: a review. *ACS Applied Nano Materials*, 5 (3), 3030-3064.
<https://doi.org/10.1021/acsanm.1c03891>
- Sadat Shandiz, S. A., Shafiee Ardestani, M., Shahbazzadeh, D., Assadi, A., Ahangari Cohan, R., Asgary, V., & Salehi, S. (2017). Novel imatinib-loaded silver nanoparticles for enhanced apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. *Artificial Cells, Nanomedicine, and*

- Biotechnology*, 45(6), 1082-1091.
<https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1202257>
- Safaei-Ghomi, J., & Ahd, A. A. (2010). Antimicrobial and antifungal properties of the essential oil and methanol extracts of *Eucalyptus largiflorens* and *Eucalyptus intertexta*. *Pharmacognosy magazine*, 6(23), 172-175. DOI: 10.4103/0973-1296.66930
- Saporito, F., Sandri, G., Bonferoni, M. C., Rossi, S., Boselli, C., Icaro Cornaglia, A., Mannucci, B., Grisoli, P., Vigani, B., & Ferrari, F. (2017). Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing. *International Journal of Nanomedicine*, 2018(13), 175-186.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S152529>
- Sathiyaraj, S., Suriyakala, G., Gandhi, A. D., Babujanarthanam, R., Almaary, K. S., Chen, T. W., & Kaviyarasu, K. (2021). Biosynthesis, characterization, and antibacterial activity of gold nanoparticles. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1842-1847.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.007>
- Senthil, M., & Ramesh, C. (2012). Biogenic synthesis OF Fe₃O₄ nanoparticles using tridax procumbens leaf extract and its antibacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*. *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*, 7, 1655-1660.
- Shahvalizadeh, R., Ahmadi, R., Davandeh, I., Pezeshki, A., Seyed Moslemi, S. A., Karimi, S., Rahimi, M., Hamishehkar, H., & Mohammadi, M. (2021). Antimicrobial bio-nanocomposite films based on gelatin, tragacanth, and zinc oxide nanoparticles – Microstructural, mechanical, thermo-physical, and barrier properties. *Food Chemistry*, 354, 129492.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129492>

- Sharma, A., Kumar, A., Gautam, M., Kumari, S., & Thakur, M. (2023). Bio-synthesis of lead oxide nanoparticles using Chinese Mahogany plant extract (CMPE@ LO) for photocatalytic and antimicrobial activities. *BioNanoScience*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2490360/v1>
- Shin, J., Na, K., Shin, S., Seo, S. M., Youn, H. J., Park, I. K., & Hyun, J. (2019). Biological activity of thyme white essential oil stabilized by cellulose nanocrystals. *Biomolecules*, 9(12), 799. <https://doi.org/10.3390/biom9120799>
- Shin, J., Naskar, A., Ko, D., Kim, S., & Kim, K. S. (2022). Bioconjugated thymol-zinc oxide nanocomposite as a selective and biocompatible antibacterial agent against staphylococcus species. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6770. <https://doi.org/10.3390/ijms23126770>
- Skłodowski, K., Chmielewska-Deptuła, S. J., Piktel, E., Wolak, P., Wollny, T., & Bucki, R. (2023). Metallic nanosystems in the development of antimicrobial strategies with high antimicrobial activity and high biocompatibility. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2104. <https://doi.org/10.3390/ijms24032104>
- Spoială, A., Ilie, C. I., Truşcă, R. D., Oprea, O. C., Surdu, V. A., Vasile, B. Ş., Ficaî, A., Ficaî, D., Andronescu, E., & Diţu, L. M. (2021). Zinc oxide nanoparticles for water purification. *Materials*, 14(16), 4747. <https://doi.org/10.3390/ma14164747>
- Stefanakis, M. K., Touloupakis, E., Anastasopoulos, E., Ghanotakis, D., Katerinopoulos, H. E., & Makridis, P. (2013). Antibacterial activity of essential oils from plants

- of the genus *Origanum*. *Food Control*, 34(2), 539-546.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.05.024>
- Sun, J., Jiang, H., Wu, H., Tong, C., Pang, J., & Wu, C. (2020). Multifunctional bionanocomposite films based on konjac glucomannan/chitosan with nano-ZnO and mulberry anthocyanin extract for active food packaging. *Food Hydrocolloids*, 107, 105942. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105942>
- Tariq, S., Wani, S., Rasool, W., Shafi, K., Bhat, M. A., Prabhakar, A., Shalla, A. H., & Rather, M. A. (2019). A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 134, 103580. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103580>
- Taylor, E. N., & Webster, T. J. (2009). The use of superparamagnetic nanoparticles for prosthetic biofilm prevention. *International Journal of Nanomedicine*, 4, 145-152.
- Touati, D. (2000). Iron and oxidative stress in bacteria. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 373(1), 1-6. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1518>
- Tran, N., Mir, A., Mallik, D., Sinha, A., Nayar, S., & Webster, T. J. (2010). Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Nanomedicine*, 5, 277-283. <https://doi.org/10.2147/IJN.S9220>
- Vijayakumar, G., Kesavan, H., Kannan, A., Arulanandam, D., Kim, J. H., Kim, K. J., Song, H. J., Kim, H. J., & Rangarajulu, S. K. (2021). Phytosynthesis of copper

- nanoparticles using extracts of spices and their antibacterial properties. *Processes*, 9(8), 1341. <https://doi.org/10.3390/pr9081341>
- Vincent, M., Duval, R. E., Hartemann, P., & Engels-Deutsch, M. (2018). Contact killing and antimicrobial properties of copper. *Journal of Applied Microbiology*, 124(5), 1032-1046. <https://doi.org/10.1111/jam.13681>
- Visan, A. I., & Negut, I. (2024). Coatings based on essential oils for combating antibiotic resistance. *Antibiotics*, 13(7), 625. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070625>
- Wang, G. H., Cao, Z., Gu, D., Pfänder, N., Swertz, A. C., Spliethoff, B., Bongard, H. J., Weidenthaler, C., Schmidt, W., Rinaldi, R., & Schüth, F. (2016). Nitrogen-doped ordered mesoporous carbon supported bimetallic PtCo nanoparticles for upgrading of biophenolics. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(31), 8850-8855. <https://doi.org/10.1002/anie.201511558>
- Wencewicz, T. A. (2019). Crossroads of antibiotic resistance and biosynthesis. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3370-3399. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>
- World Health Organization, (2020). Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-factsheet.pdf>
- World Bank. (2017). Drug-resistant infections: a threat to our economic future (Vol.2 of 2): final report. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758>
- Yıldız, İ., Varkal, M. A., & Ünüvar, E. (2014). Günümüzde sefalosporinler ve antibiyotik direnci. *Journal of Child*, 14(1), 22-27. <https://doi.org/10.5222/j.child.2014.022>

- Zafer, C. (2021). Nanotechnology, society and national security. *Güvenlik Bilimleri Dergisi*, 10(1), 193-216. <https://doi.org/10.28956/gbd.845173>
- Zehra, A., Wani, S. M., Jan, N., Bhat, T. A., Rather, S. A., Malik, A. R., & Hussain, S. Z. (2022). Development of chitosan-based biodegradable films enriched with thyme essential oil and additives for potential applications in packaging of fresh collard greens. *Scientific Reports*, 12(1), 16923. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20751-1>.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNE KARŞI ALTERNATİF VE YENİLİKÇİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Zerife ORHAN¹

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, 20. yüzyılın en önemli tıbbi keşiflerinden biri olup, milyonlarca insanın hayatını kurtarmıştır. Ancak bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirmesiyle ortaya çıkan antimikrobiyal direnç, günümüzde küresel sağlığı tehdit eden ciddi bir sorun haline gelmiştir. Direncin başlıca nedenleri arasında; aşırı ve yanlış antibiyotik kullanımı, tarımsal uygulamalardaki kontrolsüz antibiyotik kullanımı, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki yetersizlik ve mikroorganizmaların genetik adaptasyon yetenekleri yer almaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus* ve çoklu ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* gibi dirençli patojenler, geleneksel tedavi yaklaşımlarını yetersiz bırakmakta ve yeni alternatif stratejilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Singha vd., 2024).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 tarihli raporuna göre, antimikrobiyal direnç her yıl yaklaşık 700.000 kişinin ölümüne neden olmakta ve bu sayının 2050 yılına kadar 10 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, antimikrobiyal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, zarife70@hotmail.com, 0000-0003-2154-3074.

direncin küresel ekonomiye maliyetinin trilyonlarca doları bulabileceği bildirilmektedir (WHO, 2019).

DSÖ tarafından açıklandığı üzere antimikrobiyal direnç, etkili kontrol stratejileri geliştirilmesi gereken yüksek öncelikli bir konudur. Yetersiz ve gecikmiş tanı, antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımına neden olarak antimikrobiyal direnç gelişimini hızlandırmaktadır. Özellikle düşük gelirli ve yüksek nüfus yoğunluğuna sahip bölgelerde bu durum daha belirgin olup, dirençli patojenlerin yayılımını kolaylaştırmaktadır. Fenotipik yöntemler, biyokimyasal testler ve moleküler teknikler gibi klasik antimikrobiyal direnç tanı yaklaşımları ise hem zaman alıcı hem de yüksek maliyetli olması nedeniyle uygulamada sınırlılıklar yaratmaktadır (Saxena vd., 2022).

Antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı yüksek doz antibiyotik kullanımının yol açtığı olumsuz etkileri önlemek amacıyla çeşitli alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında bakteriyofaj tedavisi, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), organik asitler ve kısa zincirli yağ asitleri, bitkisel kaynaklı bileşikler, mikrobiyota temelli yaklaşımlar, CRISPR-Cas sistemleri, nanoteknoloji tabanlı stratejiler, konak savunma peptitleri ve fotodinamik terapi gibi yenilikçi seçenekler yer almaktadır. Bu alternatif yaklaşımlar, mevcut antimikrobiyallerin etkinliğini korumaya yönelik stratejilerle birlikte değerlendirildiğinde, antimikrobiyal direnç sorununa karşı bütüncül ve sürdürülebilir çözümler sunma potansiyeline sahiptir.

Bu çalışma, antimikrobiyal dirence karşı geliştirilen alternatif yaklaşımları detaylı şekilde inceleyerek hem güncel bilimsel gelişmeleri özetlemeyi hem de bu alandaki yenilikçi stratejilere ve uygulanabilir çözümlere olan gereksinimi vurgulamayı amaçlamaktadır.

2. BAKTERİYOFAJ (FAJ) TEDAVİSİ

Bakteriyofajlar (BP'ler) ya da yaygın adıyla “fajlar”, bakterileri enfekte ederek öldüren, doğada doğal olarak bulunan virüslerdir. Dünya genelinde yaklaşık 10^{31} faj bulunduğu tahmin edilmekte olup, bu sayı bakterilerin sayısının yaklaşık on katına denk gelmektedir (Skurnik, 2022). Son yıllarda, artan antibiyotik direnç ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki zorluklar nedeniyle, bakteriyofajlar alternatif bir antimikrobiyal strateji olarak yeniden ilgi odağı haline gelmiştir (Wei vd., 2020; Tamma & Suh, 2021).

Fajlar ilk kez 1915 yılında Twort ve 1917 yılında d'Hérelle tarafından keşfedilmiş, antibiyotiklerin bulunmasından önce bakteriyel enfeksiyonlara karşı umut verici bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir. Ancak 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin yaygın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, Batı dünyasında fajlara olan ilgi azalmıştır. Buna karşın Sovyetler Birliği'nde, özellikle Gürcistan'daki Eliava Enstitüsü'nde fajların terapötik kullanımı sürdürülmüştür. Günümüzde ise, antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu küresel sağlık krizinin derinleşmesiyle, DSÖ antibiyotik direncini en önemli küresel tehditlerden biri olarak tanımlamış ve faj tedavisi yeniden gündeme gelmiştir (Hatfull vd., 2022).

Virülan (litik) fajlar, antimikrobiyal dirençle mücadelede çeşitli avantajlar sunar. Öncelikle, yalnızca hedef bakterilere özgü oldukları için insan hücrelerine ve faydalı mikrobiyotaya zarar vermezler. Bu özgüllük, onları güvenli bir tedavi seçeneği haline getirir. Fajlar sadece hedef bakteri varlığında çoğaldıklarından, kendi kendini sınırlayan bir biyolojik kontrol mekanizması sunarlar. Ayrıca, yüksek özgüllükleri sayesinde antibiyotiklere kıyasla daha az direnç gelişimi gözlenir ve antibiyotiklerle çapraz direnç oluşturma olasılıkları düşüktür. Bazı fajların biyofilm yıkıcı enzimler üretmesi ise, dirençli kronik enfeksiyonların

tedavisinde ek fayda sağlar (Uyttebroek vd., 2022). Tüm bu özellikler dikkate alındığında, bakteriyofajlar antibiyotik direncine karşı geleceğin potansiyel biyoterapötik ajanları arasında yer almaktadır.

3. ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER (AMP'ler)

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler); insanlar, hayvanlar, bitkiler ve böcekler de dâhil olmak üzere çok hücreli canlıların doğuştan gelen bağışıklık sistemlerinin temel bileşenlerinden biridir. Doğal olarak oluşan bu kısa peptit zincirleri; bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi çok çeşitli patojenlere karşı koruma sağlayarak organizmada ilk savunma hattını oluşturur (Mba & Nweze, 2022; Bucataru & Ciobanasu, 2024). “Konak savunma peptitleri” veya “doğuştan gelen savunma düzenleyici peptitler” olarak da adlandırılan AMP'ler, özgül olmayan şekilde mikropları tanıyarak bağışıklık tepkisinin oluşmasına aracılık eden temel moleküller arasında yer alır (Mba & Nweze, 2022).

AMP'lerin tarihçesi, 1939 yılında Dubois tarafından toprak basillerinden izole edilen ve fareleri pnömokok enfeksiyonlarına karşı koruyan bir maddenin tanımlanmasıyla başlamıştır. 1940 yılında Dubois ve Hotchkiss bu maddeyi “Gramisidin” olarak adlandırmış ve özellikle topikal yara tedavisindeki olumlu etkilerini vurgulamışlardır. 1941 yılında tanımlanan “Tirozin”, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili bulunmuş; ancak insan kan hücreleri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle dikkat çekmiştir. Aynı yıl, buğday (*Triticum aestivum*) bitkisinden izole edilen ve “Purotiyonin” adı verilen başka bir AMP'nin ise mantarlara ve patojenik bakterilere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Akar vd., 2020). Ocak 2024 itibarıyla doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak türetilmiş yaklaşık 3940 AMP tanımlanmıştır. Bu peptitler yalnızca antibakteriyel değil; aynı zamanda antiviral, antifungal,

antikanser ve immünomodülatör özellikler de göstermektedir. Genellikle 12–50 amino asitten oluşan bu moleküller, amfipatik yapıları ve çoğunlukla pozitif yük taşımaları sayesinde mikrobiyal zarlarla kolayca etkileşime girebilmektedirler. Düşük toksisiteleri, termal stabiliteleri ve geniş biyolojik etki spektrumları, onları umut vadeden antimikrobiyal ajanlar haline getirmektedir (Bucataru & Ciobanasu, 2024).

AMP'lerin etki mekanizmaları genellikle bakteriyel zarları hedef alır. Pozitif yüklü yüzeyleri sayesinde bakteriyel hücre zarına elektrostatik olarak bağlanır, ardından hidrofobik özellikleri ile membranı destabilize ederek hücre ölümüne yol açarlar. Bu çoklu hedefleme kapasitesi, geleneksel antibiyotiklere kıyasla direnç gelişimini sınırlandırmaktadır (Xuan vd., 2023). Ayrıca, AMP'ler konak bağışıklık sisteminin modülasyonunda da önemli roller oynar ve bu özellikleri onları yalnızca antimikrobiyal değil, aynı zamanda immünolojik açıdan da stratejik ajanlar haline getirmektedir (Mba & Nweze, 2022).

AMP'lerin etkinlikleri genellikle minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri ile değerlendirilmekte olup, özellikle Gram negatif bakterilere karşı gösterdikleri güçlü etkiler dikkat çekicidir. İnsan vücudu pek çok doğal AMP üretir. Bu peptitlerden en iyi bilinenlerden biri olan katelisinler, *Streptococcus*, *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) gibi patojenlere karşı yüksek antimikrobiyal aktivite sergilemektedir. Defensinler, α ve β alt gruplarına ayrılır; α -defensinlerin bazı virüslere (örneğin adenovirüs, herpes, influenza ve papilloma) karşı antiviral etkileri olduğu bildirilmiştir. β -defensinler ise özellikle viral zarfları hedef alarak enfeksiyonların yayılmasını önleyici etkiler gösterir (Akün & Kökbaşı, 2021).

Gelişen biyoteknolojik yaklaşımlarla birleştirilen AMP'ler, antimikrobiyal etkinliklerini daha da artırabilecek

potansiyele sahiptir. Tek bir bakteriyel hedef yerine çoklu yapısal bileşenlere etki etmeleri, onları antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiş patojenlerle mücadelede oldukça değerli kılmaktadır. Bu yönleriyle AMP'ler, gelecekte geleneksel antibiyotiklere güçlü ve sürdürülebilir bir alternatif olarak sağlık alanında önemli bir yer edinmeye adaydır (Xuan vd., 2023).

4. ORGANİK ASİTLER VE KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ

Organik asitler, tarihsel olarak gıda katkı maddeleri ve koruyucular olarak kullanılmış, bozulmayı önleme ve raf ömrünü uzatma amaçlı tercih edilmiştir. Bu grup; doymuş düz zincirli monokarboksilik asitler ile bunların doymamış, hidroksilik, fenolik ve çok karboksilik türevlerini içerir. Özellikle kısa zincirli yağ asitleri —asetat, propiyonat ve bütirat— hem insanlarda hem de gıda hayvanlarında gastrointestinal sistemde yüksek konsantrasyonlarda doğal olarak üretilmektedir. Gıda endüstrisinde bu asitler, başlangıçta küf önleyici olarak, sonrasında ise bakterisidal potansiyelleri nedeniyle hayvan yemlerinde kullanılmaya başlanmıştır (Ricke, 2003; Ji vd., 2023). Organik asitler, antibakteriyel etkilerini farklı mekanizmalarla gösterir. Bu bileşikler bakteriyel hücre zarından geçerek hücre içinde pH dengesini bozar, enerji tüketimini artırır ve hücrel stres yaratır. Zar yapısını etkileyerek ATP üretimini azaltabilir ve hücre içeriğinin sızmasına yol açabilir. Ayrıca, hücre içinde biriken anyonlar toksik etki yaratabilir. Organik asitler aynı zamanda besin taşınımını engelleyip DNA ve protein sentezini bozarak bakteriyel büyümeyi durdurabilir. Bu çok yönlü etkiler, organik asitleri önemli antimikrobiyal ajanlar haline getirmektedir (Ricke, 2003).

Asetik, bütirik ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri, hem gıda koruyucusu olarak uzun süredir kullanılmakta

hem de bağırsak mikrobiyotası tarafından doğal olarak üretilmektedir. Konsantrasyonları bireyin diyetine ve mikrobiyota yapısına bağlı olarak değişmekle birlikte, kolonda yüksek, ileumda ise daha düşük seviyelerde bulunurlar. Kısa zincirli yağ asitleri, konak metabolizması ve bağışıklığını desteklemenin yanı sıra, enterik patojenlerin çoğalmasını, tutunmasını ve virülansını baskılayarak potansiyel terapötik ajanlar olarak dikkat çekmektedir (Kadry vd., 2023).

Yapılan bir çalışmada, kalın bağırsakta bulunan doğal kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonlarının, *E. coli* izolatlarını β -laktam antibiyotiklere karşı yeniden duyarlı hale getirdiğini ve özellikle β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının etkinliğini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Ayrıca, kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonu ve pH düzeyinin *E. coli*'nin büyüme, hareketlilik ve virülans gen ekspresyonu üzerinde belirleyici etkileri olduğu bulunmuştur. İleum koşullarını taklit eden düşük konsantrasyonlu kısa zincirli yağ asitleri (pH 7.4), *E. coli*'nin büyümesini ve virülansını artırırken; kolonik koşulları taklit eden yüksek konsantrasyonlu kısa zincirli yağ asitleri (pH 6.5) bu etkileri baskılamıştır (Kadry vd., 2023). Benzer etkiler *Salmonella* suşlarında da gözlenmiştir (Halstead vd., 2015).

5. BİTKİSEL VE DOĞAL ÜRÜNLER

İnsanlık tarihi boyunca tıbbi bitkiler hastalıkların tedavisinde temel bir rol oynamış, Mezopotamya'daki fosil bulguları bu kullanımın en az 60.000 yıl öncesine dayandığını göstermiştir. Başlangıçta deneyim ve gözleme dayanan bu uygulamalar, zamanla bilimsel temellere oturtulmuştur. Sentetik ilaçların keşfinden önce, bitkiler uzun süre hastalıkların birincil tedavi aracı olarak kullanılmıştır. Ancak 20. yüzyılın ortalarında antibiyotiklerin (örneğin penisilin ve sülfonamidler) keşfiyle birlikte modern tıbbın yükselişi, bitkisel tedavilere olan ilgiyi

azaltmıştır. Günümüzde ise antibiyotiklere karşı gelişen direnç sorunu, tıbbi bitkileri yeniden bilimsel ilgi odağı haline getirmiştir (Abdallah vd., 2023).

Modern antibiyotiklerin gelişiminden çok önce antimikrobiyal ajanlar olarak değerlendirilen bitkisel ürünler, geleneksel tıpta yüzyıllardır kullanılmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 250.000 ila 500.000 bitki türü bulunduğu tahmin edilmesine rağmen, yalnızca küçük bir kısmı insanlar tarafından kullanılmakta; çoğu ise tıbbi potansiyeli açısından hâlâ yeterince araştırılmamıştır (Cowan, 1999). Sanayi Devrimi sırasında bu alanda geçici bir duraklama yaşansa da antibiyotik direncinin artmasıyla birlikte tıbbi bitkilere yönelik ilgi yeniden canlanmıştır. DSÖ, bitkisel ilaçların gelişmekte olan ülkelerde birincil sağlık hizmetlerinde, gelişmiş ülkelerde ise tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde kullanıldığını bildirmektedir (WHO, 2004; Moloney, 2016).

Doğal ürünler, özellikle dirençli bakterilere karşı etkili potansiyelleri nedeniyle günümüzde büyük önem kazanmıştır. Hem saf doğal bileşikler hem de bunların sentetik türevleri, dirençli enfeksiyonlara karşı alternatif antimikrobiyal ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Elmaidomy vd., 2022). Genellikle bitkiler, mantarlar, mikroorganizmalar ve bazı hayvanlardan elde edilen bu doğal bileşikler, kimyasal olarak modifiye edilmemiş ikincil metabolitlerdir. Geleneksel antibiyotikler çoğunlukla sınırlı sayıda hedefe etki ederken, doğal ürünler birden çok moleküler hedefe bağlanarak direnç gelişimini zorlaştırır. Bu özellik, özellikle henüz keşfedilmemiş çok sayıda biyoaktif bileşik içeren bitkiler açısından umut vericidir (Díaz-Puertas vd., 2023; Álvarez-Martínez vd., 2020). Tıbbi bitkiler, alkaloidler, flavonoidler, terpenoidler, tanenler, kumarinler, lektinler, fenolikler, uçucu yağlar, polipeptitler ve poliasetilenler gibi zengin bir fitokimyasal içeriğe sahiptir. Bu bileşikler, çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı bakterisidal veya bakteriyostatik etkiler

gösterebilir (Silva vd., 2021; Sharifi-Rad vd., 2022). Aynı zamanda yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde öncü moleküller olarak değerlendirilmektedir (Khameneh vd., 2019; Gadisa vd., 2019).

Fitokimyasalların antimikrobiyal etkileri yalnızca patojenleri yok etmekle sınırlı değildir; aynı zamanda çoklu hedeflere bağlanarak bakterilerde direnç gelişimini önemli ölçüde engelleyebilir. Bu “moleküler karışıklık” etkisi, klasik antibiyotiklere kıyasla daha etkili bir direnç yönetimi sunar (Díaz-Puertas vd., 2023). Bu nedenle, doğal ürünlerin antimikrobiyal potansiyelini ortaya koymak amacıyla izolasyon, karakterizasyon ve fitokimyasal analiz gibi çeşitli analitik yöntemler geliştirilmektedir. Özellikle alkaloidler, terpenoidler, tanenler, flavonoidler ve kumarinler, çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı etkili olabilecek önemli adaylar arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin yapısal çeşitliliği ve sinerjik etkileşim potansiyelleri, onları sentetik antibiyotiklere göre daha avantajlı hale getirmektedir (Seukep vd., 2023).

6. MİKROBİYOTA TEMELLİ YAKLAŞIMLAR

İnsan bağırsak mikrobiyotası metabolizma, bağışıklık ve patojen savunmasında önemli rol oynar. Mikrobiyotadaki dengesizlik (disbiyoz), antibiyotik kullanımı gibi etkenlerle ortaya çıkabilir ve sistemik sağlık sorunlarına yol açabilir. Geniş spektrumlu antibiyotikler faydalı bakterileri yok ederek dirençli patojenlerin çoğalmasına, kolonizasyon direncinin azalmasına ve direnç genlerinin yayılmasına neden olur. Ayrıca bağırsak-beyin eksenini üzerinden sinirsel işlevleri bozarak gastrointestinal sistemin bütünlüğünü etkiler. Disbiyoz, epitel bariyerin zayıflamasına, *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) gibi enfeksiyonların artmasına ve özellikle kritik hastalarda sistemik enfeksiyon riskinin yükselmesine yol açabilir. Bu nedenle fekal

mikrobiyota transplantasyonu (FMT), probiyotikler ve sinbiyotikler gibi mikrobiyota destekleyici tedaviler ile antibiyotiklerin bilinçli kullanımı büyük önem taşımaktadır (Cusumano vd., 2025).

FMT kökeni 4. yüzyıl Çin'ine dayanmakta olup, bu dönemde şiddetli ishalin tedavisinde dışkı süspansiyonları kullanılmıştır. 16. yüzyılda Çinli ve Arap hekimler benzer uygulamaları geliştirirken, Avrupa'da hayvanların dışkı yeme davranışı mikrobiyal dengenin önemine işaret etmiştir. Modern tıpta ilk belgelenmiş FMT uygulaması ise 1958'de, psödomembranöz kolitli hastalarda — muhtemelen *C. difficile* enfeksiyonu nedeniyle — gerçekleştirilmiştir. Araştırmalar, antibiyotikler tarafından bozulan bağırsak mikrobiyotasının, sağlıklı donör dışkısıyla restore edilebileceğini ortaya koymuştur. FMT, özellikle 1980'lerden itibaren *C. difficile* enfeksiyonlarının tedavisinde bilinçli şekilde uygulanmaya başlanmıştır (De Groot vd., 2017).

FMT; sağlıklı bir donörden elde edilen dışkının, mikrobiyota dengesinin bozulduğu bir alıcıya transfer edilmesiyle uygulanan bir tedavi yöntemidir. Özellikle antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen ve tedaviye dirençli *C. difficile* enfeksiyonlarında yüksek başarı oranlarıyla öne çıkmaktadır. Temel hedefi, bozulan mikrobiyotayı yeniden yapılandırarak konakçının bağıışıklık ve mikrobiyal dengesini eski haline getirmektir (Woodworth et al., 2023; Amrane ve Lagier, 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalar, FMT'nin çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmaların dekolonizasyonu ve direnç genlerinin azaltılmasında da umut vadettiğini göstermektedir (Davido vd., 2025).

İnsan bağırsak mikrobiyotası; bakteri, mantar, virüs ve protozoa gibi çeşitli mikroorganizmaları içerir ve konakçı sağlığında önemli işlevler üstlenir. Bu mikroorganizmalar, besin

fermentasyonu, vitamin ve amino asit üretimi, patojen kolonizasyonunun önlenmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve nörolojik fonksiyonların modülasyonunda rol oynamaktadır (Pilmis vd., 2020). Mikrobiyotanın büyük kısmını Bacteroidetes ve Firmicutes filumları oluştururken, Actinobacteria ve Proteobacteria daha düşük oranda bulunur. Mikrobiyal yoğunluk gastrointestinal kanal boyunca distale doğru artar ve kolonda gram içerik başına 10^{12} bakteriye ulaşmaktadır (Ley vd., 2006).

Normalde simbiyotik bir yapı sergileyen mikrobiyota, bağışıklık baskılanması gibi durumlarda fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *C. difficile* ve *Bacteroides fragilis* gibi türler bu patojenler arasında yer alır (Wyres vd., 2021). Hastane ortamı, kontamine gıdalar ve su gibi dış kaynaklar aracılığıyla çoklu ilaca dirençli patojenlerle kolonizasyon gerçekleşebilir (Wuethrich vd., 2021). Antibiyotik kullanımı, mikrobiyotada disbiyoz oluşturarak kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini azaltır, bağırsak pH'ını yükseltir ve bu durum gram negatif dirençli bakterilerin kolonizasyonunu kolaylaştırır. Oysa dengeli bir mikrobiyota, kısa zincirli yağ asitleri üretimi yoluyla bu kolonizasyona karşı koruyucu rol oynar (Pickard vd., 2017).

7. CRISPR-Cas TEMELLİ SİSTEMLER

CRISPR-Cas sistemleri, prokaryotik organizmaların adaptif bağışıklık mekanizmasını temsil eden, son derece özgül ve programlanabilir savunma araçlarıdır. Bu sistem ilk olarak 1987–1993 yılları arasında *E. coli* üzerinde yapılan araştırmalarda keşfedilmiş; 24 nükleotitlik kısa tekrar eden dizilerin varlığı bildirilmiştir. Aynı yıllarda Francisco Mojica ve ekibi yüksek tuzluluk koşullarında yaşayan *Haloferox mediterranei* adlı arke türünde benzer tekrar dizileri tanımlamış

ve bu dizilerin birçok mikroorganizmanın genomunda korunduğunu göstermiştir. Mojica ve ekibi, 88 farklı türde yaptığı karşılaştırmalı analizlerle, bu tekrar dizileri arasındaki boşluklarda (spacer) bulunan dizilerin yaklaşık üçte ikisinin diğer türlerle benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular doğrultusunda, bu dizilerin mikroorganizmaların önceki enfeksiyonlara karşı bir tür bağışıklık hafızası oluşturduğuna dair ilk ipuçları elde edilmiştir (Sen & Mukhopadhyay, 2024). 2002 yılında Makarova ve arkadaşları, bu tekrar dizilerini “Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarlar (CRISPR)” olarak adlandırmış; bu dizilerle ilişkili genleri ise “CRISPR-associated (Cas)” genleri olarak tanımlamıştır. 2005’te Mojica ve arkadaşları, CRISPR dizilerinin bakteriyofaj DNA’larıyla eşleştiğini göstermiştir. Takip eden yıllarda, Makarova ve ekibi (2006), CRISPR ve Cas genleri arasındaki ilişkiyi hesaplamalı analizlerle desteklemiş; 2007 yılında Barrangou ve arkadaşları, CRISPR-Cas sisteminin bakterilere, fajlara karşı direnç sağladığını deneysel olarak kanıtlamıştır. Ayrıca 2011 yılında bu sistemin *Streptococcus thermophilus*’tan *E. coli*’ye aktarılabildiği gösterilerek, sistemin türler arası taşınabilirliği de ortaya konmuştur (Sapranauskas vd., 2011).

CRISPR, prokaryot genomlarında yer alan ve önceki bakteriyofaj ya da plazmid saldırılarından türeyen kısa DNA dizilerini içeren tekrar-aralayıcı tekrar kümelerinden oluşur. Bu diziler, yabancı genetik materyale karşı özgül bağışıklık yanıtı oluşturulmasında rol alır. CRISPR savunma sistemi üç temel aşamadan oluşur: (I) Yabancı DNA’dan alınan kısa diziler (spacer) CRISPR bölgesine entegre edilir. (II) CRISPR bölgesi transkribe edilerek öncül crRNA (pre-crRNA) oluşur ve bu moleküller olgun crRNA’lara işlenir. (III) crRNA, Cas proteinleriyle kompleks oluşturarak özgül yabancı DNA

dizilerini tanır ve bu dizileri keserek etkisiz hale getirir (Karginov vd., 2010).

Yapısal ve işlevsel farklılıklarına göre CRISPR-Cas sistemleri iki ana sınıfa ayrılır. Sınıf 1 sistemleri (Tip I, III, IV) çok bileşenli protein kompleksleriyle çalışırken, Sınıf 2 sistemleri (Tip II, V, VI) hedef nükleik asidi tek bir Cas proteini ile tanır ve keser. Özellikle Tip II sistemleri, örneğin Cas9 proteini, yapısal olarak basit ve uygulaması kolay olmaları nedeniyle genetik mühendisliği ve antimikrobiyal geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Tip I sistemlerinin de yakın zamanda antibiyotik direnç genlerinin ortadan kaldırılmasında kullanılmak üzere geliştirildiği bildirilmektedir (Tao vd., 2022).

CRISPR-Cas sistemlerinin yüksek özgüllüğü, bu teknolojiyi antibiyotik direncine karşı etkili bir biyoteknolojik silah haline getirmiştir. Bakteriler, CRISPR-Cas ve restriksiyon-modifikasyon sistemleriyle yatay gen transferini sınırlayarak direnç genlerinin yayılımını engeller. CRISPR sistemleri, direnç genleri taşıyan plazmitleri hedef alarak bu genetik elemanları ortadan kaldırabilir ve bakterileri yeniden antibiyotiklere duyarlı hale getirebilir. Bu yönüyle CRISPR-Cas, çoklu ilaca dirençli patojenlere karşı umut vadeden yeni nesil antimikrobiyal yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Sen & Mukhopadhyay, 2023; Tao vd., 2022).

8. NANOTEKNOLOJİ TABANLI YAKLAŞIMLAR

Nanomalzemeler, antibiyotik direncine karşı yenilikçi ve çok yönlü çözümler sunarak dikkat çeken alternatif terapötik araçlardır. Küçük boyutları ve yüksek yüzey alanları sayesinde, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle bakterilerde oksidatif stres oluşturabilir, hücre zarlarını doğrudan parçalayabilir ve biyofilmlere nüfuz ederek antibiyotik iletimini

kolaylaştırabilirler. Ayrıca, ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldıklarında kontrollü salım, hedefli tedavi ve daha düşük doz gereksinimi gibi avantajlar sağlarlar. Nanomalzemeler, geleneksel antibiyotiklerle sinerjik şekilde kullanıldığında dirençli bakterilere karşı etkinliği artırabilir (ör. altın nanopartikülleri ile vankomisin kombinasyonu) (Parvin vd., 2025). Nanoteknoloji, patojene özgü antimikrobiyal iletim sağlayan çeşitli hastalıklar için hızla yeni ilaç iletim yöntemleri ve tedavileri geliştirmektedir. Bakteriler antibiyotiklerin olumsuz etkilerinden kaçınmak için birçok strateji geliştirmiş olsalar da bakteri hücrelerinin onları aynı anda birden fazla şekilde öldürebilecek nanomalzemelere karşı direnç geliştirmesi zordur (Rehan vd., 2025).

Nanomalzemeler; tıbbi cihazlar, ilaç taşıma sistemleri ve tanı uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Organik (lipozom, polimerik nanopartikül, misel, ferritin) ve inorganik (metal bazlı) nanopartiküller, ilaç taşıma kapasitesini artırarak antibakteriyel etkinliği güçlendirmektedir. Ayrıca viral ve fungal enfeksiyonlarda da umut vadetmektedir (Rosini vd., 2020). Geniş terapötik potansiyeline rağmen, toksisite, çevresel etkiler ve üretim zorlukları klinik kullanımı sınırlamaktadır. Buna karşın, teknolojik ilerlemelerle nanomalzemeler antimikrobiyal tedavide yeni bir paradigma sunmaktadır (Parvin vd., 2025).

9. İMMÜNOMODÜLATÖR, AŞILAR VE MONOKLONAL ANTİKORLAR

İmmünomodülatör tedaviler, patojenden ziyade konağı hedef alarak bağışıklık tepkisini düzenleyen müdahalelerdir. Artan antibiyotik direnci, yaşlanan nüfus ve pandemi riski gibi etkenlerle bu tedavilere ilgi artmıştır. Antibiyotiklerle birlikte yardımcı tedavi olarak kullanılan bu yaklaşımlar, direnç gelişimini azaltabilir ve doğuştan gelen bağışıklığı aktive ederek

çoklu patojenlere karşı koruma sağlayabilir. Ancak bağışıklık sisteminin karmaşıklığı nedeniyle, hatalı immünomodülasyon inflamasyon, doku hasarı veya immünosupresyona yol açabilir (Nijnik, 2013).

Antibiyotik direnci üç ana mekanizma ile gelişir: antibiyotiğin hedefe ulaşmasını engelleme (örneğin porin azalması, dışa akış pompaları), hedefin modifikasyonu (mutasyonlar, yapısal değişiklikler) ve antibiyotiği inaktive eden enzimatik yollar (hidroliz, kimyasal modifikasyon). Bu mekanizmalar, bakterilerde seçim baskısıyla hızla yayılabilir. Buna karşın, aşırıya karşı direnç gelişimi nadirdir. Aşılar enfeksiyon öncesi uygulanarak çoklu antijenlere karşı poliklonal yanıt oluşturur; bu da direnç gelişimini zorlaştırır. Nadir görülen aşı direnci ise genellikle hastalık yükünde azalma ile birlikte ortaya çıkar. Bu yönüyle aşılar, antibiyotiklere kıyasla daha sürdürülebilir bir koruma sunar. (La Guidara vd., 2024).

Aşılar, hastalığı önleyici yapıları sayesinde antimikrobiyal dirençle mücadelede önemli avantajlar sunar. Enfeksiyon öncesi bağışıklık oluşturarak erken koruma sağlar ve çoklu antijenlere karşı yanıt oluşturarak direnç gelişimini zorlaştırır. Aşılar, antimikrobiyal dirençle dört yoldan mücadele edebilir: (1) Antibiyotik kullanımını azaltarak (ör. grip aşısı ile sekonder enfeksiyonların ve gereksiz antibiyotik reçetelerinin önlenmesi), (2) Dirençli serotiplerin yayılımını sınırlayarak (PCV7/PCV13 ile pnömokok direncinin azalması), (3) Yakın türlerde dirençli enfeksiyonları azaltarak (MenNZB aşısı ile %31 oranında gonore azalması), (4) Dirençli patojenleri doğrudan hedef alarak (*S. aureus*, *E. coli*, *C. difficile*'ye karşı geliştirilen aşı çalışmaları). Ancak bu son grup için uygun modellerin eksikliği ilerlemeyi zorlaştırmaktadır (Rosini vd., 2020).

Monoklonal antikorlar (mAb), bir antijendeki tek bir epitopu tespit edebilen, tek bir B hücresi klonundan türetilen

homojen antikorlardır (Yıldız vd., 2022). Yüksek özgüllükleri sayesinde bakteriyel enfeksiyonlara yönelik yeni nesil tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (Otsubo & Yasui, 2022). Geçmişte yüksek üretim maliyetleri nedeniyle antibiyotiklere karşı rekabet edememiş olsalar da günümüzde biyoteknolojik ilerlemeler bu engelleri büyük ölçüde aşmıştır (Troisi vd., 2022). mAb'ler; çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı seçici etki, bağırsak florasını koruma, uzun yarı ömür ve immün yetmezliği olan bireylerde kullanım kolaylığı gibi avantajlar sunar. Antibiyotiklerle kombinasyonları toksisiteyi azaltabilir, doz ihtiyacını düşürebilir ve direnç gelişimini sınırlayabilir. Ayrıca çevre dostu üretimleri ve spesifik virülans faktörlerini hedeflemeleri, mAb'leri gelecek vadeden terapötik ajanlar haline getirmektedir. Bu özellikleriyle mAb'ler, antibiyotiklerin hem tamamlayıcısı hem de potansiyel alternatifi olarak önem kazanmaktadır (Chen vd., 2024).

Aşılar ve mAb'ler, tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip olup bağışıklık müdahalelerinde farklı roller üstlenir. Aşılar, B ve T hücreleri aracılığıyla bağışıklık hafızası oluşturarak uzun süreli koruma sağlar; buna karşılık mAb'ler, doğrudan ve hızlı etkili pasif bağışıklık sunar, ancak immünolojik hafıza kazandırmaz. Bu yönüyle mAb'ler, aşıların gecikmeli koruma süresine kıyasla akut enfeksiyonlar ve acil durumlar için daha uygun kabul edilir. Her iki yaklaşım da ekzotoksinler, yüzey proteinleri ve polisakkaritler gibi bakteriyel yapıları hedef alabilir. Aşılarla elde edilen poliklonal antikorlar ve rekombinant mAb'ler farklı mekanizmalarla bağışıklık yanıtı oluşturur. Aşılar uzun süreli bağışıklık avantajı sunarken, mAb'lerin sınırlı yarı ömrü (~aylar) nedeniyle tekrar uygulama gerekebilir (La Guidara vd., 2024).

10. FOTODİNAMİK TERAPİ

Fotodinamik terapi (FDT), tarihi antik uygarlıklara dayanan bir tedavi yöntemi olup (Daniell & Hill, 1991), modern anlamda ilk kez 20. yüzyılın başlarında fototoksik boyaların kullanımıyla bilimsel temele oturtulmuştur. Günümüzde ise toksik olmayan bir fotosensitizör ile birlikte uygun dalga boyunda ışık uygulanarak ROS üretilmesi prensibine dayanmaktadır. PDT'nin, 1990'lı yıllardan itibaren antimikrobiyal amaçlı kullanımı araştırılmış ve bu alan "foto-antimikrobiyal rönesans" olarak adlandırılmıştır ((Wainwright vd., 2017).

Antimikrobiyal fotodinamik terapi (aPDT), çoklu ilaç dirençli bakteriler dahil olmak üzere geniş bir mikrobiyal spektruma karşı etkinlik göstermekte ve ilaç direnci gelişimi neredeyse hiç rapor edilmemektedir. aPDT'nin lokal enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu ve antibiyotik direncine karşı mücadelede önemli bir potansiyel sunduğu gösterilmiştir. Sistemik enfeksiyonlarda henüz yaygın klinik uygulamaya geçmemiş olsa da kombinasyonel stratejilerle daha etkili sistemlerin geliştirilmesi yönündeki çalışmalar devam etmektedir (Youf vd., 2021).

FDT, son yıllarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde giderek daha fazla dikkat çeken, invaziv olmayan ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etkiye sahip bir yöntemdir. Temel olarak bir ışık kaynağı ve fotosensitizör kullanılarak gerçekleştirilen FDT, fotonların Emilimiyle reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Bu ROS'lar, bakteriyel hücre zarlarını, proteinleri ve nükleik asitleri hedef alarak hücresel tahribata ve bakterilerin ölümüne yol açar (Börekçi & Eliuz, 2017).

FDT, ROS üretim mekanizmasına göre iki tipe ayrılır: Tip I ve Tip II. Tip I FDT'de, ışıkla uyarılan fotosensitizer molekülü, üçlü duruma geçerek substratlara (örneğin hücre zarına) elektron veya proton transfer eder. Bu süreçte kısa ömürlü fakat yüksek

reaktiviteye sahip radikaller (hidrojen peroksit, süperoksit anyonu, hidroksil radikali) oluşur ve biyomoleküllere zarar verir. Fotosensitizerler bu süreçte tükenir ve yenilenmeleri gerekir. Tip II PDT'de ise fotosensitizer, enerjisini üçlü oksijene aktararak sitotoksik tekli oksijen oluşturur. Bu oksijen hücrel yapılar (zar, çekirdek, mitokondri, vs.) zarar vererek hücre ölümüne yol açar. Her iki mekanizma aynı anda gerçekleşebilir; ancak Tip I reaksiyonlar genellikle daha ciddi hasara neden olur. Tip-I FDT'nin bu özelliği, oksijen eksikliği görülen biyofilm yapılarında ve enfekte doku mikroçevrelerinde terapötik avantaj sağlar (Maharjan vd. 2022).

FDT, antibiyotiklere kıyasla dirençli bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu aktivite, direnç gelişimini sınırlama, düşük toksisite, yüksek doku seçiciliği ve kişiselleştirilebilir tedavi gibi avantajlar sunar. Bu yönüyle antibiyotik direncine alternatif bir çözüm olarak öne çıkmaktadır. Antibiyotikler ise sistemik toksisite ve alerjik reaksiyon riski taşır. Yeni Tip-I fotosensitizerler (metal oksitler, karbon bazlı nanomalzemeler, hibrit bileşikler) çeşitli ROS türleri üreterek bakteriyel eradikasyonu desteklemektedir. FDT'nin klinik entegrasyonu, dirençli enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir potansiyel taşımaktadır (Jiang vd., 2024).

11. SONUÇ

Antibiyotik direnci, küresel sağlık sistemlerini tehdit eden kritik bir sorun haline gelmiş ve geleneksel antibiyotik tedavilerinin etkinliğini ciddi biçimde sınırlandırmıştır. Bu bağlamda, antibiyotik direnciyle mücadelede, mevcut antibakteriyel ajanlara ek olarak farklı biyolojik ve teknolojik temelli alternatiflerin geliştirilmesi kaçınılmazdır. Bu alternatif yaklaşımların çoğu halen araştırma aşamasında olmakla birlikte, bazıları klinik uygulamaya girmiştir. Sonuç olarak,

antimikrobiyal direnç krizine karşı sürdürülebilir ve etkili çözümler geliştirmek, sadece yeni tedavi seçeneklerinin keşfiyle değil; aynı zamanda multidisipliner iş birliği, sağlık politikalarının desteklenmesi ve toplum düzeyinde farkındalık oluşturulmasıyla mümkündür. Gelecekte, bu alternatif yaklaşımların akılcı antibiyotik kullanımıyla entegre biçimde değerlendirilmesi, dirençli enfeksiyonların kontrolünde temel bir paradigma değişimi yaratacaktır.

KAYNAKÇA

- Abdallah, E. M., Alhatlani, B. Y., de Paula Menezes, R., & Martins, C. H. G. (2023). Back to nature: Medicinal plants as promising sources for antibacterial drugs in the post-antibiotic era. *Plants*, 12(17), 3077. <https://doi.org/10.3390/plants12173077>.
- Akar, S., & Çetin Uyanıkgil, E. Ö. (2020). Antimikrobiyal Peptitlerin Proinflamatuvar Yanıttaki Potansiyelleri. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 27(1).<https://doi.org/10.17343/sdutfd.641016>
- Akün, S. E., & Kökbaş, U. (2021). Antimikrobiyal peptidler ve tıpta kullanım alanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 30(2), 53-58. <https://doi.org/10.17827/aktd.775730>.
- Álvarez-Martínez, F. J., Barrajón-Catalán, E., Encinar, J. A., Rodríguez-Díaz, J. C., & Micol, V. (2020). Antimicrobial capacity of plant polyphenols against gram-positive bacteria: A comprehensive review. *Current medicinal chemistry*, 27(15), 2576-2606. <https://doi.org/10.2174/0929867325666181008115650>.
- Amrane, S., & Lagier, J. C. (2020). Fecal microbiota transplantation for antibiotic resistant bacteria decolonization. *Human Microbiome Journal*, 16, 100071. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2020.100071>.
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., Romero, D. A., & Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315(5819), 1709-1712. <https://doi.org/10.1126/science.1138140>.
- Börekçi, G., & Eliuz, E. A. E. (2017). Antibiyotik Arayışında Fotoantimikrobiyaller ve Fotodinamik Antimikrobiyal

- Tedavi. *Ankem Derg*, 31(3), 116-126.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2017.116>.
- Bucataru, C., & Ciobanasu, C. (2024). Antimicrobial peptides: Opportunities and challenges in overcoming resistance. *Microbiological Research*, 127822.
<https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127822>.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
<https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.564>.
- Chen, H. C., Pan, Y. L., Chen, Y., Yang, T. H., Hsu, E. T., Huang, Y. T., & Chiang, M. H. (2024). Monoclonal antibodies as a therapeutic strategy against multidrug-resistant bacterial infections in a post-COVID-19 era. *Life*, 14(2), 246.
<https://doi.org/10.3390/life14020246>.
- Cusumano, G., Flores, G. A., Venanzoni, R., & Angelini, P. (2025). The Impact of Antibiotic Therapy on Intestinal Microbiota: Dysbiosis, Antibiotic Resistance, and Restoration Strategies. *Antibiotics*, 14(4), 371.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics14040371>.
- Daniell, M. D., & Hill, J. S. (1991). A history of photodynamic therapy. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 61(5), 340-348. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x>.
- Davido, B., Merrick, B., Kuijper, E., Benech, N., Biehl, L. M., & Corcione, S. (2025). How can the gut microbiome be targeted to fight multidrug-resistant organisms?. *The Lancet Microbe*. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.101063>.
- De Groot, P. F., Frissen, M. N., De Clercq, N. C., & Nieuwdorp, M. (2017). Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut*

- microbes*, 8(3), 253-267.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>.
- Díaz-Puertas, R., Álvarez-Martínez, F. J., Falco, A., Barrajón-Catalán, E., & Mallavia, R. (2023). Phytochemical-based nanomaterials against antibiotic-resistant bacteria: an updated review. *Polymers*, 15(6), 1392.
<https://doi.org/10.3390/polym15061392>.
- Elmaidomy, A. H., Shady, N. H., Abdeljawad, K. M., Elzamkan, M. B., Helmy, H. H., Tarshan, E. A., Adly, A. N., Hussien, Y. H., Sayed, N. G., Zayed, A., & Abdelmohsen, U. R. (2022). Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: A comprehensive review. *RSC advances*, 12(45), 29078-29102.
<https://doi.org/10.1039/D2RA04884A>.
- Gadisa, E., Weldearegay, G., Desta, K., Tsegaye, G., Hailu, S., Jote, K., & Takele, A. (2019). Combined antibacterial effect of essential oils from three most commonly used Ethiopian traditional medicinal plants on multidrug resistant bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2429-4>.
- Halstead, F. D., Rauf, M., Moiemmen, N. S., Bamford, A., Wearn, C. M., Fraise, A. P., Lund, P. A., Oppenheim, B. A., & Webber, M. A. (2015). The antibacterial activity of acetic acid against biofilm-producing pathogens of relevance to burns patients. *PloS one*, 10(9), e0136190.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136190>.
- Hatfull, G. F., Dedrick, R. M., & Schooley, R. T. (2022). Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. *Annual Review of Medicine*, 73, 197–211.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-080219-122208>.

- Ji, Q. Y., Wang, W., Yan, H., Qu, H., Liu, Y., Qian, Y., & Gu, R. (2023). The effect of different organic acids and their combination on the cell barrier and biofilm of *Escherichia coli*. *Foods*, 12(16), 3011. <https://doi.org/10.3390/foods12163011>.
- Jiang, J., Lv, X., Cheng, H., Yang, D., Xu, W., Hu, Y., Song, Y., & Zeng, G. (2024). Type I photodynamic antimicrobial therapy: principles, progress, and future perspectives. *Acta Biomaterialia*, 177, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.02.005>.
- Kadry, A. A., El-Antrawy, M. A., & El-Ganiny, A. M. (2023). Impact of short chain fatty acids (SCFAs) on antimicrobial activity of new β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and on virulence of *Escherichia coli* isolates. *The Journal of Antibiotics*, 76(4), 225-235. <https://doi.org/10.1038/s41429-023-00595-1>.
- Karginov, F. V., & Hannon, G. J. (2010). The CRISPR system: small RNA-guided defense in bacteria and archaea. *Molecular cell*, 37(1), 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.12.033>.
- Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>.
- La Guidara, C., Adamo, R., Sala, C., & Micoli, F. (2024). Vaccines and monoclonal antibodies as alternative strategies to antibiotics to fight antimicrobial resistance. *International journal of molecular sciences*, 25(10), 5487. <https://doi.org/10.3390/ijms25105487>.

- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *nature*, 444(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
- Mba, I. E., & Nweze, E. I. (2022). Antimicrobial peptides therapy: an emerging alternative for treating drug-resistant bacteria. *The Yale journal of biology and medicine*, 95(4), 445.
- Maharjan, P. S., & Bhattarai, H. K. (2022). Singlet oxygen, photodynamic therapy, and mechanisms of cancer cell death. *Journal of oncology*, 2022(1), 7211485. <https://doi.org/10.1155/2022/7211485>.
- Makarova, K. S., Aravind, L., Grishin, N. V., Rogozin, I. B., & Koonin, E. V. (2002). A DNA repair system specific for thermophilic Archaea and bacteria predicted by genomic context analysis. *Nucleic acids research*, 30(2), 482-496. <https://doi.org/10.1093/nar/30.2.482>.
- Makarova, K. S., Grishin, N. V., Shabalina, S. A., Wolf, Y. I., & Koonin, E. V. (2006). A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biology direct*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-1-7>.
- Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C. S., García-Martínez, J., & Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Journal of molecular evolution*, 60(2), 174-182. <https://doi.org/10.1007/s00239-004-0046-3>.
- Mojica, F. J., Juez, G., & Rodriguez-Valera, F. (1993). Transcription at different salinities of *Haloferax*

- mediterranei sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Molecular microbiology*, 9(3), 613-621. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01721.x>.
- Moloney, M. G. (2016). Natural products as a source for novel antibiotics. *Trends in pharmacological sciences*, 37(8), 689-701. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.05.001>.
- Nijnik, A. (2013). Immunomodulatory approaches for prevention and treatment of infectious diseases. *Current opinion in microbiology*, 16(5), 590-595. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.011>.
- Otsubo, R., & Yasui, T. (2022). Monoclonal antibody therapeutics for infectious diseases: Beyond normal human immunoglobulin. *Pharmacology & therapeutics*, 240, 108233. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108233>.
- Parvin, N., Joo, S. W., & Mandal, T. K. (2025). Nanomaterial-based strategies to combat antibiotic resistance: mechanisms and applications. *Antibiotics*, 14(2), 207. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14020207>.
- Pilmis, B., Le Monnier, A., & Zahar, J. R. (2020). Gut microbiota, antibiotic therapy and antimicrobial resistance: a narrative review. *Microorganisms*, 8(2), 269. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020269>.
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R., & Núñez, G. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological reviews*, 279(1), 70-89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>.
- Rehan, M., Akhtar, J., Islam, A., Khan, M. I., Ahmad, A., & Ahmad, M. (2025). Nanotechnology in the Fight against Antimicrobial Resistance: Designing the Next-Generation

- Therapies. In *Antimicrobial Resistance-New Insights*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1009429>.
- Ricke, S. C. (2003). Perspectives on the use of organic acids and short chain fatty acids as antimicrobials. *Poultry science*, 82(4), 632-639. <https://doi.org/10.1093/ps/82.4.632>.
- Rosini, R., Nicchi, S., Pizza, M., & Rappuoli, R. (2020). Vaccines against antimicrobial resistance. *Frontiers in immunology*, 11, 1048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01048>.
- Sapranaukas, R., Gasiunas, G., Fremaux, C., Barrangou, R., Horvath, P., & Siksnys, V. (2011). The *Streptococcus thermophilus* CRISPR/Cas system provides immunity in *Escherichia coli*. *Nucleic acids research*, 39(21), 9275-9282. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr606>.
- Saxena, S., Punjabi, K., Ahamad, N., Singh, S., Bendale, P., & Banerjee, R. (2022). Nanotechnology approaches for rapid detection and theranostics of antimicrobial resistant bacterial infections. *ACS biomaterials science & engineering*, 8(6), 2232-2257. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c01516>.
- Seukep, A. J., Nembu, N. E., Mbuntcha, H. G., & Kuete, V. (2023). Bacterial drug resistance towards natural products. In *Advances in Botanical Research* (Vol. 106, pp. 21-45). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.abr.2022.08.002>.
- Sen, D., & Mukhopadhyay, P. (2024). Antimicrobial resistance (AMR) management using CRISPR-Cas based genome editing. *Gene and Genome Editing*, 7, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.ggedit.2024.100031>.

- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Santini, A., Imran M, Moussa, A. Y., Mostafa, N.M., El-Shazly, M., Sener, B., Schoebitz, M., Martorell, M., Dey, A., Calina, D., & Cruz-Martins, N. (2022). Resveratrol'biotechnological applications: Enlightening its antimicrobial and antioxidant properties. *Journal of Herbal Medicine*, 32, 100550. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100550>
- Silva, A. M., Félix, L. M., Teixeira, I., Martins-Gomes, C., Schäfer, J., Souto, E. B., ... & Nunes, F. M. (2021). Orange thyme: Phytochemical profiling, in vitro bioactivities of extracts and potential health benefits. *Food Chemistry*: X, 12, 100171. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2021.100171>.
- Singha, B., Singh, V., & Soni, V. (2024). Alternative therapeutics to control antimicrobial resistance: a general perspective. *Frontiers in Drug Discovery*, 4, 1385460. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1385460>
- Skurnik, M. (2022). Can bacteriophages replace antibiotics? *Antibiotics* 11:575. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050575>.
- Tamma, P. D., & Suh, G. A. (2021). Phage are all the rage: bacteriophage in clinical practice. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 10(6), 749-753. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab012>.
- Tao, S., Chen, H., Li, N., & Liang, W. (2022). The application of the CRISPR-Cas system in antibiotic resistance. *Infection and drug resistance*, 4155-4168. <https://doi.org/10.2147/IDR.S370869>.
- Troisi, M., Marini, E., Abbiento, V., Stazzoni, S., Andreano, E., & Rappuoli, R. (2022). A new dawn for monoclonal

- antibodies against antimicrobial resistant bacteria. *Frontiers in microbiology*, 13, 1080059. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1080059>.
- Uyttebroek, S., Chen, B., Onsea, J., Ruythooren, F., Debaveye, Y., Devolder, D., Spriet, I., Depypere, M., Wagemans, J., Lavigne, R., Pirnay, J. P., Merabishvili, M., De Munter, P., Peetermans, W.E., Dupont, L., Van Gerven, L., & Metsemakers, W. J. (2022). Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(8), e208-e220. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00612-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00612-5).
- Wainwright, M., Maisch, T., Nonell, S., Plaetzer, K., Almeida, A., Tegós, G. P., & Hamblin, M. R. (2017). Photoantimicrobials—are we afraid of the light?. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(2), e49-e55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30268-7).
- Wei, J., Peng, N., Liang, Y., Li, K., & Li, Y. (2020). Wei, J., Peng, N., Liang, Y., Li, K., & Li, Y. (2020). Phage therapy: consider the past, embrace the future. *Applied Sciences*, 10(21), 7654. <https://doi.org/10.3390/app10217654>.
- Woodworth, M. H., Conrad, R. E., Haldopoulos, M., Pouch, S. M., Babiker, A., Mehta, A. K., ... & Kraft, C. S. (2023). Fecal microbiota transplantation promotes reduction of antimicrobial resistance by strain replacement. *Science translational medicine*, 15(720), eabo2750. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2750>.
- World Health Organization. (2019). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>.

- World Health Organization. (2004). WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance Systems; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2004. Erişim adresi: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43034/9241592214_eng.pdf.
- Wuethrich, I., W. Pelzer, B., Khodamoradi, Y., & Vehreschild, M. J. (2021). The role of the human gut microbiota in colonization and infection with multidrug-resistant bacteria. *Gut microbes*, 13(1), 1911279. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1911279>.
- Wyres, K. L., Hawkey, J., Mirčeta, M., Judd, L. M., Wick, R. R., Gorrie, C. L., ... & Holt, K. E. (2021). Genomic surveillance of antimicrobial resistant bacterial colonisation and infection in intensive care patients. *BMC infectious diseases*, 21(1), 683. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06386-z>.
- Xuan, J., Feng, W., Wang, J., Wang, R., Zhang, B., Bo, L., Chen, Z. S., Yang, H., & Sun, L. (2023). Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. *Drug Resistance Updates*, 68, 100954. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.100954>.
- Yıldız, H., Hüsunet, M. T., & Kenger, İ. H. (2022). Monoclonal Antibodies: Production, Techniques, and Global Marketing. *Experimental and Applied Medical Science*, 3(1), 298-309. <https://doi.org/10.46871/eams.2022.34>.
- Youf, R., Müller, M., Balasini, A., Thétiot, F., Müller, M., Hascoët, A., Jonas, U., Schönherr, H., Lemercier, G., Montier, T., & Le Gall, T. (2021). Antimicrobial photodynamic therapy: Latest developments with a focus

on combinatory strategies. *Pharmaceutics*, 13(12), 1995.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13121995>.

SFİLİZ VE TANI TESTLERİ

Sedef Zeliha ÖNER¹

1. GİRİŞ

Sfiliz; tüm dünyada artış göstermektedir. Bunun sonucunda yetersiz hizmet alımına sahip popülasyonlarda morbidite ve mortalite artışları yaşanmaktadır. Sfiliz; *Treponema pallidum*'un neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır ve çoğunlukla da cinsel temas yoluyla bulaşır. Kutanöz ve sistemik belirtiler gösterebilir. Konjenital bulaş, transplasental veya hematojen yollarla gerçekleşir. Sfilizin kan transfüzyonları, iğne paylaşımı ile de bulaştığı bilinmektedir.

Birden fazla organı tutabilir. Kutanöz, kardiyovasküler ve nörolojik lezyonlara neden olabilmektedir. Çoğu zaman sifiliz anogenital bölgede ülseratif lezyonla başlar. Gebe kadınlar tedavi edilmezse düşük, erken doğum, yenidoğan ölümü meydana gelebilir. Konjenital sifiliz de ise sağırılık, gelişim geriliği ve kemik malformasyonları olabilir.

Treponema pallidum, spiroket grubunda gram negatif, katalaz negatif ve zorunlu mikroaerofilik bir bakteridir. *T. pallidum*, 0,1 ile 0,4 µ m çapında ve 5 ile 20 µm uzunluğundadır. *Treponema*, cinsel aktivite ile oluşan deri veya mukozadaki küçük çatlaklardan konakçıya rahatça girebilir. Epitelyumun içine girdiğinde, lokal olarak çoğalırlar. Lenf damarlarını ve kan dolaşımını istila ederler.

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, soner@pau.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9964-2526.

Teşhis edilmesi ve evrenlenmesi karmaşık ve zaman alıcı olabilmektedir. Hastalığın aşamaları; birincil, ikincil, latent ve üçüncül olarak sınıflandırılır. Uzun bir latent dönem vardır. Karanlık alan mikroskopisi doğrudan tanı için uzun zamandır en yaygın olarak kullanılan test olmuştur. Ancak bununla beraber *T. pallidum* enfeksiyonunun taranması ve doğrulanması için; hem non-treponemal hem de treponemal antikor testlerini içeren algoritmaların kullanımı daha kullanışlıdır. Yeni tanı yöntemleri arasında nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler) ve bakım noktası testleri (POCT) yer almaktadır. Bu testler aktif sfiliz tespiti için umut vadetmektedir. Ancak önemli sınırlamaları mevcuttur.

2. DOĞRUDAN TESPİT TESTLERİ

2.1. Karanlık alan mikroskobu

Doğrudan görselleştirme metodu kullanılır. Canlı *T. pallidum* spiroketleri görülür. Örnek olarak; anogenital lezyon eksüdatı kullanılır. Birincil evredeki *T. pallidum*'u %75-100, ikincil evredeki *T. pallidum*'u %58-71 oranında tespit edebilir. Testin özgüllüğü %94-100 arasındadır.

Ağız boşluğundaki lezyonlardan materyal alınmamalıdır. Ağızda bulunan diğer saprofit spiroketlerin varlığı nedeniyle yanlış reaktif sonuçlara yol açabilir.

2.2. Doğrudan bakteri antikorlarının çoğaltılması

Floresan etiketli spesifik antikorları görselleştirme metoduyla gerçekleştirilir. *T. pallidum* Ag'leri tespit edilir. Örnek olarak; anogenital lezyon eksüdatı kullanılır. Birincil evredeki *T. pallidum*'u %73-100 oranında tespit edebilir. Testin özgüllüğü %100'dür.

2.3. Boyalı materyalin incelenmesi

2.3.1. Fontana-Tribondeau yöntemi

Örnek, lam üzerinde yayılarak kurumaya bırakılır ve treponema hücre duvarına nüfuz edecek olan gümüş nitratla boyanır.

2.3.2. Burri yöntemi

Bu teknikte Hint mürekkebi kullanılmaktadır.

2.3.3. Giemsa boyama yöntemi

T. pallidum soluk bir şekilde boyandığından spiroketlerin gözlenmesi zor olmaktadır.

2.3.4. Levaduti yöntemi

Histolojik kesitlerde gümüş kullanılmaktadır.

2.4. İmmünohistokimya, ABC tekniği

Tavşan anti-Tp Ab ve peroksidaz-konjuge avidin-biyotin kompleksi (ABC) görselleştirme metodu kullanılır. *T. pallidum* spiroketi görülür. Örnek olarak; formalinle fiksasyonlu, parafine gömülmüş (FFPE) primer veya sekonder lezyonlar kompleksi değerlendirilir. İkincil evrede %49-92 tespit oranına sahiptir.

3. SEROLOJİK LABORATUVAR TESTLERİ

3.1. Non-Treponemal Test

CDC 2024 yılında yayınlanan sifiliz testi için laboratuvar önerileri rehberinde; nontreponemal testler lipoidal antijen testleri olarak adlandırılabilir önerisi sunulmuş ve sonrasında bu testlere nontreponemal (lipoidal antijen) testleri olarak atıfta bulunulmaya başlanmıştır.

Nonspesifik antikorlar terimi, *T. pallidum*'a özgü olmayan ancak non-treponemal testlerde tespit edilen antikorları

tanımlamak için kullanılmıştır. Tüm antikorlar bir antijen üzerindeki spesifik epitoplara bağlanır ve o antijene özgüdür. Ancak, antikorlar testin istendiği hastalık veya durumun tespiti için spesifik olmayabilir.

Treponemal olmayan testler, bakteri hücre yapısından kardiyolipin bileşenlerini parçalayıp serbest bıraktığında treponemanın konak bağışıklık sistemi tarafından tanınması (anti-treponemal antikorların etkisi) sonrasında pozitif hale gelir. Bu nedenle, bu testler *T. pallidum* antijenleri için spesifik olmayan antikardiyolipin antikorlarını tespit eder ve hem tanı hem de tedavi yanıtının izlenmesi için önemlidir.

Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), RPR (Rapid Test Reagin) ve TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) bu testlere örnektir.

Treponemal olmayan bir test yapıldığında, prozon fenomeni nedeniyle saf ve seyreltilmiş numunenin kullanılması önem taşımaktadır. Test reaktivitesi durumunda, numune, testte daha fazla reaktivite kalmayana kadar iki seyreltme faktörü kullanılarak seyreltilmelidir. Reaktif testlerin nihai sonucu titre olarak ifade edilmelidir (1:2, 1:4, 1:8, vb.).

Bu testler, spesifik olmasa da, tanı koymada (ilk test veya tamamlayıcı test olarak) ve ayrıca tedaviye yanıtı ve iyileşmeyi kontrol etmede kullanılabilir. Titrelerde yeterli bir düşüş, tedavi başarısının bir göstergesidir.

VDRL ve RPR yararlı ve ucuz testlerdir, ancak nonspesifiktir; nadir de olsa yanlış reaktif sonuçlar görülebilir. Lepromatöz cüzzam, Lyme hastalığı, HTLV-1, sıtma, tüberküloz ve yapısında kardiyolipin bulunan hücrelerin lizisinin meydana geldiği diğer hastalıklarda, çeşitli patojenlerde ve insan hücresinin kendisinde, antikardiyolipin antikorları bulunabilmektedir.

3.2. Treponemal Test

T. pallidum'a özgü antijenlere karşı bir antikor yanıtını tespit etmektedir. Treponemal testler, *T. pallidum* antijenlerine karşı ilk bağışıklık tepkisi sırasında üretilen spesifik antikorları tespit eder.

Bu nedenle, pozitif çıkan test çoğu durumda, spesifik tedaviden sonra bile hastanın geri kalan ömrü boyunca pozitif kalır. Daha önce tedavi görmüş ancak sifiliz düşündüren klinik epidemiyolojik tabloya sahip olan kişilerde olası yeni tedavi için treponemal olmayan bir testten seçilmelidir.

- Hemagglütinasyon ve pasif hemagglütinasyon testleri (PHAT),
- İndirekt immünofloresan testi (Floresan Treponemal Antikor - Emilim testi - FTA-Abs), kemilüminesans,
- İndirekt immünoenzimatik test ve
- Hızlı testler treponemal testlerdir.

4. NUCLEİK ASİT AMPLİFİKASYON TESTLERİ (NAATS)

Nükleik asit amplifikasyon tekniği için kullanılan örnekler; genital, anal veya oral ülserler veya yüzey döküntüleri, doku lezyonları ve mukozal erozyon gibi lezyon bölgelerinden alınmaktadır. NAAT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü yöntem ve sifilizin evresine bağlı olarak değişir. Bununla beraber duyarlılık büyük ölçüde bakteri yüküne bağlıdır.

Multiplex PCR, Real-time PCR, Nested PCR sifilizin teşhisinde kullanılan nükleik asit amplifikasyon tipleri arasındadır. NAAT'ler için kullanılan hedef genler arasında *polA*, *tpp47*, *bmp*, *16S rRNA* geni, *tmpC* ve *tmpA* bulunur. Özellikle *polA*, *tpp47* ve *bmp* ana hedef genler arasındadır.

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, primer sifiliz tanısı için PCR'nin özellikle şankr örnekleriyle kullanım için değerli bir tanı yöntemi olarak kabul etmektedir.

Nested PCR kanda sifilizin saptanmasında hassas bir yöntem olarak tespit edilmiştir.

16S rRNA'yı hedef alan RT-PCR, beyin omurilik sıvısında tespit için hassastır. RT-PCR, hücre ölümünden sonra RNA'nın bozunma derecesini belirleyerek canlı ve ölü *T. pallidum* arasında ayırım yapabilmektedir.

5. HASTA BAŞI TESTLERİ (POINT OF CARE TESTS)

Hasta başı testleri (POCT'ler), laboratuvar ortamının dışında hastanın yakınında veya bakımın sağlandığı yerde ve laboratuvar deneyimi olmayan biri tarafından gerçekleştirilebilen hızlı testlerdir.

Dakikalar içinde sonuç verir ve hasta bakımı için hemen kullanıma olanak tanır. Parmak ucundan tam kan alınması gibi işlem gerektirmeyen örnek türleri kullanır. Sonuç için karmaşık analitik cihazlar veya adımlar gerektirmemektedir. POCT'ler, sifiliz testine erişimi kolaylaştırır. Zamanında tedaviyi kolaylaştırır ve bulaşmayı önleme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKÇA

1. Sweitzer, S., Duncan, J. A., & Seña, A. C. (2025). Update on syphilis diagnostics. *Current opinion in infectious diseases*, 38(1), 44–53. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000001073>
2. Norris, S.J., Paster, B.J., Moter, A., Göbel, U.B. (2006). The Genus *Treponema* . In: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, KH., Stackebrandt, E. (eds) *The Prokaryotes*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/0-387-30747-8_8
3. Talhari, C., Arriel, K., Serra, M. S., & Veasey, J. V. (2025). Acquired syphilis: update on clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. *Anais brasileiros de dermatologia*, 100(3), 407–421. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.002>
4. Papp, J. R., Park, I. U., Fakile, Y., Pereira, L., Pillay, A., & Bolan, G. A. (2024). CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. *Recommendations and reports*, 73(1), 1–32. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7301a1>
5. Luo, Y., Xie, Y., & Xiao, Y. (2021). Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 574806. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.574806>
6. Whyte, K., Chittle, A., & Tsang, R. S. (2024). Syphilis Point-of-Care Tests (POCTs): Implementation Considerations in Canada. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada = Journal officiel de l'Association pour la microbiologie medicale et*

l'infectiologie Canada, 9(4), 208–218.
<https://doi.org/10.3138/jammi-2024-0008>

GUT MICROBIOTA: STUDYING METHODS, FUNCTION AND EFFECTIVE FACTORS

Esra TAŞ¹

1. INTRODUCTION

Hippocrates emphasized the importance of gut microbiota as early as 450 BC, stating that "all diseases begin in the gut" and modern studies now confirm his hypothesis. Microbiota is a general term that refers to the complex ecosystem of microorganisms-including bacteria, viruses, protozoa, and fungi-inhabiting different parts of the human body such as the gastrointestinal tract, skin, oral cavity, respiratory system, and vagina [1]. The term microbiome, on the other hand, refers to the collective genomes of these microorganisms.

The development of new technologies such as metatranscriptomics, metagenomics, metabolomics, and other bioinformatic tools has greatly advanced our understanding of the human microbiome and its critical role in health and disease [2]. Since the gastrointestinal tract has a large surface area and contains abundant nutrients, it serves as a natural habitat for a large and dynamic microbial population. The term gut microbiota specifically describes the diverse community of bacteria, archaea, viruses, and eukaryotes residing in the human gastrointestinal tract. The gut microbiota provides multiple benefits to the host through various physiological functions, such as strengthening intestinal integrity, shaping the intestinal epithelium, producing energy, protecting against pathogens, and regulating immune

¹ Arş. Gör. Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, esra.tas@samsun.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0652-5847.

responses. In addition, it exhibits significant anti-carcinogenic and anti-inflammatory properties [3]. There is increasing evidence that alterations in microbiota composition may contribute to the development of numerous diseases, including metabolic, cardiovascular, and autoimmune disorders. Moreover, both clinical observations and animal studies have provided strong evidence of a close link between the gut and the brain [4]. In this chapter, the methods used to study microbiota, the composition of the gut microbiota, its development, functions, and the factors influencing these processes will be discussed.

2. BASIC GUT MICROBIOTA STUDYING METHODS

Each individual harbors diverse microbial communities in different regions of the body, which vary in both composition and function. Microbial diversity depends on the anatomical site, the complexity and functionality of the microbial communities, and is influenced by the individual's health status, genotype, diet, and hygiene [5]. The term human microbiota refers to all microorganisms residing in the human body, with the gastrointestinal system representing the most microbially rich region. Various methods have been employed to study the gut microbiota, and new techniques continue to be developed. Common samples used for analyzing the human gut microbiota include stool, intestinal tissue biopsies, and intestinal mucosal lavage material.

2.1. Culture-based studies

Until the early 20th century, gut microbiota was primarily characterized using culture-based methods, followed by phenotyping through morphological and biochemical analyses. However, these approaches failed to identify anaerobic bacteria, which constitute the majority of the gut microbiota [6].

Although culture-based methods are less expensive, they are labor-intensive and provide limited information regarding the diversity of gut microbial communities. Consequently, since the late 20th century, alternative methods capable of identifying a broader range of bacterial species have been employed in gut microbiota research [7].

2.2. Molecular based studies

Molecular-based methods can be classified into two main categories: non-sequence-based methods - such as fluorescent in situ hybridization coupled with flow cytometry, pulsed-field gel electrophoresis, denaturing gradient gel electrophoresis, temperature gradient gel electrophoresis, and single-strand conformation polymorphism - and sequence-based methods, which include 16S rRNA gene sequencing, metagenomics, and metatranscriptomics [8].

2.2.1. Non-sequence based molecular studies

In the techniques described under this category, bacterial nucleic acids are first extracted from the sample. Subsequently, either the entire 16S rRNA gene or a specific target region is amplified using the Polymerase Chain Reaction (PCR) with universal primers. The amplified products are then analyzed by electrophoresis-based separation methods that discriminate fragments according to length - such as denaturing gradient gel electrophoresis or temperature gradient gel electrophoresis - or by sequence-specific approaches, including in situ hybridization coupled with flow cytometry and bacterial DNA microarrays.

The main limitation of these methods is their reduced discriminatory power, as closely related bacterial groups often differ only slightly in their 16S rRNA gene sequences. In addition, bacterial taxa present at very low abundance may remain undetected. For these reasons, such methods have gradually been replaced by next-generation sequencing (NGS) techniques [6].

Fluorescent in-situ hybridization flow cytometry

Flow cytometry is a technique designed for the separation and detection of individual suspended cells. In microbiology, it is applied to assess microbial viability, quantify cell numbers, identify microorganisms, evaluate pathogenic potential, and determine antibiotic susceptibility. Using this approach, components of the microbiota can be quantified [9].

In the in situ hybridization method, cloned genomic probes or oligonucleotide probes are employed to detect specific RNA or DNA sequences. When fluorescently labeled oligonucleotide probes targeting the 16S rRNA sequence are combined with flow cytometry systems, the method serves as a high-throughput diagnostic tool. This approach is rapid and semi-quantitative; however, its main limitation is the difficulty in identifying completely unknown species, since the probes are designed to hybridize with predefined target regions [10].

Pulsed field gel electrophoresis (PFGE)

Gel electrophoresis is a technique used to separate, size, and visualize DNA fragments ranging from 100–200 base pairs up to approximately 50 kilobase pairs. DNA molecules larger than 50 kilobase pairs cannot be effectively separated using conventional gel electrophoresis due to their size constraints. PFGE is an advanced system in which DNA molecules are separated by applying two alternating electric fields at an angle between 110° and 180°. This technique enables the resolution of large chromosomal DNA fragments from organisms, including those with sizable genomes such as parasites and fungi [11].

Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) and Temperature gradient gel electrophoresis (TGGE)

DGGE and TGGE are electrophoretic techniques that utilize a chemical or temperature gradient, respectively, to

separate DNA fragments migrating through a polyacrylamide gel. In DGGE, a linear denaturing gradient-typically composed of formamide and urea-is applied, whereas TGGE employs a linear temperature gradient within the gel. DNA molecules with different sequences exhibit distinct melting behaviors; consequently, their migration is halted at different points along the gradient, allowing sequence-dependent separation.

In both DGGE and TGGE, DNA bands can be visualized using dyes such as ethidium bromide, SYBR Green I, or silver staining. These bands can subsequently be excised for sequencing or analyzed by hybridization. Because each band corresponds to a distinct microbial product, the resulting DNA banding patterns are considered indicative of microbial population diversity [12].

Single strand conformation polymorphism method (SSCP)

SSCP is a screening method based on electrophoretic separation that is used to assess microbial diversity. Originally developed for mutation detection and genotyping, SSCP is a simple and sensitive technique that is now widely applied to study and characterize microbial communities in environmental DNA samples.

The SSCP procedure comprises four steps: (1) PCR amplification of the target DNA sequence, (2) denaturation of the double-stranded products, (3) cooling to allow single-stranded DNA formation, and (4) detection of mobility differences among single-stranded DNAs under non-denaturing electrophoretic conditions. A key limitation of SSCP, as observed in DGGE, is the potential for multiple bands to arise from the same DNA sequence, which can complicate data interpretation [13].

2.2.2. Sequence-based molecular studies

Advances in sequencing-based methods, along with reduced costs and greater accessibility, have made them the preferred approach in microbiota research. Unlike non-sequence-based methods, sequencing provides phylogenetic insights and detailed community profiling, as conserved and variable regions in universal genes allow simultaneous study of phylogeny and community composition [14]. Initially, DNA fragments from bacterial communities were cloned into vectors, transformed into rapidly growing hosts (usually *Escherichia coli*), and sequenced using the Sanger method. However, its high cost and labor intensity limited widespread use. The advent of next-generation sequencing (NGS) has transformed microbiota research by greatly reducing sequencing time and cost, enabling whole-genome, metagenomic, and amplicon sequencing [15].

Metagenomic sequencing

Metagenomic analysis, also referred to as shotgun sequencing, is a technique used to randomly sequence DNA fragments present in an environment. This approach can be performed either by directly fragmenting the DNA to be analyzed or by amplifying specific genes (such as the 16S rRNA gene) to obtain taxonomic information. The resulting data can also be used for functional analyses, in which genes are categorized according to their metabolic roles. These metabolic profiles can then be compared across two or more populations [16].

Metatranscriptomic sequencing

Metatranscriptomics is the study of the RNA transcripts of all microorganisms within a given environment. Advances in RNA sequencing technologies have made it possible to characterize not only the genetic content of microbial communities, as in metagenomics, but also the transcriptionally active populations. This approach has been employed to

investigate how intestinal microbes regulate carbohydrate metabolism, energy production, and the synthesis of cellular components, thereby contributing to our understanding of prokaryotic physiology and pathogenicity [17].

2.2.3. Studies based on detection of metabolites

Metaproteomics

Proteomics is a widely used approach for characterizing the protein composition of complex biological samples. This technique enables the identification and quantification of proteins across a broad dynamic range, as well as the detection of post-translational modifications, making it an ideal platform for investigating the gut microbiome at a functional level. Metaproteomics refers to the comprehensive characterization of proteins expressed at a given time within a microbial community. It has been applied to study microbiomes from diverse environments, including soil, sediment, food, marine ecosystems, as well as the microbiota of humans and animals. However, metaproteomic studies remain less common than metagenomic or metatranscriptomic approaches, partly due to the lack of standardized protocols for sample preparation, the limited availability of robust bioinformatics tools, and the technical challenges associated with detecting low-abundance proteins in complex mixtures [18].

Metabolomics

Metabolomics is the study of the metabolome, representing the complete set of metabolites within a cell, tissue, organ, or organism. Metabolites are typically identified and quantified using analytical techniques such as mass spectrometry (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR). Metabolomic approaches are increasingly applied in intestinal microbiota research, as metabolic profiling provides a snapshot of cellular physiology and links metabolites to cellular processes [19]. Data

from these techniques have greatly advanced our understanding of gut content, and ongoing research continues to refine knowledge of gut microbiota composition and function.

3. STRUCTURE AND COMPONENTS OF THE HUMAN GUT MICROBIOTA

The human body hosts diverse microorganisms that form complex ecological communities, influencing physiology in both health and disease. Different body sites-including the skin, oral cavity, respiratory, gastrointestinal, urinary, and reproductive tracts-harbor distinct microbial communities [20]. The term microbiota refers to the ecosystem of bacteria, viruses, protozoa, and fungi residing in these sites, with bacteria constituting the bulk of research focus.

According to the Human Microbiome Project (HMP) and the Metagenome of the Human Intestinal Tract (MetaHIT), each person harbors 10–100 trillion microbial cells, with a 70 kg individual containing 1–2 kg of bacteria. Microbial cells outnumber human cells by more than tenfold, and the gut microbiome contains roughly 150 times more genes than the human genome [21]. Approximately 90% of these microorganisms reside in the gastrointestinal (GI) tract, which has a surface area of ~200 m² [22].

The gut microbiota comprises bacteria, archaea, viruses, and eukaryotes, varying along the GI tract: the esophagus, stomach, small intestine, and large intestine each host distinct populations. While the stomach and small intestine contain relatively few species, the large intestine supports a highly complex and dynamic ecosystem [23,24]. Six bacterial phyla dominate the gut: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, and Verrucomicrobia, with Bacteroidetes and Firmicutes representing the majority [25,26].

Gut microbiota composition is shaped by environmental factors such as pH, oxygen/redox state, nutrient availability, water activity, and temperature. Although generally stable, its composition evolves throughout life in response to host genetics, diet, and lifestyle. Each individual harbors a unique microbial community, yet a “core” gut microbiota exhibits conserved trends from birth to old age.

3.1. Development of gut microbiota and affecting factors

The human microbiota is dynamic and individualized, influenced from early life by factors such as pregnancy, delivery mode, and maternal feeding practices [27]. Studies show that vaginally delivered infants have higher abundances of *Lactobacillus*, *Atopobium*, *Sneathia*, and *Prevotella*, whereas cesarean-born infants exhibit lower *Lactobacillus* and higher *Staphylococcus* levels [28,29]. Maternal diet, preconception BMI, and stress also shape the infant microbiota.

Gut microbiota composition differs between children and adults, with children showing higher Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, and specific genera such as *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Alistipes*, and *Faecalibacterium*. Age-related declines in these bacteria have been linked to reduced quality of life in older adults.

Diet is a major regulator of microbiota, with both overall dietary patterns and specific macronutrients influencing microbial communities. Significant dietary changes can rapidly alter microbiota composition [30]. Antibiotics also profoundly impact the gut microbiota, with effects depending on type, dose, duration, and pharmacokinetics; early-life exposure is associated with obesity and inflammatory bowel diseases [31]. Proton pump inhibitors similarly alter microbial populations, increasing

Streptococcus, reducing Faecalibacterium and Bacteroides, and increasing Firmicutes [32].

Prebiotics (e.g., inulin, fructo-oligosaccharides) promote beneficial bacteria, while probiotics (e.g., Bifidobacteria, Lactobacillus) enhance microbial number and diversity. Psychobiotics, a subset of probiotics, benefit mental health. Such interventions may protect against allergies, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and enteritis [33].

Lifestyle factors-processed food intake, harmful habits, urban living, and extreme hygiene-also modulate microbiota composition [24]. Collectively, positive influences support healthy microbiota, whereas negative factors can lead to dysbiosis, an imbalance that disrupts normal physiological functions and may contribute to disease.

3.2. Functions of gut microbiota

The host gut provides an environment that supports microorganisms performing essential metabolic, immunological, and protective functions. These microbes prevent pathogen colonization through nutrient competition, pH modulation, antimicrobial peptide secretion, and regulation of cell signaling. Constant interactions with the intestinal epithelium and immune cells also influence the development of neuropsychiatric and metabolic disorders [34,35].

The gut metagenome has roughly 150 times greater coding capacity than the human genome, enabling numerous biochemical pathways not encoded by the host. Carbohydrates serve as critical energy sources for both humans and microbes. Complex polysaccharides and indigestible carbohydrates, including resistant starches, non-starch polysaccharides, oligosaccharides, and unabsorbed sugars (e.g., raffinose, lactose, stachyose), reach the colon and are metabolized by resident microbiota. Bifidobacterium and Lactobacillus species primarily

ferment these substrates, producing gases (H₂, CO₂, methane) and short-chain fatty acids (SCFAs) as main by-products [36].

SCFAs play key roles in host physiology. They regulate histone deacetylase (HDAC) activity, stimulate the sympathetic nervous system, influence social behavior in rodents, enhance intestinal motility and transit, and increase serotonin release up to eight- to tenfold in in vitro colonic mucosal systems at physiological concentrations. SCFAs affect energy utilization, host-microbe signaling, colonic pH, microbiota composition, gut motility, and epithelial proliferation [34]. Acetate, propionate, and butyrate are the principal SCFAs. Acetate contributes to hepatic cholesterol and lipid synthesis, while propionate counterbalances acetate's effects. Approximately 50–70% of acetate is taken up by the liver, with the remainder used by muscles to generate energy. Butyrate promotes cell growth, differentiation, and anti-inflammatory effects, including inhibition of the transcription factor NF- κ B and prevention of toxic metabolite accumulation such as D-lactate. Increased SCFA levels lower colonic pH, indirectly affecting microbiota composition, enhancing mineral absorption, reducing bile acid solubility, and decreasing ammonia absorption [37].

Bile acids, synthesized in the liver, facilitate lipid digestion and complete an enterohepatic cycle eight times per day, with 90–95% reabsorbed by the intestine. Composed of steroid nuclei with side chains, bile acids are metabolized by gut bacteria, which express bile salt hydrolase enzymes to deconjugate bile acids. Genera such as *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, and *Listeria* encode these enzymes, detoxifying bile acids in the process. On average, thirty different bile acids circulate in the human body, and their diversity is maintained by gut microbiota [35]. Gut microbiota modulates lipid peroxidation, hepatic fatty acid synthesis, and triglyceride storage through bile acid metabolism, while

secondary bile acids have been associated with diseases such as colon cancer. Modulating bile salt hydrolase activity may represent a therapeutic target for obesity and metabolic syndrome [34].

Vitamin synthesis is another critical function of gut microbiota. Water-soluble vitamins such as biotin (B7) and fat-soluble vitamin K, essential for blood clotting, are produced by intestinal bacteria including *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, and *Fusobacterium* [23].

Protein metabolism predominantly occurs in the large intestine, where colonic bacteria degrade proteins from endogenous and exogenous sources. Microbial proteinases and amino acid transporters convert amino acids into small signaling molecules and antimicrobial peptides (bacteriocins). For example, bacterial histidine decarboxylase, encoded by *hdcA* genes, converts L-histidine into histamine [23].

Gut microbiota plays a central role in immune regulation, influencing the development and function of immune cells in both mucosal and systemic compartments. Microbial presence and metabolites generate signals that modulate immune cell activity. Studies in mice show that microbiota absence or impairment significantly disrupts immune function, highlighting the microbiota as a potential therapeutic target for immune modulation [38,39].

Beyond metabolic and immunological roles, gut microbiota impacts brain development and neurogenesis. The gut-brain axis involves bidirectional communication through the central nervous system (CNS), enteric nervous system (ENS), autonomic nervous system (ANS), hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and neural, endocrine, and immune pathways. Subtle signaling pathways, termed the microbiota-gut-brain axis, link gut microbial activity to brain function. Although

the mechanisms are not fully elucidated, both animal and human studies indicate that gut microbiota influences behavior and cognitive development [40].

4. CONCLUSION

Different body sites, including the skin, oral cavity, respiratory tract, urinary tract, and reproductive system, each harbor distinct microbial communities. The gastrointestinal (GI) tract supports a denser microbiota due to its larger surface area and nutrient-rich environment. Consequently, while most studies have focused on gut microbiota, host-microbiota interactions in other body regions are also important and warrant further investigation.

Research has established a general microbial profile; although this profile remains relatively stable, the composition and activity of gut microbiota evolve from birth and are influenced by host genetics, diet, and lifestyle. As discussed in this study, the gut microbiota plays essential roles in human biology, including metabolism, endocrine function, neuronal signaling, and immune regulation. Alterations in microbiota composition can therefore impact these physiological functions and contribute to disease development.

Given the association between gut microbiota dysbiosis and various diseases, modulating microbial composition represents a promising therapeutic strategy. Current efforts aim to identify unique microbial signatures in gastrointestinal disorders, which could enable personalized interventions, including diet modifications, prebiotics, and probiotics tailored to individual patterns of dysbiosis. Additionally, research is exploring the therapeutic potential of targeting specific microbial signaling molecules. These approaches may lead to personalized prophylactic or adjuvant treatments for common disorders.

Early-life interventions, such as colonization with beneficial microbes or fecal microbiota transplantation, may also serve as strategies to reduce the risk of developing conditions such as irritable bowel syndrome (IBS), anxiety, and autism spectrum disorders. Ongoing research in this field is expected to inform the development of improved therapies and facilitate the identification of novel biomarkers.

KAYNAKÇA

1. Alessia Pascale, Nicoletta Marchesi, Cristina Marelli, Adriana Coppola, Livio Luzi, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine* volume 61, pages357–371, 2018.
2. Stefania Magnüsdóttir, Ines Thiele. Modeling metabolism of the human gut microbiome. *Current Opinion in Biotechnology*, 51:90–96, 2018.
3. Elakshi Dekaboruah, Mangesh Vasant Suryavanshi, Dixita Chettri, Anil Kumar Verma. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology* volume 202, pages2147–2167, 2020.
4. Hans Raskov, Jakob Burcharth, Hans-Christian Pommergaard, Jacob Rosenberg. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* Volume 7, Issue 5, 2016.
5. Elizabeth Thursby, Nathalie Juge. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*; 474(11): 1823–1836, 2017.
6. Aditya N. Sarangi, Amit Goel, Rakesh Aggarwal. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J Clin Exp Hepatol*; 9(1): 62–73, 2019.
7. Marianne H Fraher , Paul W O'Toole, Eamonn M M Quigley. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*; 9 (6): 312, 2012.
8. Muhammed Kamil Turan, Özlem Cesur Günay, Seyit Ali Kayış, Mustafa Çörtük. Mikrobiyotada 16S rRNA ve Basit Biyoinformatik Analizler. *Journal of Biotechnology And Strategic Health Research*; 2 (1): 23-34, 2018.

9. Ceren Ay, Zerrin CANTÜRK. Flow sitometrinin mikrobiyoloji alanında kullanımı. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi. 31(3): 144-51, 2015.
10. Annette Moter, Ulf B Göbel. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. Journal of Microbiological Methods; 41: 85–112, 2000.
11. Mustafa Türe, İlhan Altınok. Pulsed-Field Jel Elektroforez (PFGE) Metodu ve Akvatik Organizmalarda Kullanımı. Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi; 9 (1): 44-54, 2013.
12. Gerard Muyzer, Kornelia Smalla. Application of denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) and temperature gradient gel electrophoresis (TGGE) in microbial ecology. Antonie van Leeuwenhoek 73: 127–141, 1998.
13. Yanbin Dong, Haidong Zhu. Single-strand conformational polymorphism analysis: basic principles and routine practice. Methods Mol Med;108:149-57, 2005.
14. G. Douglas Inglis, Matthew C. Thomas, Dallas K. Thomas, Martin L. Kalmokoff, Stephen P.J. Brooks, L. Brent Selinger. Molecular Methods to Measure Intestinal Bacteria: A Review. Inglis et al.: Journal of AOAC International Vol. 95, No. 1, 2012.
15. Olena Morozova, Marco A. Marra. Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. Genomics 92:255–264, 2008.
16. Simon H Ye, Katherine J Siddle, Daniel J Park, Pardis C Sabeti. Benchmarking Metagenomics Tools for Taxonomic Classification. Cell;178(4):779-794, 2019.

17. María José Gosalbes, Ana Durbán, Miguel Pignatelli, Juan José Abellan, Nuria Jiménez-Hernández, et al. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota. *PLoS One*;6(3):e17447, 2011.
18. Lisa A. Lai, Zachary Tong, Ru Chen, Sheng Pan. Metaproteomics Study of the Gut Microbiome. *Methods in Molecular Biology*, 123–132. 2018.
19. Kirill S Smirnov, Tanja V Maier, Alesia Walker, Silke S Heinzmann, Sara Forcisi, et al. Challenges of metabolomics in human gut microbiota research. *Int J Med Microbiol*;306(5):266-279, 2016.
20. Luz Elena Botero, Luisa Delgado-Serrano, Martha Lucía Cepeda Hernandez, Patricia Del Portillo Obando, María Mercedes Zambrano Eder. The human microbiota: The role of microbial communities in health and disease. *Acta biol. Colomb*;21(1):5-15, 2016.
21. Eleonora Distrutti, Lorenzo Monaldi, Patrizia Ricci, Stefano Fiorucci. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*; 22(7): 2219-2241, 2016.
22. Ethan T. Hillman, Hang Lu, Tianming Yao, Cindy H. Nakatsu. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*; 32(4): 300–313, 2017.
23. Sai Manasa Jandhyala, Rupjyoti Talukdar, Chivkula Subramanyam, Harish Vuyyuru, Mitnala Sasikala, D Nageshwar Reddy. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*; 21(29): 8787–8803, 2015.
24. Emanuele Rinninella, Pauline Raoul, Marco Cintoni, Francesco Franceschi, Giacinto Abele Donato Miggiano, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition?

- A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*; 7(1): 14, 2019.
25. Ethan T. Hillman, Hang Lu, Tianming Yao, Cindy H. Nakatsu. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ.* Vol. 32, No. 4, 300-313, 2017.
 26. Anthony P. Corfield. The Interaction of the Gut Microbiota with the Mucus Barrier in Health and Disease in Human. *Microorganisms*; 6(3): 78, 2018.
 27. Christian Milani, Sabrina Duranti, Francesca Bottacini, Eoghan Casey, Francesca Turroni, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 81:e00036-17, 2017.
 28. Maria G. Dominguez-Bello, Elizabeth K. Costello, Monica Contreras, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS* 107 (26) 11971-11975, 2010.
 29. Meghan B Azad, Theodore Konya, Heather Maughan, David S Guttman, Catherine J Field, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Comparative Study. CMAJ*;185(5):385-94, 2013.
 30. Noora Ottman, Hauke Smidt, Willem M. de Vos and Clara Belzer. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front. Cell. Infect. Microbiol*,2012.
 31. Simone Becattini, Ying Taur, Eric G Pamer. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*;22(6):458-478, 2016.
 32. Giovanni Bruno, Piera Zaccari, Giulia Rocco, Giulia Scalese, Cristina Panetta, et al. Proton pump inhibitors and

- dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. World J Gastroenterol; 25(22): 2706-2719, 2019.
33. Ana M Valdes, Jens Walter, Eran Segal, Tim D Spector. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ;361:k2179, 2018.
 34. Jeremy K. Nicholson, Elaine Holmes, James Kinross, Remy Burcelin, Glenn Gibson, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. Science:Vol. 336, Issue 6086, pp. 1262-1267, 2012.
 35. Monika Yadav, Manoj Kumar Verma, Nar Singh Chauhan. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. Archives of Microbiology, 200(2), 203–217, 2018.
 36. Andrew B. Shreiner, John Y. Kao, and Vincent B. Young. The gut microbiome in health and in disease. Curr Opin Gastroenterol; 31(1): 69–75, 2015.
 37. Patrice D Cani. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Cani PD. Gut;67:1716–1725, 2018.
 38. Qing Yu, Anna Jia, Yan Li, Yujing Bi & Guangwei Liu. Microbiota regulate the development and function of the immune cells. International Reviews of Immunology, 37 (2), 79-89, 2018.
 39. Sarkis K Mazmanian, Cui Hua Liu, Arthur O Tzianabos, Dennis L Kasper. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell.15;122(1):107-18, 2005.
 40. P.J. Kennedy, J.F. Cryan, T.G. Dinan, G. Clarke. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology 112 399-412, 2017.

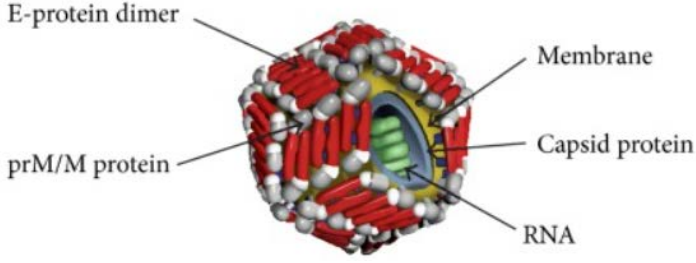
BATI NİL VİRUSU

Mehmet KARABEY¹

1. GENEL BİLGİLER

Batı Nil Virüsü (BNV), küresel ölçekte en geniş dağılıma sahip arbovirüslerden biridir ve hem insanlarda hem de hayvanlarda halk sağlığı bakımından ciddi öneme sahiptir (Eybpoosh ve ark., 2019). Sivrisinek kaynaklı bir patojen olan BNV, Flaviviridae ailesinde yer almakta ve Flavivirus cinsine bağlıdır. Ayrıca Saint Louis ensefaliti, Usutu, Kunjin, Kookaburra, Stratford, Alfuy ve Murray Valley ensefaliti gibi yakın akraba virüsleri içeren Japon ensefalit virüsü serokompleksi içerisinde sınıflandırılır (Mencattelli ve ark., 2022). Kenelerde de doğal enfeksiyonlar tespit edilmiş olmakla birlikte, bu eklem bacaklıların yetkin vektör olarak rollerine ilişkin bilgiler halen sınırlıdır. Virüs, özellikle Passeriformes takımına bağlı kuşlarda yaygın şekilde bulunur. Bunun yanı sıra Columbiformes, Falconiformes, Strigiformes, Anseriformes, Psittaciformes ve Galliformes gibi farklı kuş gruplarında da saptanmıştır. Ancak bu türlerin yalnızca küçük bir kısmı gerçek rezervuar konak olarak doğrulanmıştır. İnsanlar, atlar ve diğer memeliler enfeksiyona duyarlı olmalarına rağmen virüsü vektörlere aktaramadıkları için “son konak” kabul edilmektedir (Mencattelli ve ark., 2022).

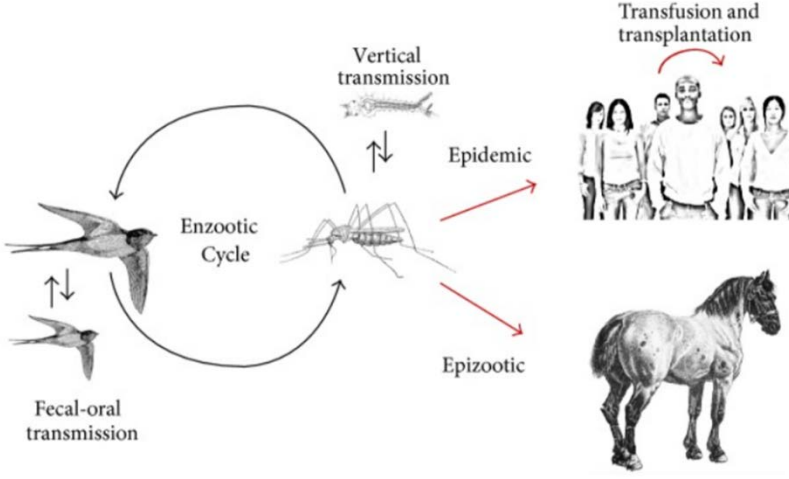
¹ Uzm. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji/Tıbbi Viroloji, karamehmetbey@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7394-186X.



Şekil 1. BNV virionunun yapısı

BNV'nin ekolojisi, yabani kuşlar ile sivrisinekler arasında sürdürülen zoonotik bir döngüye dayanmaktadır. Anopheles, Aedes, Culex, Culiseta, Mansonia ve Ochlerotatus cinslerine ait sivrisineklerde bulaş rapor edilmiştir. Bununla birlikte Avrupa ve Kuzey Amerika'da özellikle Culex pipiens, Cx. univitattus/perexiguus, Cx. modestus türleri en önemli vektörler olarak öne çıkmaktadır. Bu doğal döngü sırasında zaman zaman insanlara, atlara ve diğer memelilere de bulaş gerçekleşebilir. Ancak memeliler, kuşların aksine, yetersiz viremi geliştirdikleri için bulaş zincirinde rol oynamazlar (Lourenço ve ark., 2022).

Atlar ve insanlar, virüsle enfekte olduklarında ciddi klinik tablolar geliştirebilirler (Eybpoosh ve ark., 2019). İnsanların yaklaşık %80'inde enfeksiyon belirti göstermeden seyrederken, %20'sinde Batı Nil Ateşi adı verilen hafif ateşli bir hastalık tablosu gelişir. Daha nadir olmakla birlikte menenjit, ensefalit veya akut flaks paralizi gibi nörolojik komplikasyonlar da görülebilir. Atlarda ise hastalık ortaya çıktığında ateş, iştahsızlık, depresyon, ataksi, kas seğirmeleri ve ensefalit gibi klinik bulgular ön plana çıkar (Martins ve ark., 2019). İnsanlar için onaylanmış bir aşı bulunmazken, Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika ve Avustralya'da atlara yönelik ticari aşılar kullanılmaktadır (Sewgobind, McCracken & Schilling, 2023).



Şekil 2. BNV bulaşma döngüsü: Kuşlar ve sivrisinekler tarafından

BNV'nin enzootik amplifikasyonu, kuştan kuşa bulaşma ve birlikte beslenen sivrisinekler arasındaki bulaşma ile desteklenir.

Sivrisinekler tarafından dikey bulaşma, virüsün kışlama mekanizmasını sağlar. İnsanlar ve atlar tesadüfi çıkmaz konaklar olarak sayılır. İnsandan insana bulaşma kan nakli, organ nakli ve emzirme ve rahim içinde gerçekleşebilir (Chancey, Grinev, Volkova, & Rios, 2015).

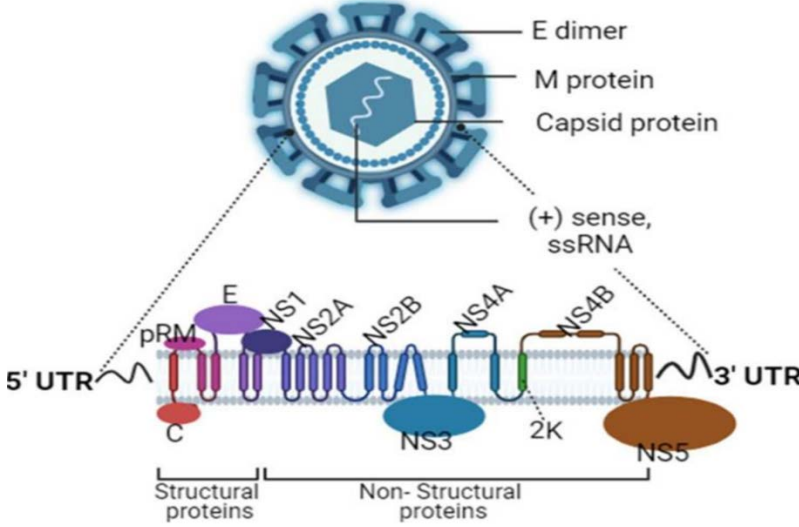
2. VİRAL GENOM VE PROTEİNLER

Batı Nil Virüsü (BNV), yaklaşık 50 nm çapında küresel bir partiküle sahiptir. Yapısı, lipit bir zarla çevrili ikosahedral nükleokapsitten oluşur. Genomu ise yaklaşık 11 kb uzunluğunda, tek iplikli ve pozitif polariteli bir RNA'dır. Bu RNA, tek bir açık okuma çerçevesi (ORF) içerir ve her iki ucunda çevrilmemiş bölgeler (UTR) yer alır. Salgın suşu **WNV NY99** örneğinde bu bölgeler 5' ucunda yaklaşık 96 nükleotid, 3' ucunda ise 631 nükleotid uzunluğundadır. Çoğu flavivirüste olduğu gibi genom 5' ucunda başlık yapısına (cap) sahiptir, ancak 3' ucunda poli(A) kuyruğu bulunmaz. Bu UTR bölgeleri replikasyon, translasyon,

transkripsiyon ve genom paketlenmesi süreçlerinde kritik rol oynar (Karim & Bai, 2023).

Genom, proteazların etkisiyle tek bir poliproteinden işlenerek **10 olgun proteine** ayrılır. Bunların üçü yapısal proteinlerdir: kapsid (C), premembran/membran (prM/M) ve zarf (E). Geriye kalan yedi protein ise yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) ve viral replikasyonun düzenlenmesinde görev alan proteinlerdir (Tosun, 2012). ORF'nin her iki yanında kodlamayan bölgeler (NCR) bulunur. Genomun 5' ucunda tip I başlık (m7GpppAmp) yer alırken, 3' uçta poli(A) kuyruğu yoktur ve korunan bir dinükleotid (CU) ile sonlanır. Yapısal proteinlerden **E proteini**, virüsün hücreye girişinde anahtar rol oynar ve konak bağışıklığının başlıca hedefidir. Bu nedenle nötralizan antikor yanıtları büyük ölçüde E proteini üzerinden oluşur (Rajaiah, Mayilsamy & Kumar, 2023). NS proteinleri ise viral replikasyon döngüsünde farklı işlevler üstlenir. Örneğin, NS1 hem hücre içinde hem de hücre dışında bulunabilen bir glikoproteindir; replikasyon ve virüs montajını desteklerken, salgılanan formu konak bağışıklık yanıtını düzenler. NS2A küçük bir transmembran proteini olup viral replikasyon kompleksi için iskelet görevi görür; genom replikasyonu, virüs kaynaklı membran yapılarının oluşumu ve bağışıklık yanıtının baskılanmasında kritik rol oynar. NS2B ise NS3 proteazı ile birlikte çalışarak poliprotein parçalanmasını sağlar ve konak hücre ölümüne katkıda bulunur. NS3'ün ayrıca proteaz ve helikaz aktiviteleri de vardır. NS4A ve NS4B, genom replikasyonuna destek olmakta ve konak bağışıklığının baskılanmasında işlev görmektedir. En büyük yapısal olmayan protein olan **NS5**, N-terminalinde metiltransferaz (MTase), C-terminalinde ise RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) aktivitesine sahiptir. Bu özellik sayesinde viral genomun 5' başlığını düzenler ve ökaryotik mRNA'yı taklit ederek konak

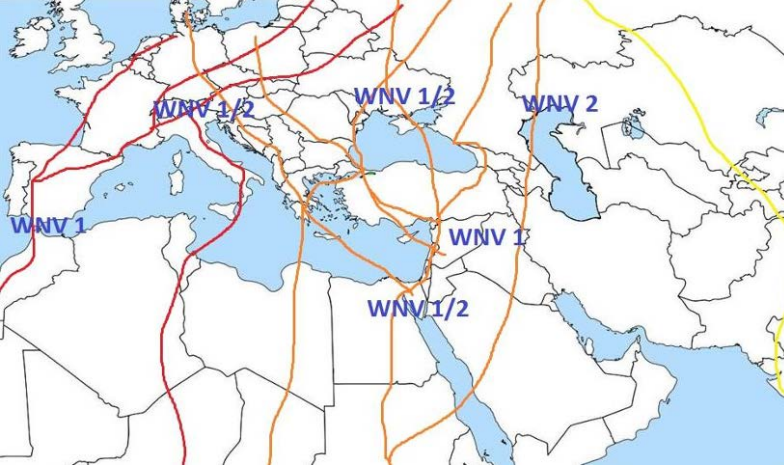
translasyon mekanizmasını kendi lehine kullanır (Karim & Bai, 2023).



Şekil 3. Batı Nil virüsü genomunun yapısal organizasyonu (Singh et al., 2025).

Günümüzde Batı Nil Virüsü'nün (BNV) dokuz farklı genetik soyunun (WNV-1'den WNV-9'a kadar) varlığı tanımlanmıştır. Ancak bu soyların fenotipik özellikleri hakkında bilgiler sınırlıdır. İnsan ve hayvan enfeksiyonlarında en yaygın olarak **WNV-1** ve **WNV-2** suşları rapor edilirken, **WNV-3** ila **WNV-9** arasındaki soylar daha çok sivrisinek, kuş, at ve amfibi türlerinde tespit edilmiştir (Lu et al., 2024). Önceleri WNV-7 olarak adlandırılan suş ise, daha sonra **Koutango virüsü (KOUTV)** adıyla ayrı bir flavivirüs olarak sınıflandırılmıştır. Bu soylar arasında yalnızca WNV-1, WNV-2 ve WNV-8 Afrika'da saptanmış olup, KOUTV bu dağılımın dışında yer almaktadır. Halk sağlığı açısından en kritik türler **WNV-1** ve **WNV-2'dir**, çünkü bu soylar en yüksek patojeniteye sahip olup, dünya genelindeki pek çok salgından sorumludur (Mencattelli et al., 2022). Başlangıçta yalnızca Afrika ile sınırlı görülen virüs,

zamanla küresel bir yayılım göstermiştir. 1999 yılında Kuzey Amerika’da ortaya çıkan BNV, o tarihten bu yana kıtadaki tüm salgınlardan sorumlu olmuş ve bu vakaların tamamında **WNV-1** hattı etkili olmuştur. Buna karşılık Avrupa’da son yıllarda **WNV-2** baskın hale gelmiştir. Özellikle Yunanistan’da yaşanan geniş çaplı salgından sonra bu hat, giderek artan bir coğrafi yayılımla her yıl yeni salgınlara yol açmaktadır. WNV-2, genetik olarak iki alt klada ayrılır: **Orta Avrupa (Macar)** ve **Doğu Avrupa (Rus)**. BNV epidemiyolojisinin zamanla değişkenlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Örneğin Romanya’da 1996 yılında görülen ilk büyük salgın **WNV-1** soyundan kaynaklanmıştır. Ancak 2010’daki ikinci önemli salgın, WNV-2’nin Doğu Avrupa alt kladına ait bir varyant ile ilişkili bulunmuş, bu varyant da 2016 yılı itibariyle Orta Avrupa alt kladiyla yer değiştirmiştir. Benzer şekilde, Yunanistan’da başlangıçta WNV-2’nin Orta Avrupa soyuna ait suşlar baskınken, 2018 yılında Doğu Avrupa alt kladına bağlı bir insan vakası rapor edilmiştir (Pappa, Chaintoutis, Dovas & Papa, 2021). Daha nadir görülen soy hatlarına bakıldığında; Çek Cumhuriyeti’nde saptanan ve **Rabensburg virüsü** olarak bilinen **WNV-3**, Rusya’da tanımlanan **WNV-4**, Hindistan’da izole edilen ve çoğunlukla **WNV-1’in 1c alt grubu** olarak değerlendirilen **WNV-5**, İspanya’da küçük bir gen bölgesi üzerinden tanımlanan **WNV-6** öne çıkmaktadır. Ayrıca, Avusturya’da *Uranotaenia unguiculata* sivrisineklerinden elde edilen ve genellikle WNV-4’ün bir alt kolu olarak kabul edilen **varsayımsal WNV-9 hattı** da literatürde yer almaktadır (Mencattelli et al., 2022).



Şekil 4. Ülkemizin de yer aldığı coğrafyada ana kuş göç yolları ve sıklıkla saptanan Batı Nil Virüsü (BNV) genotipleri (Uyar & Bakır, 2016).

3. EPİDEMİYOLOJİ

Batı Nil Virüsü (BNV) ilk kez 1937 yılında Uganda'nın kuzeyindeki Batı Nil bölgesinde, ateşli bir hastadan alınan kan örneğinde tanımlanmıştır. Söz konusu hasta, o dönemde sarıhumma virüsü üzerine yürütülen geniş epidemiyolojik çalışmaların bulunduğu bölgede yaşamaktaydı. Farelere yapılan inokülasyon denemeleri sonucunda yeni bir virüs izole edilmiş ve bu etkenin Saint Louis ensefalit virüsü (SLEV) ile Japon ensefalit virüsüne (JEV) benzer özellikler taşıdığı, ayrıca ortak immünolojik bağlantılara sahip olduğu anlaşılmıştır. İlk hastada yalnızca ateş semptomu gözlenmesine rağmen, yapılan erken dönem araştırmalar bu virüsün öncelikle merkezi sinir sistemi ile ilişkili olduğunu ve belirgin bir nörotropik karakter taşıdığını göstermiştir (Bakır, 2015). BNV'nin epidemiyolojisi ve ekolojisi 1950'li ve 1960'lı yıllarda Akdeniz havzasında meydana gelen salgınlarla daha ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır. Bilinen ilk salgın 1951 yılında İsrail'de Hayfa yakınlarında küçük bir yerleşim

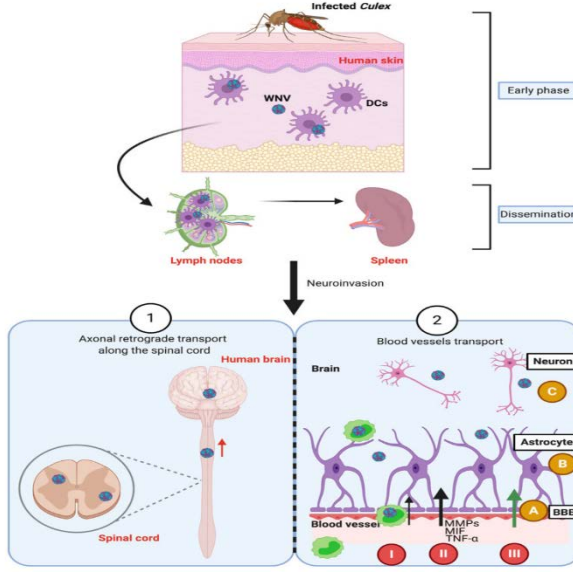
yerinde ortaya çıkmış, 303 kişiden 123'ü enfekte olmuş ancak ölüm görülmemiştir. Vakalarda en sık küçük çocukların etkilendiği bildirilmiştir. Bu salgında ateş, baş ağrısı, kas ağrıları, iştah kaybı, karın ağrısı, döküntü ve kusma gibi bulgular kaydedilmiş; daha az sıklıkla lenfadenopati, boğaz ağrısı ve ishal gözlenmiştir. 1951–1954 yılları arasında Mısır'da gerçekleşen geniş çaplı epidemiler, virüsün ekolojisi, epidemiyolojisi ve klinik yansımalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Kahire'nin kuzeyindeki bölgelerde yapılan çalışmalarda, insanlarda ve hayvanlarda yüksek seroprevalans oranları saptanmış (%60'a yakın), ayrıca kuşlar, atlar ve eklem bacaklılar üzerinde deneysel enfeksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu veriler, BNV'nin doğal döngüsünün anlaşılmasına büyük katkıda bulunmuştur (Sejvar, 2003). 1957'de İsrail'de yaşanan başka bir salgında vakaların üçte birinde nörolojik semptomlar bildirilmiş ve özellikle yaşlı bireyler arasında %4 oranında ölüm gerçekleşmiştir. 1962'de Fransa'da, 1974'te ise Güney Afrika'da salgınlar kaydedilmiş, bu dönemde ensefalit tablosu ön plana çıkmıştır. 20 yılı aşkın bir süre büyük çaplı salgın görülmemiş, ancak 1996'da Romanya'nın başkenti Bükreş yakınlarında, ağırlıklı olarak merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının görüldüğü önemli bir epidemi yaşanmıştır. Bu olay, kent merkezli ilk büyük BNV salgını olarak halk sağlığı açısından kritik kabul edilmiştir. 393 hastaneye yatış ve 17 ölümün kaydedildiği bu salgını, kısa süre içinde Fas (1996), Tunus (1997), Rusya'nın Volga deltası (1999), Amerika Birleşik Devletleri (1999) ve İsrail'de (2000) görülen vakalar izlemiştir (Chowdhury & Khan, 2021). 1999 yılında New York'ta ortaya çıkan salgın, virüsün Kuzey Amerika'ya girişini işaret etmiştir. Takip eden üç yıl içinde Kanada, Meksika, Karayipler ve Orta Amerika'ya yayılan virüs, kısa sürede kıtada kalıcı hale gelmiştir. 2012 yılında ABD'de 5.674 doğrulanmış vaka rapor edilmiş, bunların 286'sı ölümle sonuçlanmış ve hastaların yarısından fazlasında nöroinvasiv tablolar gelişmiştir. 1999'dan günümüze ABD'de yaklaşık 25.000

nörolojik komplikasyon ve 2.300'den fazla ölüm kaydedilmiştir. Avrupa'da ise 2018 yılında 15 ülkede yaklaşık 2.000 doğrulanmış vaka ile geniş çaplı bir salgın yaşanmıştır. Günümüzde BNV, Antarktika dışında tüm kıtalarda rapor edilmiş olup, küresel ölçekte viral ensefalitin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu durum, virüsün patogenezi daha iyi anlamak ve etkili tedavi stratejileri ile aşı geliştirmek için acil gereksinimi ortaya koymaktadır (Karim & Bai, 2023).

4. İNSANLARDA BNV' NİN KLİNİK SEMPTOMLARI VE PATOGENEZİ

BNV'nin patogenezi dair mevcut bilgilerin büyük kısmı, deneysel olarak kullanılan rodent modellerinden elde edilmiştir. Enfekte sivrisineğin ısırmasıyla birlikte virüs, derideki keratinositlere ve Langerhans hücrelerine girer. Bu hücreler enfekte olduktan sonra bölgesel lenf düğümlerine göç eder ve burada primer viremi başlar. Virüs, lenf nodlarında makrofajlar, B hücreleri ve foliküler dendritik hücrelerde çoğalarak ilk replikasyon döngüsünü gerçekleştirir. Dendritik hücreler bu süreçte interferon Tip I ve Tip II salgılayarak viral yayılımı kısmen sınırlandırır. Ancak enfeksiyöz partiküller lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma katılır ve torasik kanal üzerinden kan akımına geçer. Viremi evresinde, virüs hematogen yolla farklı organ ve dokulara yayılır. Başlangıçta epitel hücreleri ve makrofajlarda çoğalan virüs, daha sonra böbrek, dalak ve diğer periferik organlara ulaşır. Bu dokularda gerçekleşen replikasyon, vireminin devamlılığını sağlar. Dolaşımda bulunan virüs miktarı kritik seviyeye ulaştığında, kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine (MSS) girebilir. Sinir dokusuna ulaştığında ise nöronlarda fonksiyon kaybı, hücre yıkımı ve inflamatuvar yanıtların ortaya çıkmasına neden olur (Bakir, 2015). İnsanlarda BNV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik seyreder ve yalnızca

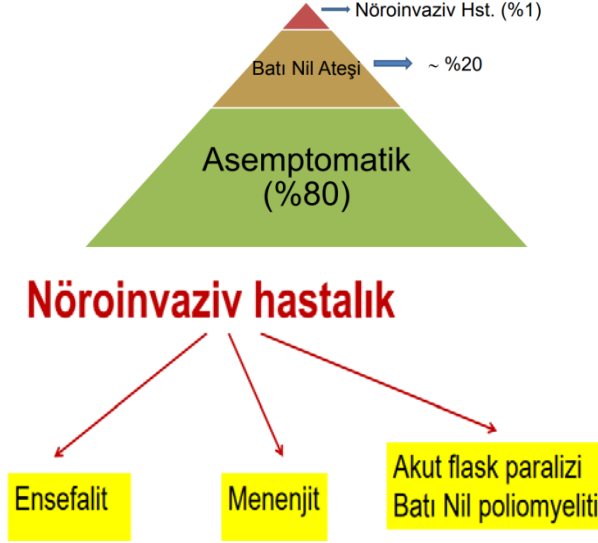
serokonversiyonla sınırlı kalır. Klinik belirti görülen vakalarda ise genellikle subklinik ya da grip benzeri hafif tablolar ön plandadır. Hastalığın inkübasyon süresi 2 ile 15 gün arasında değişmekte olup, ateş, halsizlik, baş ağrısı ve kas ağrıları gibi nonspesifik semptomlarla seyredebilir (Hayes et al., 2005).



Şekil 5. Omurgalı konaklarda (insanlar gibi) BNV'nin yayılma adımları. Enfeksiyonun erken evresinde, WNV enfekte bir sivrisinek ısırığından sonra BNV insan derisine yayılır. İlk olarak, replikasyon keratinositlerde ve dendritik hücrelerde (DC'ler) başlar ve bunu BNV'nin dermise göçü izler. Bundan sonra, BNV içeren DC'ler BNV'nin çoğaldığı lenf düğümlerine göç eder. Sistemik viremi, dalak gibi periferik organ enfeksiyonuna yol açar. Daha şiddetli enfeksiyonlar iki olası yolla nöroinvazyona yol açar. Birincisi (1) omurilik boyunca aksonel retrograd taşımadan oluşur. İkincisi (2) kan damarı taşınmasını ve kan-beyin bariyerini (BBB) geçmeyi içerir. Nörovirülansın beyinde kan yoluyla iletilmesi için üç adım gerekir: (A) BBB'yi geçme. (B) Virüs beyin hücreleriyle etkileşime girer. (C) Nöronların enfeksiyonu. BBB'yi geçmek için üç yöntem mümkündür. (I) İlki, WNV'nin BBB'yi geçebilen lenfositler tarafından içselleştirildiği bir "Truva atı" mekanizmasıdır. (II) İkinci yöntem, TNF- α ve MIF salgılanmasına yanıt olarak BBB'nin geçirgenleştirilmesidir. Lökositler tarafından MIF salgılanmasından sonra, MMP'ler üretilir ve BBB geçirgenliğini artırır. (III) Üçüncüsü, muhtemelen transselüler geçişe izin veren E protein glikozilasyonuna bağlı olan virüs bağlanmasıdır (Fiacre et al., 2020).

Enfekte kişilerin yaklaşık %20'sinde ateşle seyreden ve “Batı Nil Ateşi” olarak tanımlanan tablo görülürken, olguların %1'inden daha azında nöroinvaziv enfeksiyon gelişmektedir (Sambri ve ark., 2013). Nörolojik tutulum görülen bu vakaların yaklaşık %55–60'ının ensefalite ilerlediği, bunların da yaklaşık beşte birinin ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir. Batı Nil virüsü enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan belirtiler baş ağrısı, ani başlayan ateş, sırt ağrısı, ciltte döküntüler ve lenf bezlerinde büyümedir. Daha ağır vakalarda ise yüksek ateş ve baş ağrısına ek olarak kas güçsüzlüğü, ense sertliği, bilinç bulanıklığı, koma, tremor, kas seğirmeleri, nöbetler ve sonuçta paralizi gelişebilir (Uyar & Bakır, 2016). Hastaların %60–75'inde ensefalit ya da meningoensefalit tablosu gözlenmekte olup, bu durum genellikle mental durum değişikliği veya fokal nörolojik bulgularla kendini göstermektedir. Ensefalit özellikle yaşlı bireylerde ve virüsle ilk kez karşılaşan topluluklarda daha sık rapor edilmiştir. Fokal nörolojik defisitler kol ve bacak paralizi, optik nörit, ataksi, ekstrapiramidal bulgular, konvülsiyonlar, poliradikülit, myelit, bazen flask paralizi, mental durum değişiklikleri ve kranial sinir felçleri şeklinde görülebilir. Ayrıca hareket bozuklukları ve tremor da kaydedilmiştir. BNV'ye bağlı myelit olguları, sıklıkla “flask paralizi sendromu” ile birlikte gözlenir ve menenjit ya da ensefalite göre daha nadir görülür. Bu sendrom genellikle akut başlangıçlı olup, duyu kaybı olmaksızın asimetrik şekilde kol veya bacaklarda güçsüzlük ya da paralizi ile karakterizedir. Duyusal muayenenin normal olmasına rağmen akut asimetrik flask paralizi gelişen hastalarda BNV ensefalit veya menenjiti düşünülmelidir. Tanıya yardımcı olarak elektrofizyolojik incelemeler ve nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Genellikle yaz sonu ile sonbahar başında görülen, nedeni açıklanamayan ensefalit veya menenjit vakalarında özellikle 50 yaş üzerindeki yetişkinlerde BNV ve diğer arbovirüs enfeksiyonlarının ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Ölüm oranı genel olarak %3–15 arasında

değişmekte olup, en yüksek mortalite yaşlı bireylerde (50 yaş ve üstü) görülmektedir (Tosun, 2012).



Şekil 6. Enfekte bireylerin %80’ni asemptomatik, %20’sinde Batı Nil Ateşi ve %1’den az sayıda bireyde ise nöroinvaziv hastalıklar.

5. LABORATUAR TANI

Batı Nil virüsü enfeksiyonlarının tanısında temel yöntem serolojik testlerdir. Çoğu klinik laboratuvarında, serum ya da beyin omurilik sıvısında (BOS) yapılan IgM-ELISA testleri ilk başvuru olan yöntem olmuştur. IgM antikörlerinin saptanması genellikle yakın dönemde geçirilmiş enfeksiyonu işaret ederken, BOS’taki varlığı santral sinir sistemi tutulumunu göstermektedir. Bununla birlikte, IgM yanıtının 500 güne kadar sürebildiği bildirildiğinden (Roehrig ve ark., 2003), elde edilen bulgular mutlaka klinik tablo ve semptomların başlangıcıyla birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca, flavivirüsler arasında görülen antijenik benzerlikler nedeniyle çapraz reaksiyonlar da yanlış pozitifliklere yol açabilmektedir. Bu nedenle, plak redüksiyon

nötralizasyon testi (PRNT), akut ve iyileşme dönemleri arasında antikor titresinde dört kattan fazla artış göstermesi durumunda tanıyı doğrulayan altın standart yöntem olmaya devam etmektedir (Sambri ve ark., 2013). Nötralizasyon testinde en uygun örnekleme zamanı, hastalığın ilk günlerinde alınan kan ile enfeksiyondan yaklaşık üç hafta sonra alınan ikinci örnektir. Ancak bu testler de flavivirüslerin birlikte bulunduğu bölgelerde birincil ve ikincil enfeksiyonların ayırt edilmesinde yetersiz kalabilmektedir (Anderson, Endy & Thomas, 2018). WNV tanısı ayrıca serum, plazma, BOS ya da idrar örneklerinde viral RNA'nın tespiti ile de yapılabilmektedir (Sambri ve ark., 2013). Ancak kısa viremi süresi ve enfeksiyöz olmayan RNA'nın kalıcılığı bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır (Lustig ve ark., 2016). Son yıllarda nükleik asit temelli moleküler yöntemler, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle hızlı ve güvenilir bir seçenek olarak öne çıkmıştır. Günümüzde viral enfeksiyonların tanısında en yaygın kullanılan yöntemler arasında ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), kantitatif RT-PCR (qRT-PCR) ve in situ hibridizasyon yer almaktadır. qRT-PCR, genom kopya sayısını ölçme kapasitesiyle klasik RT-PCR'ye göre avantaj sağlamaktadır. Bu ölçüm, SYBR Green gibi DNA'ya bağlanan floresan boyaların kullanılmasıyla veya spesifik probalar aracılığıyla belirli hedef bölgelerin çoğaltılmasının izlenmesiyle gerçekleştirilmektedir. Moleküler tanıda kullanılan primerler genellikle flavivirüslerde en çok korunan bölge olan NS5 geni üzerine tasarlanırken, WNV için ayrıca farklı suşlarda korunan E protein bölgesi de hedef alınmaktadır. RT-PCR oldukça hassas bir yöntem olduğundan, inaktif edilmiş WNV aşısıyla immünize edilmiş hayvanlarda bile viral RNA tespit edilebilmektedir. Bu nedenle, PCR sonuçlarının güvenilirliği açısından, özellikle aşıli bireylerde, virüs izolasyonu gibi ek yöntemlerle doğrulama yapılması önerilmektedir (Habarugira, Suen, Hobson-Peters, Hall & Bielefeldt-Ohmann, 2020).

6. TEDAVİ VE KORUNMA YÖNTEMLERİ

İnsanlarda Batı Nil virüsü enfeksiyonuna yönelik onaylanmış spesifik bir tedavi ya da aşı bulunmamaktadır. Bu nedenle klinik yönetim, esas olarak destek tedavisine dayanmaktadır. Hafif seyirli olgularda analjezikler ve antipiretikler semptomların hafifletilmesinde yararlı olurken, ağır olgularda gelişebilecek beyin ödemi ve herniasyon riskine karşı kısa süreli olarak steroidler ve osmotik çözeltiler kullanılabilir. Ancak, bugüne kadar BNV'ye karşı etkinliği klinik olarak kanıtlanmış bir antiviral ilaç mevcut değildir. Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda interferon alfa-2b, ribavirin ve pirazidin nükleozidleri gibi bazı ajanların virüse karşı etkili olabileceği gösterilmiş olsa da (Bakir, 2015), bunların in vivo kullanımlarına ilişkin yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır. Özellikle ribavirin, hücre kültürlerinde virüs replikasyonunu baskıladığı gösterilmiş bir guanozin analogu olmakla birlikte, klinik uygulamada standart tedavi olarak kabul edilmemektedir.

Günümüzde insanlar için ruhsatlı bir aşı bulunmamakla birlikte, atlar için dört farklı aşı piyasada kullanılmaktadır. Bunlardan üçü tam inaktive virüs aşısıdır (WN Innovator™, Vetera WNV ve Prestige® WNV), biri ise Canarypox vektöründe prM/E genlerini taşıyan canlı kimerik aşıdır (Recombitek™ Equine WNV). Bu aşılardan çoğu NY99 suşuna dayanmakta, yalnızca Vetera WNV suşu E159 izolatından elde edilmiştir. Tüm aşılardan atlarda yaklaşık bir yıllık koruma sağladığı bildirilmiştir (Chowdhury & Khan, 2021). İnsanlar için ise farklı geliştirme aşamalarında çok sayıda aşı adayı mevcuttur. Bunlardan üçü klinik deneme evresine ulaşmıştır. En umut verici adaylardan biri, ChimeriVax-WNV olarak bilinen canlı zayıflatılmış kimerik aşıdır; bu aşı, sarıhumma virüsü (YFV-17D) genom omurgasını kullanarak WNV'nin yapısal prME genlerini taşımaktadır. Benzer şekilde, Dengue virüsü tip 4 (DENV-4) temelli bir başka

kimerik aşı da araştırılmaktadır. Bu adayların güvenli olduğu ve nötralizan antikör yanıtı oluşturabildiği görülmüştür. Klinik denemelerde değerlendirilen bir diğer aday ise prME genlerini kodlayan DNA aşısıdır ve üç dozda güvenli şekilde uygulanmıştır (Habarugira ve ark., 2020).

Mevcut durumda en etkili korunma stratejileri, virüsün yayılmasında rol oynayan sivrisinek vektörlerini kontrol etmeye yöneliktir (Capobianchi, 2010). Kişisel korunma önlemleri arasında sivrisineklerin yoğun olduğu alanlardan uzak durmak, açık su birikintilerini ortadan kaldırmak, suyun birikebileceği kapların temizlenmesi ve sineklik kullanımı yer almaktadır. Ayrıca, salgın bölgelerinde kan ve organ bağışçılarının taranması bulaş riskini azaltmada önemli bir uygulamadır. Vektör kontrolünde insektisitler yaygın şekilde kullanılmaktadır; ancak bunların hem faydalı böcekleri de etkileyebilmesi hem de çevresel ekosistem üzerinde olumsuz etkilere yol açması önemli sınırlılıklardır. Özellikle sucul yaşam üzerine olumsuz etkiler göz önüne alındığında, insektisit uygulamaları dikkatle planlanmalıdır. Hava yoluyla yapılan geniş çaplı uygulamaların bazı bölgelerde BNV enfeksiyonlarını azaltmada etkili olduğu rapor edilse de, çevresel etkilerin de göz önünde bulundurulması gereklidir. Ayrıca, epidemiyolojik modelleme çalışmaları salgınların öngörülmesi ve erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (DeFelice ve ark., 2018; Habarugira ve ark., 2020).

KAYNAKLAR

- Anderson, K. B., Endy, T. P., & Thomas, S. J. (2018). Finding the Signal in the Noise in the Serologic Diagnosis of Flavivirus Infections. *J Infect Dis*, 218(4), 516-518. doi:10.1093/infdis/jiy166
- Bakir, E. (2015). *Batı Nil virüsü varlığının Marmara bölgesi kan donörlerinde serolojik ve moleküler yöntemler ile araştırılması*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
- Chancey, C., Grinev, A., Volkova, E., & Rios, M. (2015). The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int*, 2015, 376230. doi:10.1155/2015/376230
- Chowdhury, P., & Khan, S. A. (2021). Global emergence of West Nile virus: Threat & preparedness in special perspective to India. *Indian Journal of Medical Research*, 154(1), 36-50.
- DeFelice, N. B., Schneider, Z. D., Little, E., Barker, C., Caillouet, K. A., Campbell, S. R., . . . Shaman, J. (2018). Use of temperature to improve West Nile virus forecasts. *PLoS Comput Biol*, 14(3), e1006047. doi:10.1371/journal.pcbi.1006047
- Eyboosh, S., Fazlalipour, M., Baniasadi, V., Pouriayevali, M. H., Sadeghi, F., Ahmadi Vasmehjani, A., . . . Salehi-Vaziri, M. (2019). Epidemiology of West Nile Virus in the Eastern Mediterranean region: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 13(1), e0007081. doi:10.1371/journal.pntd.0007081
- Fiacre, L., Pagès, N., Albina, E., Richardson, J., Lecollinet, S., & Gonzalez, G. (2020). Molecular Determinants of West Nile Virus Virulence and Pathogenesis in Vertebrate and Invertebrate Hosts. *Int J Mol Sci*, 21(23). doi:10.3390/ijms21239117

- Habarugira, G., Suen, W. W., Hobson-Peters, J., Hall, R. A., & Bielefeldt-Ohmann, H. (2020). West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and "One Health" Implications. *Pathogens*, 9(7). doi:10.3390/pathogens9070589
- Hayes, E. B., Sejvar, J. J., Zaki, S. R., Lanciotti, R. S., Bode, A. V., & Campbell, G. L. (2005). Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis*, 11(8), 1174-1179. doi:10.3201/eid1108.050289b
- Karim, S. U., & Bai, F. (2023). Introduction to West Nile Virus. *Methods Mol Biol*, 2585, 1-7. doi:10.1007/978-1-0716-2760-0_1
- Lourenço, J., Barros, S. C., Zé-Zé, L., Damineli, D. S. C., Giovanetti, M., Osório, H. C., . . . Obolski, U. (2022). West Nile virus transmission potential in Portugal. *Commun Biol*, 5(1), 6. doi:10.1038/s42003-021-02969-3
- Lu, L., Zhang, F., Oude Munnink, B. B., Munger, E., Sikkema, R. S., Pappa, S., . . . Koopmans, M. P. G. (2024). West Nile virus spread in Europe: Phylogeographic pattern analysis and key drivers. *PLoS Pathog*, 20(1), e1011880. doi:10.1371/journal.ppat.1011880
- Lustig, Y., Mannasse, B., Koren, R., Katz-Likvornik, S., Hindiyeh, M., Mandelboim, M., . . . Mendelson, E. (2016). Superiority of West Nile Virus RNA Detection in Whole Blood for Diagnosis of Acute Infection. *J Clin Microbiol*, 54(9), 2294-2297. doi:10.1128/jcm.01283-16
- Martins, L. C., Silva, E., Casseb, L. M. N., Silva, S. P. D., Cruz, A. C. R., Pantoja, J. A. S., . . . Vasconcelos, P. (2019). First isolation of West Nile virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 114, e180332. doi:10.1590/0074-02760180332

- Mencattelli, G., Ndione, M. H. D., Rosà, R., Marini, G., Diagne, C. T., Diagne, M. M., . . . Rizzoli, A. (2022). Epidemiology of West Nile virus in Africa: An underestimated threat. *PLoS Negl Trop Dis*, 16(1), e0010075. doi:10.1371/journal.pntd.0010075
- Pappa, S., Chaintoutis, S. C., Dovas, C. I., & Papa, A. (2021). PCR-based next-generation West Nile virus sequencing protocols. *Mol Cell Probes*, 60, 101774. doi:10.1016/j.mcp.2021.101774
- Rajaiah, P., Mayilsamy, M., & Kumar, A. (2023). West Nile virus in India: An update on its genetic lineages. *Journal of Vector Borne Diseases*, 60(3), 225-237.
- Roehrig, J. T., Nash, D., Maldin, B., Labowitz, A., Martin, D. A., Lanciotti, R. S., & Campbell, G. L. (2003). Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin m antibody in confirmed west nile virus encephalitis cases. *Emerg Infect Dis*, 9(3), 376-379. doi:10.3201/eid0903.020531
- Sambri, V., Capobianchi, M., Charrel, R., Fyodorova, M., Gaibani, P., Gould, E., . . . Landini, M. P. (2013). West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect*, 19(8), 699-704. doi:10.1111/1469-0691.12211
- Sejvar, J. J. (2003). West nile virus: an historical overview. *Ochsner J*, 5(3), 6-10.
- Sewgobind, S., McCracken, F., & Schilling, M. (2023). JMM Profile: West Nile virus. *J Med Microbiol*, 72(7). doi:10.1099/jmm.0.001730
- Singh, P., Khatib, M. N., Ballal, S., Kaur, M., Nathiya, D., Sharma, S., . . . Mohapatra, P. (2025). West Nile Virus in a changing climate: epidemiology, pathology, advances in diagnosis and treatment, vaccine designing and control

strategies, emerging public health challenges—a comprehensive review. *Emerging microbes & infections*, 14(1), 2437244.

Tosun, S. (2012). Batı Nil virüs enfeksiyonu. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(3s), 183-192.

Uyar, Y., & Bakır, E. (2016). West Nile virus (WNV) and current status of West Nile Virus in Turkey.

BİYOFİLM OLUŞUMU VE KLİNİK ÖNEMİ: TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Esra TAŞ¹

1. GİRİŞ

Mikroorganizmaların doğada ve konak organizmalarda varoluş biçimleri, uzun süre yalnızca serbest (planktonik) hücreler üzerinden değerlendirilmiştir. Oysa son yıllarda yapılan araştırmalar, bu organizmaların çoğunlukla tek başına değil, yüzeylere tutunarak ve topluluk halinde yaşadığını göstermiştir. Biyofilm; bakteri, mantar veya nadiren protozoon gibi mikroorganizmaların, kendi ürettikleri ekstrasellüler polimerik madde (EPS) matriksiyle çevrelenmiş olarak, canlı (mukozal yüzeyler, epitel dokular) veya cansız (kateter, protez, endotrakeal tüpler gibi tıbbi cihazlar) yüzeylere tutunmaları sonucu ortaya çıkan, dinamik ve karmaşık yapıdır. Bu yapılar yalnızca pasif bir koruyucu kılıf-fiziksel bir barınak sağlamakla kalmaz; aynı zamanda dış çevre koşullarına adaptasyonu kolaylaştıran, konak bağışıklık yanıtından korunmayı sağlayan ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştiren ekolojik niş oluşturmaktadır [1].

Biyofilmlerin önemi, yalnızca temel biyoloji açısından değil, klinik pratikteki sonuçları açısından da giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Günümüzde, bakteriyel enfeksiyonların %60–80'inin biyofilm oluşumu ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Kateter ilişkili sepsislerden protez eklem enfeksiyonlarına, endokarditten kistik fibrozisli hastaların akciğer enfeksiyonlarına kadar birçok klinik tablonun ortak paydası biyofilm gelişimidir.

¹ Arş. Gör. Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, esra.tas@samsun.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0652-5847.

Benzer şekilde dental plak oluşumu, biyofilmlerin en iyi bilinen ve günlük yaşamda en sık gözlenen örneklerinden biridir. Bu enfeksiyonların en belirgin özelliği ise tedaviye direnç göstermeleri ve kronikleşme eğilimi taşımalarıdır. Biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda başarısızlığın en temel nedeni de, mikroorganizmaların antibiyotiklere planktonik formlarına kıyasla 100–1000 kat daha dirençli hale gelmesidir. Bu direnç yalnızca ilaçların biyofilm matrisine yeterince nüfuz edememesinden değil; aynı zamanda biyofilm içinde varlığını sürdüren metabolik olarak inaktif “persister” hücrelerden, gen ekspresyonundaki adaptif değişimlerden ve hücreler arası iletişim mekanizmalarından da kaynaklanmaktadır [2]. Bu nedenle biyofilm olgusunun derinlemesine incelenmesi, yalnızca mikrobiyolojik süreçlerin anlaşılmasına katkı sunmakla kalmaz; aynı zamanda klinikte tanı ve tedavi stratejilerinin yeniden şekillendirilmesine de zemin hazırlamaktadır.

2. BİYOFİLM OLUŞUMUNUN BASAMAKLARI

Biyofilm oluşumu, mikroorganizmaların çevresel koşullara verdiği yanıtların ve hücreler arası koordinasyonun sonucunda gelişen, çok basamaklı ve dinamik bir süreçtir. Bu süreç yalnızca hücrelerin yüzeye yapışmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda mikrobiyal topluluğun yeni bir yaşam biçimine geçişini, farklı fenotiplerin ortaya çıkmasını ve organizasyonel bir yapının gelişmesini de kapsamaktadır.

2.1. İlk Adezyon

Biyofilm oluşumunun başlangıcı, planktonik mikroorganizmaların yüzeyle ilk temaslarıyla başlar. Bu temas genellikle geçici ve geri dönüşümlü niteliktedir; yani hücreler uygun çevresel koşullar oluşmazsa yüzeyden ayrılabilir. Bu aşamada antimikrobiyal tedaviler ve yüzey modifikasyonları en etkili şekilde çalışabilme potansiyelindedir [1]. Erken adezyonun

engellenmesi, biyofilm oluşumunun önlenmesinde kritik bir stratejidir. Ancak ilk adezyonun hemen ardından bazı mikroorganizmalar hızla kalıcı bağlanmaya geçebileceği için, bu evre oldukça kısa süreli bir müdahale fırsatı sunmaktadır.

2.1.1. Fiziksel ve kimyasal etkileşimler

Hücreler ile yüzey arasındaki ilk temas van der Waals kuvvetleri, elektrostatik yük farklılıkları ve hidrofobik/hidrofilik etkileşimler ile belirlenir. Sıcaklık, pH ve iyonik güç gibi çevresel parametreler, adezyon kinetiğini ve hücrelerin yüzey etkileşimini doğrudan etkiler [3].

2.1.2. Mikrobiyal yapılar ve adaptif mekanizmalar

Mikroorganizmalar, yüzeye yaklaşmayı ve geçici tutunmayı sağlayan flagella, fimbria/pili ve bazı hücre yüzeyi proteinleri gibi çeşitli yapılara sahiptir. Flagella, hem hareket kabiliyeti sağlayarak yüzeye yönelmeyi kolaylaştırır hem de mekanik kuvvetlerle yüzey temasını artırır. Pili ve adezinler, yüzeyle zayıf bağlar kurarak hücrelerin yer değiştirmesini ve yüzey boyunca kaymasını sağlar; bu hareket, mikroorganizmaların daha uygun bir bağlanma noktası bulmasını kolaylaştırır [4].

2.1.3. Moleküler sinyaller ve başlangıç adaptasyonu

Hücreler, yüzey temasını algılayan mekanosensörler ve yüzey reseptörleri aracılığıyla gen ekspresyonunu değiştirebilir. Bu sinyalizasyon, ekstrasellüler polimerik madde üretimi için erken hazırlık yapar ve hücreleri biyofilm fenotipine yönlendiren ilk moleküler tetikleyicileri başlatır [5].

2.2. Geri Dönüşümsüz Tutunma

Geri dönüşümsüz tutunma, biyofilm oluşum döngüsünde başlangıç adezyonunun hemen ardından gelen ve mikroorganizmaların yüzeye kalıcı olarak yerleşmesini sağlayan kritik bir aşamadır. Bu evre, planktonik yaşamdan biyofilm

yaşam biçimine geçişin en önemli dönüm noktalarından biridir ve hem yapısal bütünlüğü hem de antimikrobiyal direnç mekanizmalarını belirler.

Geri dönüşümsüz tutunma aşamasında mikroorganizmalar, yüzeye kalıcı bağlanmayı desteklemek için yoğun bir şekilde ekstrasellüler polimerik maddeler üretmeye başlar. Gen ekspresyonunun sıkı bir şekilde düzenlenmesiyle kontrol edilen EPS üretimi, hücreler arası kohezyonu ve yüzeyle etkileşimi güçlendirerek biyofilmin yapısal bütünlüğünü sağlar. Ayrıca adezin proteinleri, hücrelerin yüzeye daha sıkı bağlanmasını destekleyerek EPS ile koordineli bir şekilde biyofilm stabilitesini artırır. Bu dönemde flagella hareketliliği azalmakta, hücreler ise daha durağan bir yaşam biçimine geçerek biyofilm yaşam döngüsüne uyum sağlamaktadır; böylece mikroorganizmalar hem yapısal olarak sabitlenmekte hem de çevresel ve terapötik streslere karşı dayanıklılık kazanmaktadır. EPS matriksi çok bileşenli bir yapıdır ve aşağıdaki ana bileşenlerden oluşur:

- **Polisakkaritler:** Ana yapısal iskeleti oluşturur ve hücreleri birbirine bağlamaktadır. Poliakritik yapı, su tutma kapasitesini artırır ve biyofilm içinde besinlerin taşınmasını kolaylaştırır.
- **Proteinler:** Hücreler arası bağları ve adezyonu desteklemektedir. Biyofilm yapısını stabilize eder, ayrıca enzimatik fonksiyonlar için ortam sağlar.
- **Lipitler:** Matriksin hidrofobik özelliklerini artırarak bazı antimikrobiyallerin difüzyonunu sınırlamaktadır.
- **Ekstrasellüler DNA (eDNA):** Matriksin hem yapısal hem de sinyalizasyon açısından önemli bileşeni olarak hücreler arası kohezyonu artırır ve biyofilm stabilitesini

güçlendirir, horizontal gen transferine aracılık ederek antibiyotik direnç genlerinin yayılmasını kolaylaştırır.

Özetle bu matriks, mikroorganizmaların yüzeye kalıcı şekilde tutunmasını güçlendirirken, hücreler arası kohezyonu artırarak mikrokolonilerin oluşumunu desteklemektedir. Ayrıca EPS, biyofilm içindeki oksijen, pH ve besin gradyanlarının oluşmasına olanak vererek metabolik heterojenliği düzenler ve farklı hücre alt popülasyonlarının hayatta kalmasını sağlar. Matriks aynı zamanda antibiyotiklerin difüzyonunu kısıtlayarak ve fagositoz ile kompleman aracılı immün saldırıyı engelleyerek mikroorganizmaları çevresel ve immün streslere karşı korur [1,4].

Yüzeye kalıcı bağlanmasını sağlayan unsurlardan biri de adezinler ve yüzey proteinleridir [2,3]. Adezinler, hücrelerin yüzeyle ve birbirleriyle mekanik bağ kurmasını mümkün kılan özel proteinlerdir ve biyofilmin yapısal bütünlüğünün temelini oluşturur. Bu proteinler, mikroorganizmanın türüne ve yüzey tipine bağlı olarak değişen spesifik reseptörlere bağlanabilir; örneğin Gram-pozitif bakterilerde teikoik asitler ve fimbrial proteinler aracılığıyla yüzeye tutunma sağlanırken, Gram-negatiflerde pili ve adhesin kompleksleri kritik rol oynar. Adezinler, yalnızca yapısal bir bağlayıcı işlev görmekle kalmaz; aynı zamanda hücreler arası sinyal iletiminde ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde de görev alır. Bu proteinler, quorum sensing yoluyla EPS üretimini ve biyofilm organizasyonunu koordine eden genetik programları aktive eder. Klinik açıdan adezinlerin varlığı, tıbbi cihazlar ve dokular üzerinde biyofilm oluşumunu hızlandırarak enfeksiyonların persistansına ve antibiyotiklere karşı direnç kazanılmasına zemin hazırlamaktadır.

Geri dönüşümsüz tutunma aşamasında mikroorganizmaların yüzeyle kalıcı etkileşime geçebilmesi, sadece fiziksel temasla sınırlı kalmayıp, karmaşık moleküler

algılama ve sinyalizasyon mekanizmalarıyla da düzenlenir. Yüzey temasını algılayan membran reseptörleri ve mekanosensör proteinleri, hücrelerin çevresel koşulları değerlendirmesini sağlar ve biyofilm fenotipine geçiş için gen ekspresyonunu modüle eder. Bu süreçte özellikle quorum sensing sistemleri kritik bir rol oynar; mikroorganizmalar, yoğunluğa bağlı olarak otoindüser sinyalleri salgılar ve belirli bir eşik konsantrasyona ulaşıldığında, EPS üretimi, adezin ekspresyonu ve virülans faktörlerinin topluca düzenlenmesi tetiklenir. Bunun yanı sıra, çevresel stres faktörleri-besin kısıtlılığı, oksidatif stres, pH değişimleri veya antibiyotik varlığı-bu sinyal yollarını aktive ederek hücrelerin adaptif yanıt geliştirmesini sağlar. Moleküler algılama ve sinyalizasyon, biyofilmin yapısal ve fonksiyonel organizasyonunu koordine ederken, hücrelerin metabolik farklılaşmasını ve persister hücre oluşumunu da yönlendirir. Klinik açıdan bu mekanizmalar, biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda antibiyotik direnç fenotiplerinin ortaya çıkmasının temel nedenini oluşturmaktadır ve terapötik stratejilerin geliştirilmesinde hedef alınabilecek kritik bir biyolojik düzey sunmaktadır [6].

Geri dönüşümsüz tutunma aşamasındaki biyofilmler, klinik açıdan ciddi tedavi zorlukları yaratmaktadır. Klinik stratejiler açısından, geri dönüşümsüz tutunma aşaması, biyofilmin oluşumunu engellemeye yönelik müdahaleler için kritik bir hedef olarak öne çıkmaktadır; yüzey modifikasyonları, antimikrobiyal kaplamalar, quorum sensing inhibitörleri ve EPS matriksini hedefleyen enzimatik yaklaşımlar bu aşamada biyofilmin ilerlemesini önlemeye yönelik etkin yöntemler olarak değerlendirilmektedir [7,8].

2.3. Mikrokoloni Oluşumu

Geri dönüşümsüz tutunma evresinin ardından, mikroorganizmalar yüzeye kalıcı şekilde bağlı olarak çoğalmaya başlar ve mikrokoloniler oluşturur; bu aşama biyofilmin üç

boyutlu yapıya doğru gelişiminin temel basamağını temsil eder. Mikrokoloni oluşumu, hücreler arası yakın temasın artması ve yoğunluk bağımlı quorum sensing sistemlerinin aktivasyonu ile düzenlenir. Quorum sensing mekanizmaları, mikroorganizmaların kendi yoğunluklarını algılamasına ve EPS, adezin ile virülans faktörlerinin koordineli üretimine olanak tanır. Örneğin *Pseudomonas aeruginosa*'da las, rhl ve pqs sistemleri polisakkarit sentezi ve biyofilm organizasyonunu kontrol ederken, Gram-pozitif türlerde agr ve sar sistemleri benzer işlevleri üstlenmektedir. Mikrokolonilerde hücreler metabolik olarak farklılaşır; bazıları aktif çoğalma gösterirken bazıları düşük metabolik aktiviteye geçerek persister hücreler halini alır ve bu durum biyofilmin antibiyotiklere direnç kazanmasına katkıda bulunur. Aynı zamanda EPS matriksi ve adezin proteinleri, mikrokolonilerin üç boyutlu organizasyonunu stabilize ederken yüzeyde besin ve oksijen gradyanlarının oluşmasını sağlar. Bu gradyanlar, biyofilm içindeki mikroçevresel heterojenliği artırarak farklı hücre alt popülasyonlarının uzun süre hayatta kalmasına ve biyofilmin persistansının sürmesine imkân verir [8,9].

2.4. Olgun Biyofilm Gelişimi (Maturation)

Olgun biyofilm evresi, mikrokoloni oluşumunun ardından mikroorganizmaların yapısal ve fonksiyonel olarak maksimum organizasyonu sağladığı aşamadır. Bu dönemde hücreler, ekstrasellüler polimerik madde matriksi ve adezinler aracılığıyla üç boyutlu, karmaşık bir mikroekosistem oluşturur; EPS ve adezinler biyofilmin mimari bütünlüğünü korurken, besin ve oksijen gradyanlarının ortaya çıkması metabolik heterojenliği artırır ve farklı hücre alt popülasyonlarının hayatta kalmasını sağlamaktadır [8]. Olgun biyofilmde quorum sensing ve diğer sinyalizasyon yolları, EPS ve virülans faktörlerinin üretimini devam ettirerek hem yapısal organizasyonu sürdürür hem de hücrelerin çevresel streslere adaptasyonunu optimize eder. Ayrıca

matriks, difüzyon bariyerleri oluşturarak antimikrobiyal ajanların ve immün sistem elemanlarının biyofilm içine penetrasyonunu sınırlar, bu da tıbbi cihazlar ve implantlar üzerinde kronik ve tekrarlayıcı enfeksiyonların ortaya çıkmasını güçlendirmektedir.

2.5. Dispersiyon (Ayrılma ve Yayılım)

Dispersiyon, mikroorganizmaların yüzeyden ayrılarak planktonik forma geçmesini ve yeni yüzeylerde kolonizasyon yapmasını sağlayan karmaşık ve çok boyutlu bir süreçtir. Bu aşama, biyofilmin çevresel değişimlere adaptasyonunu kolaylaştırırken, patojenitenin yayılmasına ve enfeksiyonların kronikleşmesine zemin hazırlamaktadır.

Dispersiyon süreci hem aktif hem de pasif mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Aktif dispersiyon, hücrelerin kendi yoğunluğunu algılamasını sağlayan quorum sensing sistemleri ve ikinci haberci moleküller gibi genetik ve biyokimyasal sinyallerle tetiklenebilmektedir. Örneğin *Pseudomonas aeruginosa*'da cis-2-decenoik asit quorum sensing yollarını aktive ederek hücrelerin biyofilmden ayrılmasını başlatır. Aynı zamanda EPS içindeki polisakkaritleri hidrolize eden Dispersin B gibi enzimler, hücrelerin matriksten serbest kalmasını kolaylaştırır. Pasif dispersiyon ise biyofilm üzerine uygulanan mekanik stresler, sıvı akışı ve yüzey gerilmesi gibi fiziksel faktörlerle gerçekleşir; bu durum, hücrelerin biyofilmden koparak yeni yüzeyleri kolonize etmesini sağlar ve biyofilmin yayılım kapasitesini artırır [1,3,4].

3. KLİNİK ÖNEM

Tıbbi cihazların yaygın kullanımı ile birlikte biyofilmlerin klinik önemi giderek artmıştır. Özellikle kateterler, protez eklemler, kalp kapak protezleri ve endotrakeal tüpler üzerinde biyofilm oluşumu sık gözlenmekte, bu durum hem nosokomiyal

enfeksiyonların hem de toplum kökenli enfeksiyonların yönetimini güçleştirmektedir.

3.1. Antimikrobiyal Direnç ve Tolerans

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluk, antibiyotiklere ve dezenfektanlara karşı gösterdiği dirençtir. EPS matriksi, antimikrobiyallerin biyofilmin derin tabakalarına penetrasyonunu engelleyerek etkinliğini azaltır. Ayrıca biyofilm içindeki mikroorganizmalar farklı metabolik aktivitelere sahip alt popülasyonlara ayrılır; bu durum, tedaviden sağ kurtulan “persister” hücrelerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu hücreler enfeksiyonun antibiyotik kesildikten sonra yeniden alevlenmesinin en önemli nedenidir. Biyofilm ortamında plazmidler ve direnç genlerinin yatay transferi kolaylaşır; bu da antibiyotik direncinin hızla yayılmasına zemin hazırlar [10, 11].

3.2. Bağışıklık Sisteminden Kaçış Mekanizmaları

Biyofilmler ayrıca konağın bağışıklık sistemine karşı da koruyucu bir zırh sağlar. EPS matriksi fagositlerin mikroorganizmalara erişimini engeller, opsonizasyonu ve kompleman aktivasyonunu sınırlar. Bunun sonucunda immün sistem mikroorganizmaları tamamen ortadan kaldıramaz; akut inflamatuvar yanıt kronik inflamasyona dönüşür. Kronik inflamasyon ise doku hasarını artırır ve enfeksiyonun kronikleşmesine yol açar [12,13].

3.3. Klinik Enfeksiyon Örnekleri

Kateter İlişkili Enfeksiyonlar: İntravasküler kateterler, biyofilm ilişkili enfeksiyonların en sık görüldüğü kaynaklardır. Kateter yüzeyine tutunan *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve bazı Gram-negatif basiller kısa sürede biyofilm oluşturarak bakteriyemiye ve sepsise yol açabilmektedir [14].

Ortopedik Protez Enfeksiyonları: Ortopedik implantlar, biyofilmlerin klinik önemini en belirgin gösteren yapılardır. *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar ve zaman zaman Gram-negatif bakteriler protez yüzeylerinde biyofilm oluşturarak kronik eklem enfeksiyonlarına yol açabilmektedir [15].

Endokardit: Biyofilm oluşumu, hem doğal hem de protez kapak endokarditinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle *S. aureus*, viridans grubu streptokoklar ve *Enterococcus spp.*, kapak yüzeylerinde biyofilm oluşturarak antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlara neden olabilmektedir [16].

Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kistik fibrozisli hastalarda görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonları biyofilm patogenezi ile yakından ilişkilidir. Kalın mukus tabakası içerisinde oluşan biyofilmler, antibiyotiklerin etkisini azaltır ve enfeksiyonun kronikleşmesine yol açar. Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve bronşiektazide de biyofilm kaynaklı persistan enfeksiyonlar sıkça rapor edilmektedir [17].

Kronik Yara Enfeksiyonları: Diyabetik ayak ülserleri, bası yaraları ve venöz ülserlerde biyofilm varlığı neredeyse her zaman söz konusudur. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.* ve anaerob bakterilerin oluşturduğu polimikrobiyal biyofilmler, yara iyileşmesini geciktirir ve tedaviye dirençli enfeksiyonlara neden olur. Bu nedenle kronik yara tedavisinde biyofilm yönetimi özel bir öneme sahiptir [12].

3.4. Epidemiyolojik ve Halk Sağlığı Boyutu

Biyofilm ilişkili enfeksiyonlar, sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Tekrarlayan yatışlar, uzun süreli antibiyotik kullanımı, ek cerrahi girişimler ve tedavi maliyetlerindeki artış bu yükün başlıca nedenleridir. Ayrıca biyofilmlerin antibiyotik direncini artırıcı etkisi, küresel düzeyde antimikrobiyal direnç krizini daha da derinleştirmektedir.

4. TANI YAKLAŞIMLARI

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların tanısı, klinik mikrobiyolojinin en zorlu alanlarından birini oluşturmaktadır. Bunun başlıca nedeni, biyofilm içerisinde bulunan mikroorganizmaların planktonik hücrelere kıyasla farklı biyolojik özellikler sergilemesi ve geleneksel tanı yöntemlerinin bu farklılıkları çoğu zaman yansıtamamasıdır. Enfeksiyonların kronikleşmesi, nüks etmesi ve antibiyotik tedavisine dirençli seyretmesi, biyofilme özgü bir patogeneze göstergesidir. Bu nedenle tanı sürecinde hem rutin mikrobiyolojik yöntemler hem de ileri tekniklerin birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşır.

4.1. Rutin Mikrobiyolojik Yöntemler

Tanıda ilk basamak çoğu zaman kültür yöntemleridir. Ancak bu yöntemlerin sınırlılıkları vardır:

- Biyofilmin büyük bir kısmını oluşturan dormant veya yavaş çoğalan hücreler kültürde üremeyebilir.
- Polimikrobiyal biyofilmlerde baskın türler kültürde tespit edilirken, daha düşük yoğunluktaki türler saptanamayabilir.
- Antibiyotik tedavisi alan hastalarda kültürlerin negatif çıkma olasılığı yüksektir.

Rutin histopatolojik incelemeler de tanıya destek sağlayabilir. Kronik inflamasyon, granülasyon dokusu veya doku yüzeyinde mikrobiyal toplulukların görülmesi, biyofilm varlığına dolaylı işaret edebilir. Bununla birlikte, rutin yöntemlerin çoğu biyofilmi doğrudan göstermekten çok dolaylı sonuçlar sunar [11,12].

4.2. Sonikasyon ve Doku Homojenizasyonu

Tıbbi cihaz veya protez kaynaklı enfeksiyonlarda biyofilmin ortaya çıkarılması için sonikasyon yöntemi

kullanılmaktadır. İmplant veya kateter gibi materyaller ultrason banyosunda işlemden geçirilerek yüzeye tutunmuş biyofilmlerden bakteriler serbest hale getirilir. Bu hücreler daha sonra kültüre alınarak üretilir ve tanısal duyarlılık artar. Benzer şekilde doku biyopsilerinin mekanik olarak homojenize edilmesi de biyofilmin parçalanmasını kolaylaştırır ve mikroorganizmaların izolasyonunu mümkün kılar. Bu teknikler özellikle ortopedik protez enfeksiyonlarında ve kalp kapak protezi endokarditlerinde büyük önem taşır [15,18].

4.3. Mikroskopik İnceleme Teknikleri

Biyofilmin doğrudan gösterilmesi için mikroskopik yöntemler kullanılmaktadır [3].

- **Konfokal lazer taramalı mikroskopi**, biyofilmin üç boyutlu yapısını ortaya koyar ve canlı/ölü hücre boyalarıyla bakterilerin metabolik durumunu gösterir.
- **Elektron mikroskopisi**, matriks yapısı ve bakteri-topluluk morfolojisi hakkında ayrıntılı bilgi sağlar.
- **Floresan in situ hibridizasyon (FISH)** gibi yöntemler, biyofilm içindeki belirli bakteriyel türlerin belirlenmesine olanak tanır.

Bu yöntemler biyofilmi doğrudan görselleştirme açısından değerlidir, ancak yoğunlukla araştırma laboratuvarları ile sınırlı kalmaktadır.

4.4. Moleküler Tanı Yöntemleri

PCR tabanlı yöntemler ile kültürde üremeyen bakterilerin varlığını ortaya çıkarabilir. Bu sayede düşük yoğunluklu veya antibiyotik tedavisi altında olan enfeksiyonlarda patojenlerin tespiti kolaylaşır. Bu teknikler, biyofilmin tür çeşitliliğini ve direnç genlerini belirlemede umut verici olsa da yüksek maliyet

ve standardizasyon sorunları nedeniyle rutin uygulamada sınırlı kullanılmaktadır [4,10].

4.5. İmmünolojik ve Biyokimyasal Yöntemler

Son yıllarda biyofilm varlığını göstermek amacıyla immünolojik ve biyokimyasal yaklaşımlar geliştirilmiştir. Ekstrasellüler DNA, biyofilme özgü polisakkaritler veya quorum sensing molekülleri gibi biyomarkerlerin tespit edilmesi, biyofilm varlığına dolaylı kanıt sağlayabilir. Henüz yaygın klinik kullanımda değildir ancak yakın gelecekte hızlı tanı testlerinin geliştirilmesine temel oluşturabilecek potansiyeldedir [2].

Tanı sürecinde laboratuvar testleri kadar klinik bulgular da yol göstericidir. Özellikle antibiyotik tedavisine rağmen düzelmeyen, tekrarlayan veya kronik seyreden enfeksiyonlar biyofilme işaret edebilir. Kateter, protez, kalp kapakları veya solunum cihazları gibi yabancı cisimlerin varlığı; kültürlerde düşük yoğunluklu veya tekrarlayan üremeler, hastalığın kronikleşmesi gibi ipuçları, biyofilm kaynaklı enfeksiyonların tanısında kritik öneme sahiptir.

5. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların tedavisi, klinik pratiğin zorlu alanlarından birini oluşturmaktadır. Bunun temel nedenleri arasında biyofilmin yapısal özellikleri, mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç kazanımı, metabolik heterojenite ve persister hücrelerin varlığı yer almaktadır. Bu nedenle biyofilm ilişkili enfeksiyonların yönetiminde standart tedavilerin çoğu zaman tek başına yeterli olmadığı görülmektedir.

5.1. Antibiyotik Tedavisi

Biyofilm enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler temel yaklaşım olmakla birlikte, biyofilmler antibiyotiklere karşı belirgin bir tolerans sergiler. Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

- Ekstrasellüler polimerik matriksin antibiyotik penetrasyonunu kısıtlaması,
- Yavaş çoğalan veya dormant hücrelerin antibiyotiklerden etkilenmemesi,
- Direnç genlerinin biyofilm ortamında daha kolay aktarılması.

Bu nedenle biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi genellikle uzun süreli, yüksek dozlu ve bazen de kombinasyon şeklinde uygulanır. Rifampisin gibi biyofilmin iç tabakalarına daha iyi penetre olan antibiyotikler, özellikle stafilokokal protez enfeksiyonlarında tercih edilebilmektedir. Ancak antibiyotik seçimi, etken mikroorganizmanın duyarlılığına ve enfeksiyonun lokalizasyonuna göre yapılmalıdır [19,20].

5.2. Cihaz ve İmplantların Çıkarılması

Kateterler, ortopedik protezler, kalp kapakları veya kardiyak implantlar üzerinde gelişen biyofilmlerde, yalnızca antibiyotik tedavisiyle kalıcı eradikasyon sağlamak çoğunlukla mümkün değildir. Bu nedenle biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda tedavinin etkili adımı çoğu zaman enfekte cihazın veya implantın çıkarılmasıdır [15,18].

5.3. Antibiyotik Kombinasyonları ve Yeni Antimikrobiyaller

Tek başına antibiyotik tedavisinin sınırlı etkisi nedeniyle kombinasyon tedavileri sıkça tercih edilmektedir. Örneğin, glikopeptidler ile rifampisin kombinasyonu stafilokokal biyofilm enfeksiyonlarında etkili olabilir. Ayrıca son yıllarda biyofilme karşı yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Antimikrobiyal peptidler, lipopeptidler ve yeni nesil sefalosporinler biyofilm tedavisinde potansiyel seçenekler arasında değerlendirilmektedir [21,22].

5.4. Biyofilmi Hedefleyen Yeni Stratejiler

Klasik tedavilerin sınırlı etkisi nedeniyle biyofilmi doğrudan hedef alan yenilikçi yaklaşımlar da araştırılmaktadır [19,21,23]

- **Quorum sensing inhibitörleri:** Bakterilerin hücreler arası iletişimini bozarak biyofilm oluşumunu engellemeyi amaçlar.
- **Enzimatik matriks bozucular:** DNaz, dispersin B ve proteaz gibi enzimler biyofilmin polimerik yapısını parçalayarak antibiyotiklerin etkinliğini artırır.
- **Bakteriyofajlar:** Bakteri-spesifik fajlar biyofilmin içine penetre olabilir ve bakterileri hedefleyerek yok edebilir.
- **Nanoteknolojik yaklaşımlar:** Antibiyotiklerin nanopartiküller ile biyofilme daha etkin ulaştırılması hedeflenmektedir.
- **Antibiyofilm kaplamalar:** Kateter, protez veya implant yüzeylerinin antibiyofilm özellikli maddelerle kaplanması enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir stratejidir.

5.5. Destekleyici ve Alternatif Yaklaşımlar

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların tedavisinde immün sistemin güçlendirilmesi ve konağın savunma mekanizmalarının desteklenmesi de önemlidir. İmmünoterapiler, aşı çalışmaları ve biyofilm matriksine karşı geliştirilen antikorlar bu amaçla araştırılmaktadır.

6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların kontrolünde tedavi yaklaşımları kadar, korunma ve önleme stratejileri de büyük

önem taşımaktadır. Korunma stratejilerinde ilk basamak, invaziv tıbbi cihazların kullanımını azaltmak veya sürelerini kısaltmaktır. Kateter, protez, implant ve ventilatör gibi cihazlar biyofilm gelişimi için uygun yüzeyler sunduğundan, gereksiz kullanımlarından kaçınılmalı ve uygulama süresi en aza indirilmelidir. Ayrıca, bu cihazların üretiminde kullanılan materyallerin yüzey özelliklerinin değiştirilmesi, biyofilm yapışmasını önleyen kaplamaların geliştirilmesi (örneğin gümüş, antibakteriyel polimer veya fotodinamik yüzeyler) biyofilm oluşumunu engellemede umut vadeden yöntemler arasındadır. Aseptik tekniklerin titizlikle uygulanması ve sağlık çalışanlarının el hijyenine özen göstermesi de, biyofilm ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde temel unsurlardandır.

Son yıllarda immün modülasyon ve probiyotik kullanımı gibi alternatif önleme stratejileri de gündeme gelmiştir. Probiyotik mikroorganizmaların patojenlerle rekabet ederek yüzeylere tutunmasını engellediği ve böylece biyofilm gelişimini baskılayabileceği bildirilmektedir. Erken tanı, uygun tedavi ve etkili önleme stratejilerinin bir arada uygulanması; biyofilm ilişkili enfeksiyonların kontrolünde, hasta prognozunu iyileştirmede ve sağlık hizmetlerinde kaliteyi artıracaktır [24-26].

KAYNAKÇA

1. Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318–1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>
2. Donlan, R. M. (2002). Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, 8(9), 881–890. <https://doi.org/10.3201/eid0809.020063>
3. Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., & Stoodley, P. (2004). Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 95–108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro821>
4. Flemming, H.-C., & Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 8(9), 623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>
5. Mah, T.-F., & O'Toole, G. A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*, 9(1), 34–39. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01913-2](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01913-2)
6. Kaplan, J. B. (2010). Biofilm dispersal: Mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *Journal of Dental Research*, 89(3), 205–218. <https://doi.org/10.1177/0022034509359403>
7. Bjarnsholt, T. (2013). The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Supplementum*, 121(136), 1–51. <https://doi.org/10.1111/apm.12099>
8. Parsek, M. R., & Singh, P. K. (2003). Bacterial biofilms: An emerging link to disease pathogenesis. *Annual Review of Microbiology*, 57, 677–701. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.57.030502.090720>

9. Hoiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., & Ciofu, O. (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322–332.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
10. Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6), 1037–1050.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>
11. Lewis, K. (2007). Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Reviews Microbiology*, 5(1), 48–56.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1557>
12. James, G. A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E., Secor, P., Sestrich, J., ... & Costerton, J. W. (2008). Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 37–44.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>
13. Jesaitis, A. J., Franklin, M. J., Berglund, D., Sasaki, M., Lord, C. I., Bleazard, J. B., ... & Moskowitz, S. M. (2003). Compromised host defense on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Characterization of neutrophil and biofilm interactions. *Journal of Immunology*, 171(8), 4329–4339.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.4329>
14. Donlan, R. M. (2001). Biofilm formation: A clinically relevant microbiological process. *Clinical Infectious Diseases*, 33(8), 1387–1392.
<https://doi.org/10.1086/322972>
15. Zimmerli, W., & Sendi, P. (2017). Orthopaedic biofilm infections. *APMIS*, 125(4), 353–364.
<https://doi.org/10.1111/apm.12687>

16. Hoen, B., & Duval, X. (2013). Clinical practice: Infective endocarditis. *New England Journal of Medicine*, 368(15), 1425–1433. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1206782>
17. Bjarnsholt, T., Jensen, P. Ø., Fiandaca, M. J., Pedersen, J., Hansen, C. R., Andersen, C. B., ... & Høiby, N. (2009). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology*, 44(6), 547–558. <https://doi.org/10.1002/ppul.21011>
18. Trampuz, A., & Zimmerli, W. (2006). Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*, 37(Suppl 2), S59–S66. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.010>
19. Sharma, S., et al. (2023). Microbial biofilm: A review on formation, infection, and treatment strategies. *MDPI*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061614>
20. Grari, O., Ezrari, S., El Yandouzi, I., Benaissa, E., Ben Lahlou, Y., Lahmer, M., Saddari, A., Elouennass, M., & Maleb, A. (2025). A comprehensive review on biofilm-associated infections: Mechanisms, diagnostic challenges, and innovative therapeutic strategies. *The Microbe*, 8, 100436. <https://doi.org/10.1016/j.micre.2025.100436>
21. Garcia, A., Gonzalez, B., Harvey, C., Izquierdo-Barba, I., & Vallet-Regi, M. (2021). Effective reduction of biofilm through photothermal therapy by gold core@shell based mesoporous silica nanoparticles. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2110.07924>
22. Liu, H. Y., Prentice, E. L., & Webber, M. A. (2024). Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. *npj Antimicrobial Resistance*, 2, 27. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00046-3>

23. Van Roy, Z., & Kielian, T. (2025). Immune-based strategies for the treatment of biofilm infections. *Biofilm*, 9, 100264. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2025.100264>
24. Mishra, S., Gupta, A., Upadhye, V., Singh, S. C., Sinha, R. P., & Häder, D. P. (2023). Therapeutic Strategies against Biofilm Infections. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(1), 172. <https://doi.org/10.3390/life13010172>
25. Srinivasan, R., Santhakumari, S., Poonguzhali, P., Geetha, M., Dyavaiah, M., & Xiangmin, L. (2021). Bacterial biofilm inhibition: A focused review on recent therapeutic strategies for combating biofilm-mediated infections. *Frontiers in Microbiology*, 12, Article 647202. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.647202>
26. Wu, H., Moser, C., Wang, H. Z., Høiby, N., & Song, Z. J. (2015). Strategies for combating bacterial biofilm infections. *International journal of oral science*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/ijos.2014.65>

THE ONCOGENIC ROLE OF FUSOBACTERIUM NUCLEATUM

Banu CAN¹

1. INTRODUCTION

Fusobacterium nucleatum (*F. nucleatum*) is an important member of the oral microbiota, characterized as a gram-negative, anaerobic, spindle-shaped bacterium. With its distinctive morphology, this microorganism plays a bridging role in the formation of oral biofilms, especially dental plaque, by facilitating the adhesion between early and late colonizers. Through this role, it can sustain local inflammation and provide a gateway for systemic dissemination. Long known for its role in the etiology of periodontal diseases, this microorganism has recently been re-evaluated for its effects on systemic health. It is now considered not only a local inflammatory pathobiont but also a multifaceted microbial component involved in the development, progression, and therapeutic response of various malignancies (Tefiku et al., 2020; Michaud et al., 2018). This section provides a comprehensive and interdisciplinary overview of the cancer-related biological effects of *F. nucleatum*—pathological, immunological, genetic, transcriptomic, and therapeutic—highlighting its potential importance in both basic science and clinical practice.

¹ Dr., Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler AbD, Mikrobiyoloji, banucan@marmara.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9577-0352.

2. MECHANISTIC ROLE OF FUSOBACTERIUM NUCLEATUM IN CANCERS

2.1. Association with Colorectal Cancer (CRC)

The link between *F. nucleatum* and colorectal cancer (CRC) is among the most well-documented associations in the literature. Metagenomic analyses and tissue-based molecular studies have shown a high presence of Fn DNA particularly in microsatellite instability (MSI)-positive tumors. Activation of the β -catenin pathway via E-cadherin by Fn triggers the Wnt signaling cascade, supporting cell proliferation, migration, and invasion. Additionally, the outer membrane protein Fap2 of *F. nucleatum* inhibits the TIGIT receptor on natural killer (NK) cells, facilitating immune suppression and immune evasion in the tumor microenvironment. On the microbiota level, *F. nucleatum* forms synergistic relationships with other pro-inflammatory bacteria (e.g., *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp.), promoting the formation and maintenance of an inflammatory microsystem. These findings indicate that *F. nucleatum* acts as a multifactorial agent that initiates and promotes tumor development (Rubinstein et al., 2019; Zheng et al., 2021; Ahn et al., 2012; Kim et al., 2022; Yamamoto et al., 2021).

2.2. Pancreatic Cancer

Emerging evidence suggests a potential contribution of *F. nucleatum* to pancreatic cancer pathogenesis. This microorganism has been detected in both pancreatic tumor tissue and pancreatic cystic lesions, particularly in association with higher malignancy risk. Its presence is thought to be facilitated by translocation from the oral cavity through the gastrointestinal tract or bloodstream. *F. nucleatum* is believed to shape the tumor microenvironment through several mechanisms. It can stimulate chronic inflammation, promote immune evasion, and alter local metabolic processes. Inflammatory responses triggered by *F.*

nucleatum—including elevated IL-6, TNF- α , and other cytokines—can support a protumorigenic niche. Moreover, *F. nucleatum* may interact with epithelial and immune cells to facilitate immune suppression and tumor growth. Of particular note, recent studies have shown increased serological responses (e.g., salivary and circulating antibodies) against *F. nucleatum* in patients with malignant pancreatic cysts, suggesting a potential diagnostic application. These findings raise the possibility that Fn could serve as both a biomarker and a modulator of pancreatic cancer development (Liu et al., 2021; Yu et al., 2017; Aral et al., 2020; Brennan et al., 2021; Alkharaan et al., 2020; Gaiser et al., 2019).

2.3. Head and Neck Cancers

Recent studies have indicated that *Fusobacterium nucleatum* may also play a role in malignancies located in the head and neck region. This bacterium has been particularly identified in squamous cell carcinomas of the oral cavity and pharynx. The colonization of *F. nucleatum* in these areas contributes to enhanced local inflammation, suppression of immune responses, and epithelial cell transformation. Histopathological analyses have demonstrated that its presence is correlated with increased infiltration of immune cells in tumor tissues and elevated levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and IL-8, potentially supporting tumor progression. Furthermore, one of the bacterium's key virulence factors, FadA, is known to interact with E-cadherin on epithelial cells, activating the β -catenin signaling pathway. This interaction promotes cellular proliferation and enhances the metastatic potential of cancer cells. These findings suggest that *F. nucleatum* not only triggers inflammation in head and neck tumors but also actively contributes to remodeling of the tumor microenvironment (Geng et al., 2020; Wong et al., 2020).

2.4. Esophageal and Gastric Cancers

F. nucleatum has also been reported to colonize the upper gastrointestinal tract and is associated with cancers such as esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and gastric adenocarcinoma. In these tumors, *F. nucleatum* alters the expression of genes regulating the cytoskeleton, inducing epithelial-mesenchymal transition (EMT), and thereby enhancing metastatic potential. Persistent inflammatory stimulation activates transcription factors such as NF- κ B and STAT3, supporting cancer cell survival. These findings highlight that Fn is not confined to the colon but plays a role in microbiota-tumor interactions across gastrointestinal cancers (Boehm et al., 2020).

2.5. Gynecologic Cancers (Ovarian and Endometrial)

Advanced metagenomic analyses have identified the presence of *F. nucleatum* in the microbial profiles of ovarian and endometrial cancers. In ovarian cancers, its presence correlates with increased proinflammatory markers and the infiltration of immunosuppressive cell types. Functional studies have shown that *F. nucleatum* increases PD-L1 expression in the tumor microenvironment, suppressing T-cell activity and contributing to resistance against immunotherapies. This suggests that *F. nucleatum* plays a role in shaping the immune landscape of gynecologic cancers (Abdalla et al., 2025) .

2.6. Liver Cancer

While chronic inflammation is a known contributor to liver cancer development, the potential involvement of *F. nucleatum* in hepatocellular carcinoma (HCC) is an emerging topic of investigation. It is hypothesized that bacterial products translocate via the gut-liver axis and enter the portal circulation, playing a role in HCC pathogenesis. Fn has been shown to enhance inflammatory gene expression in hepatic tissues via the

TLR4/NF- κ B pathway, promoting fibrosis, cell proliferation, and tumor development. Although current data are limited, it is believed that *F. nucleatum* may establish itself in the liver tumor microenvironment and influence tumor progression (Castellarin et al., 2012; Kostic et al., 2013).

3. PATHOLOGICAL APPROACH: TISSUE-LEVEL INTERACTIONS AND TUMOR MICROSYSTEM

3.1. Presence of *Fusobacterium nucleatum* in the Tumor Microenvironment

The identification of *F. nucleatum* within malignant tumor tissues has illuminated its potential involvement beyond mere inflammation, positioning it as an active participant in tumor progression at the tissue level. In neoplasms such as colorectal carcinoma, pancreatic adenocarcinoma, and oral squamous cell carcinoma, *F. nucleatum* has been found to colonize the tumor microenvironment, where it exerts modulatory effects on local immune responses (Yang et al., 2020; Zhang et al., 2021).

F. nucleatum can penetrate epithelial barriers and infiltrate stromal regions, where it promotes pro-inflammatory cell infiltration. This microbial invasion influences immune cell composition within the tumor milieu, enhances cytokine production, and accelerates neoplastic progression. Transcriptomic studies demonstrate that *F. nucleatum* infection alters the host cell gene expression landscape, notably upregulating pro-oncogenic markers such as *MYC*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* , and *MMP9*, while downregulating key tumor suppressors like *TP53* and adhesion molecules such as *E-cadherin*. These transcriptional shifts suggest that *F. nucleatum* activates NF- κ B signaling, perpetuating a chronic inflammatory

state and facilitating epithelial–mesenchymal transition (EMT). The overall consequence is enhanced cellular motility, invasiveness, and metastatic potential. This dual role—modifying immune response and reprogramming host gene expression—positions *F. nucleatum* as a potent microbial modulator of tumor dynamics and architecture (Casasanta et al., 2020).

3.2. Histopathological Findings

Histopathological analyses of *F. nucleatum* -positive tumors have shown direct effects of the bacterium on tissue architecture. In colorectal tumor samples, common findings include increased mucus secretion, morphological changes in goblet cells, and disruption of mucosal surface integrity. A decrease in epithelial apoptosis and the formation of stromal fibrosis further intensify interactions between the tumor and surrounding tissues. These observations suggest that bacterial presence contributes to carcinogenesis not only through signaling pathways but also by structurally altering the tissue architecture. Localization of *F. nucleatum* in the tumor stroma enhances cancer cell invasion and facilitates immune suppression in the tumor microenvironment (Aral et al., 2020).

3.3. Immunological Approach: Manipulation of the Immune Response

F. nucleatum exerts its oncogenic potential in part through its capacity to alter immune system dynamics. One of its key strategies involves dampening antitumor immunity by interacting with specific immune checkpoints. The bacterium expresses virulence factors such as Fap2, which bind to inhibitory receptors like TIGIT on T and NK cells, leading to diminished cytotoxic activity. This contributes to an immunosuppressive tumor microenvironment that favors cancer cell survival (Kostic et al., 2013; Gao et al., 2023).

Moreover, *F. nucleatum* influences the composition and function of tumor-infiltrating lymphocytes. By promoting the recruitment and expansion of regulatory T cells (Tregs) and suppressing effector CD8+ T cell responses, it shifts the immune balance toward tolerance. Elevated levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-8 and TNF- α further exacerbate this tolerogenic state. These immune manipulations not only enable *F. nucleatum* to evade host defenses but also create a favorable niche for tumor progression and resistance to therapy (Ternes et al., 2023; Wu et al., 2023; Jiang et al., 2023; Zhang et al., 2023). Understanding these immunological interactions offers potential avenues for immunotherapeutic interventions targeting microbiota-driven immune dysregulation.

4. GUT DYSBIOSIS AND THE CANCER LINK OF *F. NUCLEATUM*

Fusobacterium nucleatum, an anaerobic bacterium typically residing in the oral cavity, has been increasingly recognized as a significant contributor to gut dysbiosis when it colonizes the intestinal tract. Its translocation from the oral environment to the gut disrupts the microbial equilibrium, favoring an inflammatory microenvironment conducive to neoplastic transformation. Upon establishing itself within the gut ecosystem, *F. nucleatum* compromises the integrity of the mucosal barrier, increases epithelial permeability, and modulates immune responses in a manner that favors chronic low-grade inflammation. This persistent inflammatory state promotes genetic instability, impairs apoptosis, and encourages uncontrolled cellular proliferation—conditions that collectively heighten the risk of malignant progression, particularly in the colon. In dysbiotic settings, *F. nucleatum* has been shown to facilitate the expansion of pro-inflammatory bacterial genera such

as *Bacteroides* and *Clostridium*, while suppressing protective commensals like *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. These compositional shifts are associated with diminished production of short-chain fatty acids (SCFAs), altered bile acid metabolism, and increased release of microbial toxins, all of which are implicated in colorectal tumorigenesis. By acting as both an initiator and amplifier of intestinal dysbiosis, *F. nucleatum* serves as a crucial microbial link between chronic gut inflammation and oncogenesis, highlighting the relevance of microbiota modulation in cancer prevention and therapy (Yadav et al., 2024; Qasem & El-Sayed, 2024).

5. THERAPEUTIC APPROACH: POTENTIAL STRATEGIES TARGETING FUSOBACTERIUM NUCLEATUM

Given the growing recognition of *Fusobacterium nucleatum* as a contributor to cancer progression, particularly in colorectal and gastrointestinal malignancies, targeted therapeutic strategies have gained substantial attention. These approaches aim to eliminate or suppress the bacterium while minimizing disruption to the beneficial commensal microbiota (Koliarakis et al., 2019; Flemer et al., 2018).

One promising direction involves the use of selective antimicrobial agents that inhibit *F. nucleatum* proliferation without exerting broad-spectrum effects. Natural compounds such as plant-derived polyphenols (e.g., resveratrol, epigallocatechin gallate) and synthetic peptides have demonstrated selective antibacterial activity in vitro. Moreover, targeted delivery systems—such as nanoparticle-encapsulated antibiotics or phage-based therapies—are being explored to enhance precision and reduce systemic side effects. Another emerging strategy focuses on modulating bacterial virulence

rather than eradication. Small molecule inhibitors that interfere with adhesin-mediated interactions (e.g., FadA-E-cadherin binding or Fap2-galactose recognition) could prevent tissue colonization and downstream oncogenic signaling. Blocking quorum sensing pathways may further disrupt *F. nucleatum* biofilm formation and virulence gene expression. In addition, reshaping the gut microbiome through the administration of specific probiotics (e.g., *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* species) and prebiotics has shown potential in restoring microbial balance and suppressing *F. nucleatum* overgrowth. Fecal microbiota transplantation (FMT) has also been proposed as a therapeutic modality in patients with severe dysbiosis (Zheng et al., 2019; Dong et al., 2020; Dong et al., 2021).

Finally, combining microbial-targeted interventions with conventional oncological treatments—such as chemotherapy or immune checkpoint inhibitors—may enhance therapeutic efficacy. Several studies have indicated that *F. nucleatum* contributes to chemoresistance and immune suppression; thus, its depletion may improve treatment responsiveness and patient outcomes (Zheng et al., 2019). Collectively, these strategies underscore the importance of integrating microbiome-based approaches into cancer therapy, with *F. nucleatum* representing a viable target for precision medicine interventions in oncology.

6. CONCLUSION

Fusobacterium nucleatum has emerged as a critical microbial player not only in local inflammatory oral conditions but also in the pathogenesis, progression, and therapeutic resistance of various cancers. Through its capacity to modulate host immunity, influence gene expression, alter the tumor microenvironment, and drive dysbiosis, *F. nucleatum* contributes

to a multifactorial carcinogenic process. Recognizing the role of *F. nucleatum* in systemic malignancies expands the scope of microbiome-focused diagnostic and therapeutic strategies. Future research integrating omics technologies and clinical cohorts will be instrumental in elucidating the precise mechanisms and in developing microbiota-targeted interventions for cancer prevention and treatment.

REFERENCES

- Abdalla, W., Ibrahim, W. N., Abdallah, A. M., Al-Asmakh, M. A., & Said, S. S. (2025). The role of the microbiome in endometrial carcinoma: Pathogenesis, biomarkers, and therapeutic prospects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 51(9), e70070. <https://doi.org/10.1111/jog.70070>
- Ahn, J., Segers, S., & Hayes, R. B. (2012). Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*, 33(5), 1055–1058. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs112>
- Alkharaan, H., Lu, L., Gabarrini, G., Halimi, A., Ateeb, Z., Sobkowiak, M. J., Davanian, H., Fernández Moro, C., Jansson, L., Del Chiaro, M., Özenci, V., & Sällberg Chen, M. (2020). Circulating and Salivary Antibodies to *Fusobacterium nucleatum* Are Associated With Cystic Pancreatic Neoplasm Malignancy. *Frontiers in immunology*, 11, 2003. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02003>
- Aral, K., Milward, M. R., Gupta, D., & Cooper, P. R. (2020). Effects of Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum on inflammasomes and their regulators in H400 cells. *Molecular oral microbiology*, 35(4), 158–167. <https://doi.org/10.1111/omi.12302>
- Boehm, E. T., Thon, C., Kupcinkas, J., Steponaitiene, R., Skieceviciene, J., Canbay, A., Malfetheriner, P., & Link, A. (2020). Fusobacterium nucleatum is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients. *Scientific reports*, 10(1), 16240. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73448-8>

- Brennan, C. A., Clay, S. L., Lavoie, S. L., Bae, S., Lang, J. K., Fonseca-Pereira, D., Rosinski, K. G., Ou, N., Glickman, J. N., & Garrett, W. S. (2021). *Fusobacterium nucleatum* drives a pro-inflammatory intestinal microenvironment through metabolite receptor-dependent modulation of IL-17 expression. *Gut microbes*, 13(1), 1987780.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1987780>
- Casasanta, M. A., Yoo, C. C., Udayasuryan, B., Sanders, B. E., Umaña, A., Zhang, Y., Peng, H., Duncan, A. J., Wang, Y., Li, L., Verbridge, S. S., & Slade, D. J. (2020). *Fusobacterium nucleatum* host-cell binding and invasion induces IL-8 and CXCL1 secretion that drives colorectal cancer cell migration. *Science signaling*, 13(641), eaba9157.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.aba9157>
- Castellarin, M., Warren, R. L., Freeman, J. D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., Barnes, R., Watson, P., Allen-Vercoe, E., Moore, R. A., & Holt, R. A. (2012). *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome research*, 22(2), 299–306.
<https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
- Dong, X., Pan, P., Zheng, D. W., Bao, P., Zeng, X., & Zhang, X. Z. (2020). Bioinorganic hybrid bacteriophage for modulation of intestinal microbiota to remodel tumor-immune microenvironment against colorectal cancer. *Science advances*, 6(20), eaba1590.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aba1590>
- Dong, J., Li, Y., Xiao, H., Zhang, S., Wang, B., Wang, H., Li, Y., Fan, S., & Cui, M. (2021). Oral microbiota affects the efficacy and prognosis of radiotherapy for colorectal

- cancer in mouse models. *Cell reports*, 37(4), 109886. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109886>
- Flemer, B., Warren, R. D., Barrett, M. P., Cisek, K., Das, A., Jeffery, I. B., Hurley, E., O'Riordain, M., Shanahan, F., & O'Toole, P. W. (2018). The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*, 67(8), 1454–1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
- Gaiser, R. A., Halimi, A., Alkharaan, H., Lu, L., Davanian, H., Healy, K., Hugerth, L. W., Ateeb, Z., Valente, R., Fernández Moro, C., Del Chiaro, M., & Sällberg Chen, M. (2019). Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*, 68(12), 2186–2194. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317458>
- Gao, Y., Zou, T., Xu, P., Wang, Y., Jiang, Y., Chen, Y. X., Chen, H., Hong, J., & Fang, J. Y. (2023). *Fusobacterium nucleatum* stimulates cell proliferation and promotes PD-L1 expression via IFIT1-related signal in colorectal cancer. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 35, 100850. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100850>
- Geng, F., Zhang, Y., Lu, Z., Zhang, S., & Pan, Y. (2020). *Fusobacterium nucleatum* Caused DNA Damage and Promoted Cell Proliferation by the Ku70/p53 Pathway in Oral Cancer Cells. *DNA and cell biology*, 39(1), 144–151. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5064>
- Jiang, S. S., Xie, Y. L., Xiao, X. Y., Kang, Z. R., Lin, X. L., Zhang, L., Li, C. S., Qian, Y., Xu, P. P., Leng, X. X., Wang, L. W., Tu, S. P., Zhong, M., Zhao, G., Chen, J. X., Wang, Z., Liu, Q., Hong, J., Chen, H. Y., Chen, Y. X., ... Fang, J. Y. (2023). *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal

- cancer. *Cell host & microbe*, 31(5), 781–797.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.04.010>
- Kim, Y., Cho, N. Y., & Kang, G. H. (2022). Prognostic and clinicopathological significance of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Journal of pathology and translational medicine*, 56(3), 144–151.
<https://doi.org/10.4132/jptm.2022.03.13>
- Koliarakis, I., Messaritakis, I., Nikolouzakis, T. K., Hamilos, G., Souglakos, J., & Tsiaoussis, J. (2019). Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(17), 4146.
<https://doi.org/10.3390/ijms20174146>
- Kostic, A. D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J. N., Gallini, C. A., Michaud, M., Clancy, T. E., Chung, D. C., Lochhead, P., Hold, G. L., El-Omar, E. M., Brenner, D., Fuchs, C. S., Meyerson, M., & Garrett, W. S. (2013). *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell host & microbe*, 14(2), 207–215.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
- Liu, Y., Baba, Y., Ishimoto, T., Tsutsuki, H., Zhang, T., Nomoto, D., Okadome, K., Yamamura, K., Harada, K., Eto, K., Hiyoshi, Y., Iwatsuki, M., Nagai, Y., Iwagami, S., Miyamoto, Y., Yoshida, N., Komohara, Y., Ohmuraya, M., Wang, X., Ajani, J. A., ... Baba, H. (2021). *Fusobacterium nucleatum* confers chemoresistance by modulating autophagy in oesophageal squamous cell carcinoma. *British journal of cancer*, 124(5), 963–974.
<https://doi.org/10.1038/s41416-020-01198-5>

- Michaud, D. S., Lu, J., Peacock-Villada, A. Y., Barber, J. R., Joshu, C. E., Prizment, A. E., ... & Platz, E. A. (2018). Periodontal disease assessed using clinical dental measurements and cancer risk in the ARIC study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(8), 843-854. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx278>
- Qasem, H. H., & El-Sayed, W. M. (2024). The bacterial microbiome and cancer: development, diagnosis, treatment, and future directions. *Clinical and experimental medicine*, 25(1), 12. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01523-9>
- Rubinstein, M. R., Baik, J. E., Lagana, S. M., Han, R. P., Raab, W. J., Sahoo, D., Dalerba, P., Wang, T. C., & Han, Y. W. (2019). *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO reports*, 20(4), e47638. <https://doi.org/10.15252/embr.201847638>
- Tefiku, U., Popovska, M., Cana, A., Zendeli-Bedxeti, L., Recica, B., Spasovska-Gjorgovska, A., & Spasovski, S. (2020). Determination of the Role of *Fusobacterium Nucleatum* in the Pathogenesis in and Out the Mouth. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*, 41(1), 87–99. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2020-0026>
- Ternes, D., Tsenkova, M., Pozdeev, V. I., Meyers, M., Koncina, E., Atatri, S., Schmitz, M., Karta, J., Schmoetten, M., Heinken, A., Rodriguez, F., Delbrouck, C., Gaigneaux, A., Ginolhac, A., Nguyen, T. T. D., Grandmougin, L., Frachet-Bour, A., Martin-Gallausiaux, C., Pacheco, M., Neuberger-Castillo, L., ... Letellier, E. (2023). Author Correction: The gut microbial metabolite formate exacerbates colorectal cancer progression. *Nature*

metabolism, 5(9), 1638. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00898-5>

- Wu, Y., Guo, S., Chen, F., Li, Y., Huang, Y., Liu, W., & Zhang, G. (2023). Fn-Dps, a novel virulence factor of *Fusobacterium nucleatum*, disrupts erythrocytes and promotes metastasis in colorectal cancer. *PLoS pathogens*, 19(1), e1011096. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011096>
- Yadav, D., Sainatham, C., Filippov, E., Kanagala, S. G., Ishaq, S. M., & Jayakrishnan, T. (2024). Gut Microbiome-Colorectal Cancer Relationship. *Microorganisms*, 12(3), 484. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030484>
- Yamamoto, S., Kinugasa, H., Hirai, M., Terasawa, H., Yasutomi, E., Oka, S., Ohmori, M., Yamasaki, Y., Inokuchi, T., Harada, K., Hiraoka, S., Nouso, K., Tanaka, T., Teraishi, F., Fujiwara, T., & Okada, H. (2021). Heterogeneous distribution of *Fusobacterium nucleatum* in the progression of colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 36(7), 1869–1876. <https://doi.org/10.1111/jgh.15361>
- Yang, L., Wang, G., & Xia, H. (2020). Molecular mechanism for impaired suppressive function of Tregs in autoimmune diseases: A summary of cell-intrinsic and cell-extrinsic factors. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(19), 11056–11063. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15743>
- Yu, T., Guo, F., Yu, Y., Sun, T., Ma, D., Han, J., Qian, Y., Kryczek, I., Sun, D., Nagarsheth, N., Chen, Y., Chen, H., Hong, J., Zou, W., & Fang, J. Y. (2017). *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*, 170(3), 548–563.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>

- Zhang, N., Liu, Y., Yang, H., Liang, M., Wang, X., Wang, M., Kong, J., Yuan, X., & Zhou, F. (2021). Clinical Significance of *Fusobacterium nucleatum* Infection and Regulatory T Cell Enrichment in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Pathology oncology research* : *POR*, 27, 1609846. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609846>
- Zhang, M., Wang, Y., Yu, L., Zhang, Y., Wang, Y., Shang, Z., Xin, Y., Li, X., Ning, N., Zhang, Y., & Zhang, X. (2023). *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis by excretion of miR-122-5p from cells via exosomes. *iScience*, 26(9), 107686. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107686>
- Zheng, D. W., Dong, X., Pan, P., Chen, K. W., Fan, J. X., Cheng, S. X., & Zhang, X. Z. (2019). Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. *Nature biomedical engineering*, 3(9), 717–728. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0423-2>
- Zheng, X., Liu, R., Zhou, C., Yu, H., Luo, W., Zhu, J., Liu, J., Zhang, Z., Xie, N., Peng, X., Xu, X., Cheng, L., Yuan, Q., Huang, C., & Zhou, X. (2021). ANGPTL4-Mediated Promotion of Glycolysis Facilitates the Colonization of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Cancer. *Cancer research*, 81(24), 6157–6170. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2273>

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN MİKROBİYAL PATOJENLERİN YAYILIMINA ETKİSİ

Başak BAYKARA¹

1. GİRİŞ

İklim değişikliği, günümüzün en kritik çevresel sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (Çalışır, 2025). Küresel ölçekte sera gazlarının atmosferdeki yoğunluğunun artması, dünya yüzeyinin ortalama sıcaklıklarında belirgin bir yükselmeye yol açmakta ve iklim sisteminde geri dönüşü güç değişimlere neden olmaktadır (Tüzer & Doğan, 2021). Bu süreç, hava durumu düzenlerinin bozulması, deniz seviyelerinin yükselmesi, buzulların erimesi ve habitatların dönüşümü gibi ekosistem düzeyinde kapsamlı etkiler doğurmaktadır (Demir, 2009).

Mikroorganizmalar, bu değişimlerin hem belirleyici aktörleri hem de doğrudan etkilenme potansiyeli yüksek canlı grupları arasında yer alır. Yaşamın temel yapı taşları olan mikroorganizmalar, biyosferdeki madde döngülerinden enerji akışına, patojen yayılımından biyolojik çeşitliliğin korunmasına kadar geniş bir yelpazede kritik fonksiyonlar üstlenirler (Crowther et al., 2024). Bu nedenle iklim değişikliğinin mikroorganizmal ekosistemler üzerindeki etkisi, hem çevresel hem de halk sağlığı perspektifinden stratejik öneme sahiptir.

Mikrobiyal topluluklar, çevresel değişimlere son derece dinamik yanıt verebilme kapasitesine sahiptir. Adaptasyonları, evrimsel mekanizmalar aracılığıyla genetik çeşitliliklerini hızla

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hakkari Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, basakbaykara@hakkari.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2207-6631.

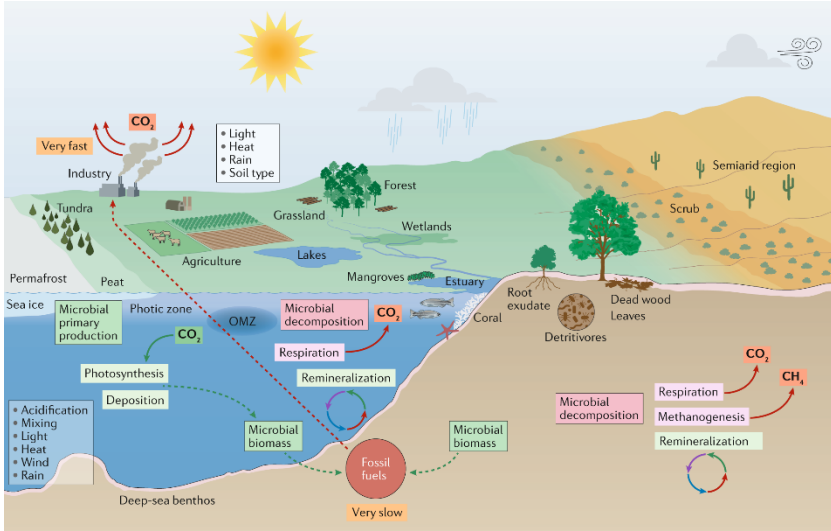
yeniden düzenleme yeteneklerine bağlıdır (Custer et al., 2022). Ancak iklim değişikliğinin hız ve şiddetindeki artış, bu adaptasyon kapasitesinin sınırlarını zorlamakta ve mikroorganizmaların ekosistemlerdeki rollerini, simbiyotik ilişkilerini ve insan sağlığı ile ilişkili patojenlerin dağılımını önemli ölçüde değiştirmektedir (Dong et al., 2021).

Sıcaklık artışı, nem oranları, yağış döngüsü ve pH gibi çevresel parametrelerdeki dalgalanmalar, patojen mikroorganizmaların çoğalma hızını, konakçıda tutunma yeteneklerini, direnç mekanizmalarını ve bulaşma yollarını doğrudan etkileyerek bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik profilini dönüştürmektedir (Uwishema et al., 2023). Mikrobiyal ekoloji perspektifinden bakıldığında, iklim değişikliği yalnızca patojenlerin yayılımını değil, aynı zamanda toprak, su ve atmosferdeki doğal mikrobiyal toplulukların dengesini ve işlevselliğini de etkiler. Bu değişim, ekosistem döngülerinin sürekliliğini tehdit ederken, patojen baskınlığını artırmakta ve yeni enfeksiyon risklerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Liao et al., 2024).

Örneğin, deniz suyu sıcaklığının artışıyla *Vibrio* türlerinin popülasyonlarında belirgin artışlar gözlenmekte ve bu durum su kaynaklı enfeksiyonların görülme sıklığını artırmaktadır (Baker-Austin et al., 2024). Toprak mikrobiyotası açısından ise karbon ve azot döngülerinin düzenlenmesinde görev alan mikrobiyal popülasyonlarda, sıcaklık dalgalanmaları ve kuraklık stresi nedeniyle kompozisyonel kayıplar bildirilmiştir (Deng et al., 2021). Bu tür değişimler, ekosistem temelli mikrobiyal etkileşimleri zayıflatmakta ve patojen mikroorganizmaların çevresel baskınlığını artırmaktadır.

Moleküler mikrobiyoloji ve genomik teknolojilerindeki ilerlemeler, iklim değişikliğinin mikroorganizmaların genetik adaptasyon süreçlerine etkisini ayrıntılı biçimde incelemeye

olanak tanınmaktadır. Gen transpozonları, yatay gen transferi, mutasyonlar ve mobil genetik elementler, mikrobiyal toplulukların çevresel streslere direnç geliştirmesinde ve yeni ekolojik nişlere uyum sağlamasında temel rol oynamaktadır (Zhaxybayeva & Nesbø, 2025). Bu mekanizmalar, antimikrobiyal direnç genlerinin çevresel ortamlarda yayılımını kolaylaştırarak geniş bir direnç gen havuzu (“rezistom”) oluşumuna katkıda bulunur (Nazir et al., 2025). Dolayısıyla, mikrobiyal adaptasyonun izlenmesi, yalnızca ekosistem fonksiyonlarının korunması için değil, bulaşıcı hastalıkların öngörülmesi ve önlenmesi açısından da kritik öneme sahiptir.



Şekil 1. İklim değişikliği ve mikrobiyal patojenlerin ekosistemler üzerindeki etkileri

İklim değişikliği ve mikroorganizmalar arasındaki etkileşimler, ekosistem fonksiyonları ve insan sağlığı üzerinde kritik etkiler yaratmaktadır; bu kapsamda bilim insanları, mikroorganizmaların iklim değişikliğine karşı verdikleri yanıtların izlenmesinin stratejik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır (Şekil 1; Cavicchioli ve ark., 2019)

Bu bölümde, iklim değişikliğinin mikrobiyolojik boyutları çok yönlü olarak ele alınacaktır. Öncelikle iklim değişikliğinin temel mekanizmaları ve biyosfer üzerindeki genel etkileri özetlenecek, ardından mikroorganizma ekolojisi ile iklim değişkenleri arasındaki ilişkiler irdelenecektir. Son olarak, iklim değişikliğinin mikrobiyal patojenlerin ekolojik adaptasyonu, genetik çeşitliliği ve patojenite dinamikleri üzerindeki etkileri tartışılacaktır. Böylece mikrobiyoloji alanında çalışan araştırmacılar için iklim değişikliğinin oluşturduğu risklerin yanı sıra, yeni araştırma alanları ve fırsatlar da anlaşılabilir hâle getirilecektir.

2. MİKROBİYAL EKOSİSTEMLERDE İKLİMSEL DEĞİŞKENLERİN ROLÜ

Mikroorganizmalar, çevresel koşullardaki küçük değişimlere bile son derece duyarlıdır. Sıcaklık, nem, pH, tuzluluk, oksijen düzeyi ve güneş radyasyonu gibi abiyotik faktörler; mikrobiyal büyüme hızını, enzimatik aktiviteleri, gen ekspresyon profillerini ve ekolojik etkileşimleri doğrudan şekillendirir (Burman & Bengtsson-Palme, 2021). İklim değişikliği, bu faktörlerdeki doğal dengeyi bozarak mikrobiyal ekosistemlerin kompozisyonunu, işlevini ve dayanıklılığını dönüştürmektedir. Bu durum, özellikle patojen mikroorganizmaların çevredeki varlığını artırmakta ve yeni konak sistemlerine adaptasyon fırsatları yaratmaktadır (Yu, 2025).

2.1. Sıcaklık Artışı ve Mikrobiyal Metabolizma

Sıcaklık, mikrobiyal yaşamın en belirleyici çevresel parametrelerinden biridir. Her mikroorganizmanın optimal büyüme sıcaklığı belirli bir aralıktadır ve bu aralığın dışına çıkıldığında hücresel metabolizma bozulur, protein denatürasyonu ve membran akışkanlığında değişimler meydana

gelir (Moon et al., 2023). Küresel ölçekte sıcaklıkların artması, mezofilik bakterilerin metabolik hızlarını artırarak çevresel çoğalmalarını hızlandırırken, bazı ekstremofilik türlerin yeni ekolojik alanlara yayılmasına da olanak tanımaktadır (Rekadwad et al., 2023).

Örneğin, deniz yüzeyi sıcaklığındaki artışlar *Vibrio vulnificus* ve *Vibrio parahaemolyticus* gibi halofilik bakterilerin kuzey enlemlerde bile çoğalabilmesine zemin hazırlamış, bu da Avrupa ve Kuzey Amerika kıyılarında su kaynaklı enfeksiyonların artışına neden olmuştur (Vezzulli et al., 2016). Benzer şekilde, sıcaklığın artışı ile *Legionella pneumophila*'nın su sistemlerinde biyofilm oluşturarak çoğalma kapasitesinin arttığı ve bu durumun lejyoner hastalığı insidansını etkilediği bildirilmiştir (Tai et al., 2012).

Mikrobiyal ekosistemlerde sıcaklık artışı yalnızca büyüme hızını değil, aynı zamanda mikrobiyal topluluk yapısını da değiştirir. Özellikle toprak mikroorganizmalarında enzimatik aktivite sıcaklığa duyarlıdır; bu nedenle artan sıcaklık, karbon döngüsünde görevli mikroorganizmaların metabolik dengesini bozarak toprak karbon kayıplarını artırmaktadır (Naylor, McClure, & Jansson, 2022). Bu durum, sera gazı emisyonlarını tetikleyen bir geri besleme döngüsüne neden olur (Yu, 2025).

2.2. Yağış Rejimleri, Nem ve Mikrobiyal Aktivite

İklim değişikliği, küresel ölçekte yağış rejimlerinde belirgin düzensizliklere neden olmaktadır. Aşırı yağışlar, sel ve taşkın olayları, patojen mikroorganizmaların yüzey sularına taşınmasına ve içme suyu kaynaklarının fekal kirlilikle kontamine olmasına yol açmaktadır (Segala et al., 2025). Öte yandan, kuraklık dönemleri su aktivitesini azaltarak toprak mikroorganizmalarının metabolik faaliyetlerini sınırlandırmaktadır (Awad et al., 2024).

Nem oranı, mikroorganizmaların hücresel su dengesini koruması açısından kritiktir. Özellikle gram negatif bakteriler ve fungal sporlar, yüksek nem koşullarında çevresel yüzeylerde daha uzun süre canlı kalabilmektedir (Tang et al., 2015). *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerinin yüksek nemli ortamlarda hızla çoğalması, gıda bozulmalarını ve mikotoksin üretimini artırarak hem ekonomik hem de sağlık açısından önemli sonuçlar doğurmaktadır (Snyder & Worobo, 2018).

Ayrıca, sel sonrası su taşkınlarının getirdiği mikrobiyal karışım, su kaynaklı patojenlerin dağılımında ciddi değişimlere yol açar. Örneğin, *Salmonella*, *Shigella* ve *Escherichia coli* gibi enterik bakteriler taşkın suları ile geniş alanlara yayılabilir ve bu durum akut gastroenterit salgılarına neden olabilir (Bell et al., 2021).

2.3. pH, Tuzluluk ve Oksijen Düzeylerindeki Değişim

İklimsel faktörlerdeki değişim, özellikle toprak ve su sistemlerinde pH ve tuzluluk oranlarını da etkilemektedir. Sıcaklık artışı ve buharlaşma oranlarının yükselmesi, tatlı su ekosistemlerinde tuzluluk düzeyinin artmasına yol açmakta, bu da tatlı su mikrobiyotasında osmofilik türlerin baskın hale gelmesini sağlamaktadır (Ullah, Bano, & Khan, 2021). *Halomonas* ve *Alkalibacterium* türleri gibi halofilik bakterilerin artışı, ekosistemin biyokimyasal dengesini bozarken patojenik potansiyeli de artırabilir (Kernan et al., 2010).

Toprak pH'sındaki değişimler, mikrobiyal çeşitlilik üzerinde güçlü bir seçim baskısı oluşturur. Asidifikasyon, nitrifikasyon ve metanojenik aktiviteleri baskılayabilirken, alkalikleşme, aktinomiset ve mantar türlerinin baskınlığını artırır. Ayrıca oksijen seviyelerindeki azalma, *Clostridium difficile* ve *Bacteroides fragilis* gibi anaerobik bakterilerin çevresel dayanıklılığını artırarak enfeksiyon risklerini güçlendirebilir (Xiong et al., 2024).

2.4. Güneş Radyasyonu ve UV Etkileri

Güneş radyasyonu, mikrobiyal DNA üzerinde doğrudan mutajenik etkiye sahiptir. Özellikle ultraviyole (UV-B) radyasyonu, timin dimerleri oluşturarak DNA replikasyonunu bozar ve hücresel hasara neden olur. Ancak bazı mikroorganizmalar, bu etkiden korunmak için fotoreaktivasyon ve DNA onarım enzimleri gibi adaptif mekanizmalar geliştirmiştir (Ghosh et al., 2025).

İklim değişikliğine bağlı olarak ozon tabakasındaki incelme, UV radyasyonunun yeryüzüne ulaşan miktarını artırmakta ve bu durum yüzey mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirmektedir. Bununla birlikte, artan UV maruziyeti, bazı patojenlerin (örneğin *Mycobacterium* türlerinin) hücre duvarındaki yüksek lipid içeriği sayesinde daha dayanıklı hale gelmesine neden olabilir (Bais et al., 2015).

2.5. Mikrobiyal Genetik Adaptasyon ve Evrimsel Yanıtlar

İklimsel stresler, mikroorganizmalarda genetik adaptasyon süreçlerini hızlandırmaktadır. Bu adaptasyon, mutasyon oranlarının artışı, yatay gen transferi (konjugasyon, transformasyon, transdüksiyon) ve mobil genetik elementlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşir (Tokuda & Shintani, 2024). Özellikle çevresel stres koşulları altında aktif hale gelen transpozonlar, antibiyotik direnç genlerinin ve virülans faktörlerinin farklı türler arasında taşınmasına aracılık etmektedir (García-Aljaro, Ballesté, & Muniesa, 2017).

Bu süreç, mikrobiyal toplulukların evrimsel hızını artırarak “mikrobiyal evrimde hızlanma” fenomeni olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, sıcaklık ve pH değişimlerine yanıt olarak ortaya çıkan gen ekspresyon değişiklikleri, patojenlerin konak uyumunu kolaylaştırmakta ve çevresel patojenlerin zoonotik

potansiyele evrilmesine zemin hazırlamaktadır (Shi, Fan, & Broach, 2021).

3. SUYOLUYLA BULAŞAN MİKROBİYAL PATOJENLER

Su kaynaklı patojenler, iklim değişikliğine karşı oldukça duyarlıdır. Sıcaklık artışı, yağış anomalileri ve kuraklık, *Vibrio*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Norovirus* ve *Giardia* gibi mikroorganizmaların yoğunluğunu ve bulaşma riskini artırmaktadır. Başlıca su kaynaklı mikrobiyal patojenler ile ilgili iklim faktörleri arasındaki ilişki Tablo 1’de özetlenmiştir. (Awad et al., 2024).

Tablo 1. Su Yoluyla Bulaşan Mikrobiyal Patojenler ve İklim Faktörleri

Patojen	Tür / Grup	Bulaşma Mekanizması	İklim Faktörleri	Epidemiyolojik Etki
<i>Vibrio spp.</i>	Bakteri	Su, deniz ürünleri	Deniz suyu sıcaklığı ↑	Kolera, gastroenterit artışı
<i>Escherichia coli</i>	Bakteri	Kirli su, gıda	Aşırı yağış, sel	Gastroenterit, üriner enfeksiyonlar
<i>Salmonella spp.</i>	Bakteri	Gıda ve su	Sıcaklık ↑, yağış anomalileri	Salmonelloz vakaları artışı
<i>Norovirus</i>	Virus	Su ve gıda	Nem ↑, sıcaklık değişimleri	Gastroenterit salgınları
<i>Giardia lamblia</i>	Protozoon	Kirli su	Sıcaklık ve yağış döngüsü	Giardiasis vakaları artışı

3.1. İklim Değişikliğinin Su Ekosistemlerine Etkisi

Su ekosistemleri, mikroorganizmaların yoğun olarak bulunduğu ve çevresel değişimlere hızlı tepki veren dinamik sistemlerdir. İklim değişikliği, su ekosistemlerini çok yönlü şekilde etkileyerek mikrobiyal toplulukların yapısını, metabolik faaliyetlerini ve patojenik potansiyellerini değiştirmektedir (Yu, 2025).

Sıcaklık artışı, özellikle deniz ve tatlı su ortamlarında patojen bakterilerin büyüme hızını artırmakta, viral partiküllerin

stabilitesini etkilemekte ve protozoonların sporlaşma süreçlerini hızlandırmaktadır (Şekil 2; Semenza, 2020).



Şekil 2. Su kaynaklı patojenlerin sıcaklık ve yağış değişimleriyle epidemiyolojik artışı

Yağış rejimlerinde görülen düzensizlikler ve aşırı sel olayları, kanalizasyon sistemlerinin taşmasına ve fekal kontaminasyonun yüzey sularına yayılmasına neden olmaktadır. Bu durum, *E. coli*, *Salmonella* ve *Giardia* gibi su yoluyla bulaşan patojenlerin insan ve hayvan popülasyonlarına bulaşma riskini artırır (Levy, Smith, & Carlton, 2018).

Tuzluluk, pH ve oksijen düzeylerindeki iklim kaynaklı değişimler, su mikrobiyomunun bileşimini doğrudan etkiler. Örneğin, artan tuzluluk *Vibrio* türleri gibi halofilik bakterilerin baskınlaşmasını sağlarken, bazı tatlı su bakterileri ve protozoonlar için olumsuz yaşam koşulları yaratır (He et al., 2022). Benzer şekilde, düşük oksijen seviyeleri anaerobik patojenlerin çoğalmalarını kolaylaştırarak su kaynaklı hastalık riskini artırır (Xiong et al., 2024).

Sonuç olarak, iklim değişikliği su ekosistemlerinde hem patojenik hem de doğal mikrobiyal toplulukların ekolojik dengesini bozmakta ve bu durum insan sağlığı için yeni riskler oluşturmaktadır. Bu temel çerçeve, sonraki alt başlıklarda spesifik patojen örnekleri ve epidemiyolojik verilerle detaylandırılacaktır.

3.2. Bakteriyel Patojenler ve İklim İlişkisi

Suyoluyla bulaşan bakteriyel patojenler, iklim değişikliğinin etkilerinden doğrudan etkilenen mikroorganizmalar arasında öncelikli yer tutar (Levy et al., 2018).

3.2.1. *Vibrio* Türleri

Vibrio türleri, özellikle deniz ve estuarin ortamlarda yaşayan gram-negatif bakterilerdir. Sıcak deniz suyu, düşük tuzluluk ve yüksek organik madde konsantrasyonu, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Vibrio vulnificus* gibi türlerin çoğalmasını tetikler (Baker-Austin et al., 2024).

3.2.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli, özellikle fekal kontaminasyon yoluyla su kaynaklarına bulaşan bir enterik bakteridir (Levy et al., 2018). Ayrıca, sıcaklık ve nem değişimleri bakterinin çevresel dayanıklılığını etkileyerek su ortamında daha uzun süre canlı kalmasını sağlar. Böylece özellikle çocuklar ve bağışıklığı zayıf bireyler arasında su kaynaklı gastroenterit vakaları artmaktadır (Bell et al., 2021)..

3.2.3. *Salmonella* Türleri

Salmonella türleri, hem gıda hem de suyoluyla bulaşabilen zoonotik patojenlerdir (Bell et al., 2021). Sıcak dönemlerde yüzey sularında ve sulama sularında *Salmonella* sayısı artmakta, bu da hem içme suyu hem de gıda güvenliği açısından risk oluşturmaktadır. Ayrıca iklim kaynaklı sel olayları,

kontamine suyun geniş alanlara yayılmasına ve salgınların hızla büyümesine neden olabilir (Awad et al., 2024).

3.3. Viral Patojenler ve İklim Faktörleri

Suyoluyla bulaşan viral patojenler, özellikle gastrointestinal ve hepatik enfeksiyonlara yol açan ajanlar olarak halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir (Levy et al., 2018).

3.3.1. Norovirus

Norovirus, akut gastroenteritlerin en yaygın nedenlerinden biridir. Virus partikülleri, düşük sıcaklıklarda ve nemli ortamlarda oldukça dayanıklıdır (Glass, Parashar, & Estes, 2009). Özellikle kıyı bölgelerinde ve turizm yoğunluğu olan alanlarda, sıcak dönemlerle birlikte Norovirus salgınlarında artış gözlenmektedir (Chen, 2025).

3.3.2. Rotavirus

Rotavirus, özellikle 5 yaş altı çocuklarda ciddi ishal vakalarına neden olan bir RNA virüsüdür (Abdullahi et al., 2024). Aşırı sıcaklık ve nem değişimleri, viral partikül stabilitesini etkileyerek epidemiyolojik paternleri değiştirmektedir (Pawłuszkiewicz et al., 2025).

3.3.3. Hepatitis A ve E Virüsleri

Hepatitis A ve E virüsleri, fekal-oral yol ile bulaşan hepatotropik virüslerdir. Özellikle altyapısı yetersiz bölgelerde, iklim değişikliğine bağlı ekstrem hava olayları, su kaynaklı hepatit salgınlarının sıklığını artırmaktadır (Hofmeister, Foster, & Teshale, 2019).

3.4. Protozoon Patojenler ve Su Kaynaklı Bulaşma

Protozoon patojenler, su yoluyla bulaşan önemli etkenler arasında yer alır ve özellikle gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına yol açarlar (Ma, Li, Qi, Fu, Sun, Elsheikha, & Cong, 2022).

3.4.1. *Giardia lamblia*

Giardia lamblia, insan ve hayvan bağırsaklarında yaşayan bir protozoondur. Kist formunda çevrede uzun süre canlı kalabilir ve içme suyu ile bulaşabilir (Adam, 2001; Dunn & Juergens, 2024).

3.4.2. *Cryptosporidium parvum*

Cryptosporidium parvum, özellikle immün sistemi zayıf bireylerde ciddi ishal ve dehidratasyona yol açan bir protozoondur (Janssen & Snowden, 2023). Oositleri, sıcaklık ve pH değişimlerine karşı oldukça dayanıklıdır (Efstratiou ve diğ., 2017).

3.4.3. *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica, amebik dizanteriye yol açan bir protozoondur. İklim kaynaklı aşırı yağış ve sel, fekal kontaminasyonu artırarak su ve gıda yoluyla bulaşmasını kolaylaştırır (Gerace, Di Marco Lo Presti, & Biondo, 2019). Ayrıca su kaynaklarının sıcaklık ve besin içeriklerinde görülen değişimler, patojenin çevredeki hayatta kalma süresini etkiler (Guillén, 2023).

3.5. Epidemiyolojik Gözlemler ve Küresel Risk Bölgeleri

İklim değişikliği, suyoluyla bulaşan mikrobiyal patojenlerin epidemiyolojisini önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle sıcaklık artışı, düzensiz yağış rejimleri ve sel/taşkın olayları, su kaynaklı hastalıkların sıklığını ve dağılımını değiştirmektedir (Awad et al., 2024).

Son yıllarda, tropikal ve subtropikal bölgelerde *Vibrio cholerae* kaynaklı kolera salgınlarının artışı gözlenmiştir. Örneğin, Bangladeş ve Hindistan'ın bazı kıyı bölgelerinde sıcak deniz suyu anomalileri ile kolera vakaları arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (Deng et al., 2021). Benzer şekilde, *E.*

coli ve *Salmonella* ile ilişkili gastroenterit vakalarının, sel ve aşırı yağış olaylarını takip eden haftalarda belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir (Baker-Austin et al., 2024).

Viral patojenler açısından, Norovirus ve Hepatitis A/E virüsleri, altyapısı yetersiz bölgelerde sel ve taşkın sonrası su kaynaklarının kontaminasyonu ile kitlesel enfeksiyonlara yol açmaktadır (Hofmeister et al., 2019; Chen, 2025).

Protozoonlar açısından, *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium parvum* gibi patojenlerin taşkın suları ile yayılımı, özellikle çocuklar arasında gastrointestinal hastalık insidansını artırmaktadır (Efstratiou ve diğ., 2017; Dunn & Juergens, 2024). *Entamoeba histolytica* vakaları da benzer şekilde sel ve taşkın olaylarını takip eden dönemlerde yoğunlaşmaktadır (Guillén, 2023).

Bununla birlikte, deniz suyu sıcaklığının kuzey ve güney enlemlere taşınmasıyla birlikte su kaynaklı patojenler artık tarihsel olarak düşük riskli kabul edilen bölgelerde de gözlenmektedir (Vezzulli et al., 2016). Bu durum, iklim değişikliğinin su yoluyla bulaşan hastalıkların coğrafi dağılımını genişlettiğini ve halk sağlığı önlemlerinin yeniden planlanmasını zorunlu kıldığını göstermektedir (Levy et al., 2018; Uwishema et al., 2023).

4. TOPRAK YOLUYLA BULAŞAN MİKROBİYAL PATOJENLER

Toprak, mikroorganizmalar açısından zengin bir habitat ve bulaşıcı ajanlar için kritik bir rezervuardır. İklim değişikliği; sıcaklık, nem ve toprak yapısındaki değişiklikler yoluyla toprağın mikrobiyal kompozisyonunu ve patojen varlığını dönüştürmektedir (Xiong et al., 2024). Toprak kaynaklı patojenler genellikle insan veya hayvan dışkıları ile kontamine

olmuş toprak aracılığıyla bulaşır ve çoğunlukla gıda ve su yoluyla epidemiyolojik risk oluşturur (Liao et al., 2024).

Tablo 2. Toprak Yoluyla Bulaşan Mikrobiyal Patojenler ve İklim Etkileri

Patojen	Tür / Grup	Dayanıklılık/ Form	İklim Etkisi	Risk Durumu
<i>Clostridium perfringens</i>	Bakteri	Spor	Kuraklık ve sıcaklık ↑	Gıda zehirlenmesi, gastroenterit
<i>Bacillus cereus</i>	Bakteri	Spor	Nem ve sıcaklık dalgalanmaları	Gıda kaynaklı enfeksiyonlar
<i>Toxoplasma gondii</i>	Protozoon	Oosit	Sel, aşırı yağış	Toksoplazmoz risk artışı
<i>Ascaris spp.</i>	Helmint	Yumurtalar	Toprak nemi ve sıcaklık	Soil-transmitted helmint enfeksiyonları

Bu patojenlerin çoğalma hızı, dayanıklılık yapıları ve bulaşma yolları; sıcaklık artışı, nem değişimleri ve ekstrem hava olaylarından etkilenir. Sonuç olarak, toprak kaynaklı enfeksiyonların epidemiyolojik profili iklim değişikliğiyle birlikte dönüşmektedir (Tablo 2; Lahlali et al., 2024).

4.1. Bakteriye Patojenler

Clostridium ve *Bacillus* türleri, spor oluşturan Gram-pozitif bakteriler olarak çevresel dayanıklılıkları yüksek patojenlerdir. Sporlar, kuraklık ve sıcaklık stresine karşı dirençli olduklarından, iklim değişikliğiyle artan sıcak dönemlerde hayatta kalabilir ve bulaşıcı potansiyellerini koruyabilir (Gopal et al., 2015). Örneğin, *Clostridium perfringens* ve *Bacillus cereus*, toprak kaynaklı gıda kontaminasyonları ve gastroenterit vakalarının başlıca etkenlerindendir (Edwards et al., 2016).

Toprak neminin azalması, bazı bakterilerin spor formuna geçmesini tetiklerken; aşırı nem ve sel olayları ise patojenlerin yüzey sularına taşınmasını kolaylaştırır. Bu nedenle ekstrem hava olayları, toprak kaynaklı enfeksiyonların görülme riskini artırmaktadır (Lahlali et al., 2024).

4.2. Protozoon ve Helmint Patojenler

Toprak kaynaklı protozoonlar ve helmintler, iklim değişikliğine bağlı olarak yayılım alanlarını genişletebilir. *Toxoplasma gondii* oositleri ve *Ascaris* yumurtaları, nem ve sıcaklık değişimlerine karşı yüksek direnç gösterir (Yan et al., 2016). Özellikle aşırı yağış ve sel sonrası toprakla taşınan bu patojenler, su ve gıda aracılığıyla insanlara ulaşarak enfeksiyonlara yol açabilir (Shapiro et al., 2019).

4.3. Toprak Mikrobiyomunun İklim Kaynaklı Dönüşümü

Toprak mikrobiyomu, karbon ve azot döngüsü gibi ekosistem hizmetlerinde kritik rol oynar. İklim değişikliğiyle birlikte sıcaklık artışı, nem dalgalanmaları ve pH değişimleri; bu ekosistem işlevlerini etkileyerek hem doğal patojen baskınlığını hem de patojenlerin ekolojik fırsatlarını artırmaktadır (Xiong et al., 2024). Örneğin, iklimsel stres koşullarında spor oluşturan türlerin oranı artarken, faydalı toprak bakterilerinin aktivitesi azalabilir (Edwards et al., 2016).

Toprak kaynaklı protozoonlar ve helmintler, iklim değişikliğine bağlı olarak yayılım alanlarını genişletebilir. *Toxoplasma gondii* oositleri ve *Ascaris* yumurtaları, nem ve sıcaklık koşullarına karşı yüksek direnç gösterir (Yan, Liang, Zheng, & Zhu, 2016). Özellikle aşırı yağış ve sel sonrası toprak ile bulaşan bu patojenler, su ve gıda aracılığıyla insanlara ulaşarak enfeksiyonlara yol açabilir (Shapiro, Bahia-Oliveira, Dixon, Dumètre, de Wit, & VanWormer, 2019).

5. HAVA YOLUYLA BULAŞAN MİKROBİYAL PATOJENLER

Hava yoluyla bulaşan mikroorganizmalar, hem solunum yolu enfeksiyonlarının yayılımında hem de epidemiyolojik

dinamiklerin şekillenmesinde kritik öneme sahiptir (Pawłuszkiewicz et al., 2025). İklim değişikliği, sıcaklık, nem, rüzgâr ve partikül taşınımı gibi atmosferik faktörler üzerinden patojenlerin dağılımını, hayatta kalma sürelerini ve bulaşma potansiyellerini önemli ölçüde değiştirmektedir. Bu değişim, özellikle solunum yolu enfeksiyonları ve aerosol kaynaklı patojenlerin çevresel stabilitesini etkileyerek yeni bulaşma dinamiklerinin oluşmasına neden olmaktadır (Shi, Fan & Broach, 2021). Tablo 3’te hava yoluyla bulaşan patojenler ve iklim değişkenleri arasındaki ilişki özetlenmiştir (Yu, 2025).

Tablo 3. Hava Yoluyla Bulaşan Patojenler ve İklim İlişkisi

Patojen	Tür / Grup	Bulaşma Yolu	İklim Faktörü	Epidemiyolojik Etki
<i>Legionella spp.</i>	Bakteri	Aerosol	Sıcak ve nemli ortam ↑	Lejyoner hastalığı vakaları
<i>Aspergillus spp.</i>	Fungus	Spor	Nem ve sıcaklık dalgalanmaları	Aspergilloz, alerjik reaksiyonlar
Influenza virüsü	Virus	Aerosol, damlacık	Nem ↓, soğuk hava	Solunum yolu salgınları
SARS-CoV-2	Virus	Aerosol	Sıcaklık ve bağıl nem	Pandemi dinamikleri

5.1. Bakteriyel Patojenler

Legionella türleri, su sistemlerinden aerosolize olarak bulaşabilen gram-negatif bakterilerdir. Sıcaklık artışı ve nem değişimleri, *Legionella*’nın biyofilm içindeki çoğalma hızını artırır ve HVAC sistemleri, duş başlıkları gibi su kaynaklarından yayılımını kolaylaştırır (Konishi, Yamashiro, Koide, & Nishizono, 2006). İklim değişikliği ile artan sıcak ve nemli dönemler, lejyoner hastalığı vakalarının sıklığını yükseltmektedir (Sadeghi, Aminossadati, & Leonardi, 2025).

5.2. Fungal Patojenler

Atmosferik mantar sporları, özellikle *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri, yüksek sıcaklık ve nem değişimlerine bağlı olarak havada daha uzun süre kalabilir. İklim değişikliği, spor

yoğunluğunu ve dağılımını etkileyerek alerjik reaksiyonlar, aspergilloz ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını artırır (Snyder & Worobo, 2018).

5.3. Viral Patojenler

Influenza, SARS-CoV-2 ve diğer solunum yolu virüsleri, sıcaklık ve bağıl nem değişimlerine duyarlıdır. Özellikle düşük nem ve soğuk hava koşullarında viral partiküllerin hayatta kalma süreleri uzarken, sıcaklık ve nemin yükselmesi bazı virüslerin çevresel stabilitesini azaltabilir; buna karşın insan davranışları ve göçler gibi iklim kaynaklı dolaylı faktörler, bulaşmayı artırabilir (Wolkoff, 2024).

5.4. Epidemiyolojik ve Halk Sağlığı Yansımaları

İklim değişikliğine bağlı ekstrem hava olayları, hava yoluyla bulaşan patojenlerin epidemiyolojik paternlerini dönüştürmektedir. Örneğin, sıcaklık ve nem anomalileri, *Aspergillus* ve *Legionella* kaynaklı enfeksiyonların belirli bölgelerde artmasına neden olurken, viral solunum yolu enfeksiyonlarının mevsimselliği değişmektedir (Uwishema et al., 2023; Pawłuszkiewicz et al., 2025). Bu durum, erken uyarı sistemleri, altyapı iyileştirmeleri ve halk sağlığı müdahaleleri açısından kritik öneme sahiptir.

6. İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE MİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

İklim değişikliği, mikroorganizmaların yalnızca dağılımını ve bulaşma potansiyelini değil, direnç mekanizmalarını da etkileyen önemli bir faktördür. Sıcaklık artışı, UV ışınımı, kuraklık ve besin kaynaklarındaki değişimler, mikroorganizmalar üzerinde evrimsel baskı oluşturarak genetik çeşitliliği ve direnç paternlerini şekillendirir (Shi, Fan & Broach, 2021; Yu, 2025).

Tablo 3. İklim Değişikliğinin Mikrobiyal Direnç ve Adaptasyon Mekanizmalarına Etkisi

Mekanizma	Mikroorganizmalar	İklim Kaynaklı Tetikleyici	Sonuç / Risk
Yatay gen transferi	Bakteri	Sıcaklık, nem değişimleri	Antibiyotik direnç genlerinin yayılımı
Mutasyon	Patojenler	UV, sıcaklık dalgalanması	Çevresel streslere adaptasyon
Spor oluşumu	<i>Clostridium, Bacillus</i>	Kuraklık	Hayatta kalma ve bulaşma potansiyeli ↑

6.1. Antibiyotik Direnci ve Çevresel Stres

Artan çevresel stresler, bakterilerin hayatta kalmak için direnç genlerini aktive etmesine yol açabilir. Yatay gen transferi ve mutasyonlar, antibiyotik direnç genlerinin çevresel mikroorganizmalar arasında hızla yayılmasına neden olur (García-Aljaro, Ballesté & Muniesa, 2017; Tokuda & Shintani, 2024). Örneğin, sıcak su ekosistemlerinde *Vibrio* ve *E. coli* suşlarının direnç genlerini daha etkin bir şekilde aktarabildiği bildirilmektedir (Billaud et al., 2022; Bell et al., 2021).

6.2. Stres Kaynaklı Mutasyon ve Adaptasyon

Aşırı sıcaklık, kuraklık ve UV maruziyeti gibi iklimsel stresler, mikroorganizmaların DNA'sında mutasyon oranlarını artırabilir. Bu mutasyonlar, patojenlerin çevresel streslere ve konak savunma mekanizmalarına karşı direnç kazanmasına katkıda bulunur (Ghosh, Narzary & Orman, 2025; Rekadwad et al., 2023).

6.3. Mikrobiyal Ekosistemlerde Direnç Yayılımı

Toprak, su ve hava ekosistemlerinde artan sıcaklık ve nem değişimleri, patojen ve çevresel mikroorganizmalar arasında gen transferi için uygun koşullar yaratır. Bu durum, hem insan hem hayvan sağlığı açısından kritik riskler oluşturur; çünkü çevresel mikrobiyomda gelişen direnç, klinik patojenlere taşınabilir (Nazir et al., 2025; Crowther et al., 2024; Custer et al., 2022).

6.4. Halk Sağlığı Perspektifi

İklim kaynaklı direnç mekanizmaları, bulaşıcı hastalıkların tedavisini zorlaştırmakta ve salgın kontrolünü güçleştirmektedir. Bu nedenle, iklim değişikliğine bağlı direnç paternlerinin izlenmesi, halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir (Awad, Masoud & Hamad, 2024; Segala et al., 2025; Semenza & Ko, 2023; Yu, 2025).

7. MİKROBİYAL ADAPTASYON VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Mikroorganizmalar, çevresel değişimlere hızlı yanıt verebilen canlılardır (Shi, Fan & Broach, 2021). İklim değişikliği, mikrobiyal toplulukların genetik adaptasyonunu, ekosistem işlevlerini ve patojenik potansiyelini yeniden şekillendirmektedir (Crowther et al., 2024). Bu bölüm, adaptasyon mekanizmalarını ve geleceğe yönelik risk senaryolarını ele almaktadır.

7.1. Genetik Adaptasyon ve Evrimsel Mekanizmalar

Mikroorganizmalar, mutasyon, yatay gen transferi ve gen yeniden düzenlenmesi gibi evrimsel mekanizmalar sayesinde değişen çevresel koşullara uyum sağlar (Tokuda & Shintani, 2024). Bu süreç, patojenlerin yeni ekolojik nişlere uyum sağlamasına ve çevresel streslere karşı dayanıklılık geliştirmesine olanak tanır (Nazir et al., 2025; Yu, 2025).

7.2. Ekosistem Hizmetlerinde Değişim

Toprak ve su mikrobiyotası, karbon ve azot döngüsü gibi ekosistem hizmetlerinde kritik rol oynar (Dong et al., 2021). İklim değişikliği, bu toplulukların yapısını değiştirerek doğal döngüleri bozmakta ve patojen baskınlığını artırmaktadır (Naylor, McClure & Jansson, 2022). Bu durum, tarım, içme suyu güvenliği ve biyolojik çeşitlilik açısından önemli riskler yaratır (Deng et al., 2021).

7.3. Patojenik Potansiyelin Artışı

İklim kaynaklı çevresel değişimler, patojen mikroorganizmaların çoğalma hızını ve bulaşma potansiyelini artırır (Levy et al., 2018). Özellikle su ve toprak kaynaklı patojenlerde gözlenen artışlar, epidemiyolojik paternlerin yeniden şekillenmesine ve yeni salgın risklerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Awad, Masoud & Hamad, 2024; Segala et al., 2025).

7.4. Geleceğe Yönelik Risk Senaryoları

İklim değişikliğine bağlı olarak su, toprak ve hava kaynaklı patojenlerin coğrafi dağılımının genişlemesi beklenmektedir (Liao et al., 2024). Sıcaklık artışı, yağış düzensizlikleri ve ekstrem hava olayları, hem doğal hem patojenik mikrobiyomlarda dönüşümlere neden olacak; halk sağlığı sistemlerinin adaptasyon kapasitesini test edecektir (Yu, 2025). Bu nedenle, mikrobiyal ekosistemlerin ve direnç mekanizmalarının izlenmesi ile erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir (Semenza & Ko, 2023).

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

İklim değişikliği, su, toprak ve hava ekosistemlerinde sıcaklık artışı, yağış düzensizlikleri ve ekstrem hava olayları yoluyla mikroorganizmaların dağılımını, metabolizmasını ve direnç mekanizmalarını değiştirmektedir. Bu durum, hem doğal mikrobiyal döngüler hem de halk sağlığı açısından önemli riskler yaratmaktadır.

8.1. Mikrobiyolojik Perspektiften Çıkarımlar

Mikroorganizmalar, çevresel değişimlere hızlı yanıt veren canlılar olarak, iklim değişikliği ile birlikte genetik adaptasyon ve ekolojik fırsatlar geliştirebilmektedir.

Su yoluyla bulaşan patojenler (*Vibrio*, *E. coli*, *Salmonella*, *Norovirus*, *Giardia*) sıcaklık ve yağış değişimleriyle epidemiyolojik açıdan artan riskler göstermektedir.

Toprak ve hava kaynaklı patojenler, ekstrem hava olayları ve sıcaklık değişimleriyle yayılım potansiyelini artırmakta; halk sağlığı sistemlerinin adaptasyon kapasitesini zorlamaktadır.

İklim değişikliği, mikroorganizmaların antibiyotik direnç genleri ve diğer adaptasyon mekanizmalarının yayılımını hızlandırarak hem ekosistem hem klinik riskleri artırmaktadır.

8.2. Öneriler ve Gelecek Araştırma Alanları

Mikrobiyal İzleme, Moleküler ve Genomik Analizler:

Genetik adaptasyon ve direnç mekanizmalarının izlenmesi, erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi ve salgın öngörüsü açısından stratejik öneme sahiptir.

Halk Sağlığı ve Altyapı Planlaması:

Su ve atık yönetimi altyapısının güçlendirilmesi, iklim değişikliğine bağlı patojen risklerini azaltmada temel bir adımdır.

Ekosistem Hizmetlerinin Korunması:

Toprak ve su mikrobiyomunun sürdürülebilir yönetimi, biyolojik çeşitliliğin ve insan sağlığının korunmasına katkı sağlar.

Multidisipliner Yaklaşım:

İklim bilimi, mikrobiyoloji, epidemiyoloji ve halk sağlığı alanlarının entegrasyonu, iklim değişikliğinin mikrobiyal etkilerini daha kapsamlı değerlendirmeye olanak tanıyacaktır.

Sonuç olarak, iklim değişikliği ve mikrobiyal ekosistemler arasındaki ilişki, yalnızca çevresel değil; aynı zamanda halk sağlığı, biyogüvenlik ve ekosistem yönetimi açısından da kritik bir araştırma alanıdır. Bu çalışma, mikrobiyolojik perspektiften iklim değişikliğinin etkilerini bütüncül biçimde ele alarak gelecekteki araştırmalar ve halk sağlığı stratejileri için bir temel sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdullahi, M., Ahmed, Y. A., Ali, A. A., *et al.* (2024). Prevalence of rotavirus infection among hospitalized children under five years of age with acute diarrhea in Mogadishu, Somalia. *Asian Journal of Medicine and Health*, 22(11), 181–191.
<https://doi.org/10.9734/ajmah/2024/v22i111129>
- Adam, R. D. (2001). Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(3), 447–475.
<https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.447-475.2001>
- Awad, D. A., Masoud, H. A., & Hamad, A. (2024). Climate changes and food-borne pathogens: The impact on human health and mitigation strategy. *Climatic Change*, 177, 92.
<https://doi.org/10.1007/s10584-024-092xx>
- Bais, A. F., McKenzie, R. L., Bernhard, G., Aucamp, P. J., Ilyas, M., Madronich, S., & Tourpali, K. (2015). Ozone depletion and climate change: Impacts on UV radiation. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14(1), 19–52.
<https://doi.org/10.1039/c4pp90032d>
- Bell, R. L., Kase, J. A., Harrison, L. M., Balan, K. V., Babu, U., Chen, Y., ... Brown, E. W. (2021). The persistence of bacterial pathogens in surface water and its impact on global food safety. *Pathogens*, 10(11), 1391.
<https://doi.org/10.3390/pathogens10111391>
- Billaud, M., Seneca, F., Tambutté, E., & Czerucka, D. (2022). An increase of seawater temperature upregulates the expression of *Vibrio parahaemolyticus* virulence factors implicated in adhesion and biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 13, 840628.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.840628>

- Burman, E., & Bengtsson-Palme, J. (2021). Microbial community interactions are sensitive to small changes in temperature. *Frontiers in Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.672910>
- Cavicchioli, R., Ripple, W. J., Timmis, K. N., Azam, F., Bakken, L. R., Baylis, M., Behrenfeld, M. J., Boetius, A., Boyd, P. W., Classen, A. T., Crowther, T. W., Danovaro, R., Foreman, C. M., Huisman, J., Hutchins, D. A., Jansson, J. K., Karl, D. M., Koskella, B., Mark Welch, D. B., Martiny, J. B. H., ... Webster, N. S. (2019). Scientists' warning to humanity: Microorganisms and climate change. *Nature Reviews Microbiology*, 17(10), 569–586. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0222-5>
- Chen, T. (2025, September 12). *Examining climate-driven influences on norovirus transmission and disease patterns*. National Collaborating Centre for Environmental Health. <https://ncceh.ca/resources/evidence-reviews/examining-climate-driven-influences-norovirus-transmission-and-disease> ncceh.ca
- Crowther, T. W., Rappuoli, R., Corinaldesi, C., Danovaro, R., Donohue, T. J., Huisman, J., Stein, L. Y., Timmis, J. K., Timmis, K., Anderson, M. Z., Bakken, L. R., Baylis, M., Behrenfeld, M. J., Boyd, P. W., Brettell, I., Cavicchioli, R., Delavaux, C. S., Foreman, C. M., Jansson, J. K., ... van Galen, L. G. (2024). Scientists' call to action: Microbes, planetary health, and the Sustainable Development Goals. *Cell*, 187(19), 5195–5216. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.051>
- Custer, G. F., Bresciani, L., Dini-Andreote, F., & Dini-Andreote, F. (2022). Ecological and evolutionary implications of microbial dispersal. *Frontiers in Microbiology*, 13,

- Article 855859.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.855859>
- Çalışır, Y. C. (2025). İklim değişikliğinin etkilerine karşı bir savunma mekanizması olarak sosyal koruma. *Sosyal Güvence Dergisi*, 162-186.
<https://doi.org/10.21441/sosyalgüvence.1671645>
- Demir, A. (2009). Küresel iklim değişikliğinin biyolojik çeşitlilik ve ekosistem kaynakları üzerine etkisi. 1 (2), 37-54.
https://doi.org/10.1501/Csaum_0000000013
- Deng, L., Peng, C., Kim, D.-G., Li, J., Liu, Y., Hai, X., ... Kuzyakov, Y. (2021). Drought effects on soil carbon and nitrogen dynamics in global natural ecosystems. *Earth-Science Reviews*, 214, 103501.
<https://doi.org/10.1016/j.earscirev.2020.103501>
- Dong, M., Kowalchuk, G., Liu, H., ... Dini-Andreote, F. (2021). Microbial community assembly in soil aggregates: A dynamic interplay of stochastic and deterministic processes. *Applied Soil Ecology*, 163, 103911.
<https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2021.103911>
- Dunn, N., & Juergens, A. L. (2024). Giardiasis. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554470/>
- Edwards, A. N., Karim, S. T., Pascual, R. A., Jowhar, L. M., Anderson, S. E., & McBride, S. M. (2016). Chemical and stress resistances of *Clostridium difficile* spores and vegetative cells. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1698.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01698>
- García-Aljaro, C., Ballesté, E., & Muniesa, M. (2017). Beyond the canonical strategies of horizontal gene transfer in prokaryotes. *Current Opinion in Microbiology*, 38, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.04.011>

- Gerace, E., Di Marco Lo Presti, V., & Biondo, C. (2019). Cryptosporidium infection: Epidemiology, pathogenesis, and differential diagnosis. *European Journal of Microbiology and Immunology (Bp)*, 9(4), 119–123. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00019>
- Ghosh, S., Narzary, J., & Orman, M. A. (2025). UV-B-induced DNA repair mechanisms and their effects on mutagenesis and culturability in *Escherichia coli*. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.11.14.623584>
- Glass, R. I., Parashar, U. D., & Estes, M. K. (2009). Norovirus gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*, 361(18). <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804575>
- Gopal, N., Hill, C., Ross, P. R., Beresford, T. P., Fenelon, M. A., & Cotter, P. D. (2015). The prevalence and control of *Bacillus* and related spore-forming bacteria in the dairy industry. *Frontiers in Microbiology*, 6, 1418. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01418>
- Guillén, N. (2023). Pathogenicity and virulence of *Entamoeba histolytica*, the agent of amoebiasis. *Virulence*, 14(1), 2158656. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2158656>
- He, Y., He, L., Wang, Z., Liu, X., *et al.* (2022). Salinity shapes the microbial communities in surface sediments of salt lakes on the Tibetan Plateau, China. *Water*, 14(24), 4043. <https://doi.org/10.3390/w14244043>
- Hofmeister, M. G., Foster, M. A., & Teshale, E. H. (2019). Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(4), a033431. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033431>

- Janssen, B., & Snowden, J. (2023). Cryptosporidiosis. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578179/>
- Kernan, M., Battarbee, R. W., & Moss, B. (2010). *Climate change impacts on freshwater ecosystems*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781444327397>
- Konishi, T., Yamashiro, T., Koide, M., & Nishizono, A. (2006). Influence of temperature on growth of *Legionella pneumophila* biofilm determined by precise temperature gradient incubator. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 101(6), 478–484. <https://doi.org/10.1263/jbb.101.478>
- Lahlali, R., Taoussi, M., Laasli, S.-E., Gachara, G., Ezzouggari, R., & Belabess, Z., et al. (2024). Effects of climate change on plant pathogens and host-pathogen interactions. *Crop and Environment*, 3(3), 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.crope.2024.05.003>
- Levy, K., Smith, S. M., & Carlton, E. J. (2018). Climate change impacts on waterborne diseases: Moving toward designing interventions. *Current Environmental Health Reports*, 5(2), 272–282. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0199-7>
- Liao, H., Lyon, C. J., Ying, B., & Hu, T. (2024). Climate change, its impact on emerging infectious diseases and new technologies to combat the challenge. *Emerging Microbes & Infections*, 13(1), 2356143. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2356143>
- Ma, J.-Y., Li, M.-Y., Qi, Z.-Z., Fu, M., Sun, T.-F., Elsheikha, H. M., & Cong, W. (2022). Waterborne protozoan outbreaks: An update on the global, regional, and national prevalence from 2017 to 2020 and sources of contamination. *Science*

- of The Total Environment*, 806(Pt 2), 150562.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150562>
- Moon, S., Ham, S., Jeong, J., & Lee, C. (2023). Temperature matters: Bacterial response to temperature change. *The Journal of Microbiology*, 61(3).
<https://doi.org/10.1007/s12275-023-00031-x>
- Naylor, D., McClure, R., & Jansson, J. (2022). Trends in microbial community composition and function by soil depth. *Microorganisms*, 10(3), 540.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10030540>
- Nazir, A., Nazir, A., Zuhair, V., Aman, S., Sadiq, S. U. R., Hasan, A. H., ... Bulimbe, D. B. (2025). The global challenge of antimicrobial resistance: Mechanisms, case studies, and mitigation approaches. *Health Science Reports*, 8(7), e71077. <https://doi.org/10.1002/hsr2.71077>
- Pawłuszkiewicz, K., Ryglowski, P. J., Idzik, N., Błaszczyszyn, K., Kucharczyk, E., Gawel-Dąbrowska, D., Siczek, M., Widelski, J., & Paluch, E. (2025). Rotavirus infections: Pathophysiology, symptoms, and vaccination. *Pathogens*, 14(5), 480. <https://doi.org/10.3390/pathogens14050480>
- Rekadwad, B. N., Li, W.-J., Gonzalez, J. M., Devasya, R. P., Bhagwath, A. A., Urana, R., ... Parwez, K. (2023). Extremophiles: The species that evolve and survive under hostile conditions. *3 Biotech*, 13(9), 316.
<https://doi.org/10.1007/s13205-023-03733-6>
- Sadeghi, S., Aminossadati, S. M., & Leonardi, C. (2025). A critical review of critical factors influencing airborne particle transmission in indoor environments under stationary and dynamic scenarios. *Archives of Computational Methods in Engineering*.
<https://doi.org/10.1007/s11831-025-00987-3>

- Segala, F. V., Guido, G., Stroffolini, G., Masini, L., Cattaneo, P., Moro, L., ... Di Gennaro, F. (2025). Insights into the ecological and climate crisis: Emerging infections threatening human health. *Acta Tropica*, 262, 107531. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2025.107531>
- Semenza, J. C. (2020). Cascading risks of waterborne diseases from climate change. *Nature Immunology*, 21, 484–487. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0646-1>
- Semenza, J., & Ko, A. I. (2023). Waterborne diseases that are sensitive to climate variability and climate change. *The New England Medical Review and Journal*, 389(23), 2175–2187. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2300794>
- Shapiro, K., Bahia-Oliveira, L., Dixon, B., Dumètre, A., de Wit, L. A., & VanWormer, E., et al. (2019). Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food. *Food and Waterborne Parasitology*, 15, e00049. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00049>
- Shi, A., Fan, F., & Broach, J. R. (2021). Microbial adaptive evolution. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 49(2), kuab076. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab076>
- Snyder, A. B., & Worobo, R. W. (2018). Fungal spoilage in food processing. *Journal of Food Protection*, 81(6), 1035–1040. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-031>
- Tang, W., Kuehn, T. H., & Simcik, M. F. (2015). Effects of temperature, humidity and air flow on fungal growth rate on loaded ventilation filters. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(8). <https://doi.org/10.1080/15459624.2015.1019076>
- Tokuda, M., & Shintani, M. (2024). Microbial evolution through horizontal gene transfer by mobile genetic elements.

- Microbial Biotechnology*, 17(1), e14408.
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.14408>
- Tüzer, M., & Doğan, S. (2021). İklim değişikliğinin bilimsel temelleri. *Social Sciences Research Journal*, 10(3), 639-656. <http://dergipark.org.tr/ssrj>
- Ullah, A., Bano, A., & Khan, N. (2021). Climate change and salinity effects on crops and chemical communication between plants and plant growth-promoting microorganisms under stress. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 5.
<https://doi.org/10.3389/fsufs.2021.618092>
- Uwishema, O., Masunga, D. S., Naisikye, K. M., Bhanji, F. G., Rapheal, A. J., Mbwana, R., ... Wellington, J. (2023). Impacts of environmental and climatic changes on future infectious diseases. *International Journal of Surgery*, 109(2), 167–170.
<https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000160>
- Vezzulli, L., Grande, C., Reid, P. C., Hélaouët, P., Edwards, M., Höfle, M. G., ... Pruzzo, C. (2016). Climate influence on *Vibrio* and associated human diseases during the past half-century in the coastal North Atlantic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(34), E5062–E5071.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1609157113>
- Wolkoff, P. (2024). Indoor air humidity revisited: Impact on acute symptoms, work productivity, and risk of influenza and COVID-19 infection. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 256, 114313.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114313>
- Xiong, R., He, X., Gao, N., Li, Q., Qiu, Z., Hou, Y., & Shen, W. (2024). Soil pH amendment alters the abundance,

diversity, and composition of microbial communities in two contrasting agricultural soils. *Microbiology Spectrum*, 12(8), e04165-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04165-23>

Yan, C., Liang, L.-J., Zheng, K.-Y., & Zhu, X.-Q. (2016). Impact of environmental factors on the emergence, transmission and distribution of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & Vectors*, 9, 137. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1432-6>

Yu, H. (2025). Climate change unveils hidden microbial dangers. *Environmental Science and Ecotechnology*, 24, 100544. <https://doi.org/10.1016/j.ese.2025.100544>

Zhaxybayeva, O., & Nesbø, C. L. (2025). Impact of horizontal gene transfer on adaptations to extreme environments. *Journal of Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2025.169403>

ÜLSERATİF KOLİTTE *ENTAMOEB* *HISTOLYTICA* ÜZERİNE BİR DEĞERLENDİRME

Özge YILMAZLI¹

1. GİRİŞ

Entamoeba histolytica (*E. histolytica*) intestinal amebiyazisin yanı sıra extraintestinal belirtilere de sebep olabilen bir protozoonudur. *E. histolytica* enfeksiyonlarının %90'ı asemptomatik olmasına rağmen yaklaşık 50 milyon insan semptomatik olabilmektedir. *E. histolytica*, parazitik enfeksiyonlardan ölümün üçüncü nedeni olarak önemli bir global sağlık sorunudur. Bu enfeksiyondan yıllık yaklaşık 100,000 ölüm görülmektedir. Amip enfeksiyonları Dünya çapında ortaya çıkmakla birlikte düşük sosyoekonomik koşulları olan Hindistan, Afrika, Meksika ve Orta/Güney Amerika gibi ülkelerde daha sıktır. Enfeksiyon için risk faktörleri çoğunlukla fekal-oral geçişe bağlı olarak zayıf el hijyeni, nehirler gibi su kaynaklarının dışkı ile kirlenmesidir. Bunlara endemik bölgelere göç ya da seyahat de eklenebilir. Amibik kolit genellikle tüm yaşlardaki kadın ve erkekleri etkiler (Chou ve Austin, 2023). Gay ya da biseksüel erkekler arasında ise oral ve anal seks dolayısıyla enfeksiyon riskinin yüksek olduğuna dair raporlar bulunmaktadır (Stanley, 2003).

Entamoeba cinsi içinde bulunan çok sayıda protozoon insanları kolonize edebilir ancak hepsi hastalık ile ilişkili değildir. *E. histolytica* amibik kolit ya da extraintestinal

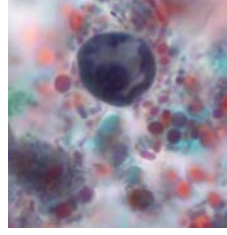
¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ozgeyilmazli88@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0968-1012.

amebiyazise neden olabilen patojenik bir tür iken *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovskii* ve *Entamoeba bangladeshi* morfolojik olarak benzer ancak hastalık belirtileri oluşturmayan non-patojenik türlerdir (Centers for Disease Control and Prevention, 2025).

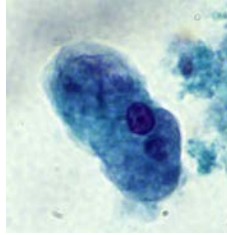
Amibik kolit genellikle hafif diyare ile abdominal ağrı, sulu ya da kanlı diyare ile seyreden ciddi dizanteri tabloları arasında değişkenlik gösterebilen semptomlarla subakut olarak başlar. Semptomlar non-spesifik olabildiğinden dolayı ayırıcı tanı önemlidir. *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* and enteroinvaziv and enterohemorajik *Escherichia coli* gibi diğer enfeksiyöz ajanlar dışlanmalıdır. Non-enfeksiyöz nedenler ise inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), intestinal tüberküloz, divertikülit ve iskemik koliti içerir (Kantor, Abrantes, Estevez, Schiller, Torrent, Gascon, Hernandez, & Ochner, 2018).

Laboratuvar tanısında, dışkıdaki kist ve trofozoitlerin mikroskopik identifikasyonu patojenik *Entamoeba* türlerinin tanısı için en yaygın kullanılan yöntemdir. Taze dışkıdan ıslak ya da trikrom boyama yapılarak hazırlanmış preparatlar; taze dışkının konsantre edilmesi sonrası iyodin ile ya da iyodinsiz hazırlanmış ıslak ya da trikrom boyanmış preparatlar mikroskopide kullanılabilir ancak bu tekniğin düşük sensitivite, morfolojik tanıda deneyimli personel ihtiyacı, tespit şansını artırmak için ard arda alınan üç örnek gibi dezavantajları vardır (Şekil 1, Şekil 2). Bunların yanı sıra *E. dispar*, *E. histolytica* ve *E. moshkovskii* morfolojik olarak ayırt edilemeyen türlerdir. *Entamoeba histolytica* antikor veya antijen tayini için Enzyme Immunoassay (EIA) kitleri Amerika'da ticari olarak mevcuttur. Aktif enfeksiyonlar esnasında parazitlerin tespiti için antijen tayini mikroskopik tanının yanında yardımcı olabilmektedir. Moleküler tanı ise gerek konvansiyonel gerekse Real-Time PCR *E. histolytica* ve *E. dispar* ayrımını yapabilmeleri açısından önemli seçeneklerdendir (Centers for

Disease Control and Prevention, 2025). Kolonoskopi ile kolonun direkt görüntülenmesi özellikle non-spesifik gastrointestinal semptomlar tanımı zorlaştırdığında amebiyazis tanısı için yapılabilir. Bu ayrıca neoplazmi gibi diğer hastalıkları dışlamada da etkilidir (Kantor, Abrantes, Estevez, Schiller, Torrent, Gascon, Hernandez, & Ochner, 2018).



Şekil 1. Trikróm ile boyanmış *E. histolytica*/*E. dispar*'a ait olgunlaşmamış kist (Centers for Disease Control and Prevention, 2025)



Şekil 2. Trikróm ile boyanmış *E. histolytica*/*E. dispar*'a ait trofozoit (Centers for Disease Control and Prevention, 2025)

Yayılma ve ekstraintestinal belirtiler gelişme riskinden dolayı tüm *E. histolytica* enfeksiyonları tedavi edilmelidir. İntestinal amebiyazis için ilk seçenek metronidazoldür. Alternatifleri arasında tinidazol, ornidazol ve nitazoksanid bulunmaktadır (Chou ve Austin, 2023).

Halen şüphe ile yaklaşıyor olmakla birlikte genler, mikrobiyom ve çevrenin ülseratif kolit gelişimine neden olduğu düşünülmektedir ancak uzmanlar arasında en yaygın kanı

immün sistemin anormal reaksiyon vererek kalın bağırsağın iç kısmında enflamasyon ve ülserlere sebep olan bir enflamatuar bağırsak hastalığı olduğu yönündedir. Tüm yaşlarda görülebilir ancak sıklıkla 15-30 yaş arası kişilerde ortaya çıkar. Semptomlar aniden ortaya çıkmaktan ziyade genellikle zaman içinde gelişir. Yalnızca vücudu zayıflatabildiği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara da yol açabilir.

Ülseratif kolit semptomları enflamasyonun ne kadar ciddi olduğu ve nerede başladığına göre değişiklik göstermektedir. Bunlar arasında sıklıkla kanlı ya da iltihaplı diyare, rektal kanama, karın ağrısı ve kramp, rektal ağrı, fekal inkontinans ya da dışkılama problemi, kilo kaybı, yorgunluk, ateş ve çocuklarda büyüme geriliği bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı ise daha ılıman semptomlar göstermektedir.

Sağlık profesyonelleri bu hastalığı genellikle lokasyonuna göre sınıflandırmaktadırlar. Ülseratif proktit; enflamasyonun rektum bölgesinde olduğu, bağırsak hareketlerinin zorlaşması sonucu rektal kanamanın görüldüğü türdür. Sol taraflı kolit; enflamasyonun rektumdan başlayıp inen kolona doğru yayıldığı durumdur. Kanlı diyare, karın ağrısı ve kramp ile tenesmus semptomları arasındadır. Pankolit ise tüm kolonu etkileyen ve ciddi kanlı diyare, karın ağrısı ve kramp, yorgunluk, anlamlı ölçüde kilo kaybı görülen bir diğer türdür.

Hastalarda görülebilecek muhtemel komplikasyonlar arasında kanama, perfore kolon, dehidratasyon, anemi, osteoporoz, deri, eklem ve gözlerde enflamasyon, toksik megakolon, damar tıkanıklığı ve kolon kanseri için artmış risk bulunmaktadır.

Ülseratif kolit tedavisinde kalın bağırsaktaki enflamasyonu azaltacak ilaçlar kullanılmaktadır. Bazı durumlarda hekimler cerrahi yöntemleri de önerebilmektedir

(Mayo Clinic, 2025, MedlinePlus, 2025, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [NIDDK], 2020).

2. KLİNİK ÇALIŞMALAR NE SÖYLÜYOR?

İn vitro, zaman aralıklı mikrosinematografi, *E. histolytica*'nın agresif mekanizmasının yapışma, efektör hücrelerin plazma membranına temas bağımlı "vur-kaç" hasarı, fagositoz ve yutulan hücrelerin hücre içi bozunmasını içeren karmaşık, çok faktörlü bir fenomen olduğunu göstermiştir (Espinosa-Cantellano & Martínez-Palomo, 2000).

Ülseratif kolitin neden olduğu iltihap, mukoza ve submukozayı etkiler ve normal doku ile etkilenen doku arasında keskin bir sınır vardır. Sadece şiddetli hastalıkta muskularis etkilenir. Hastalığın erken evrelerinde mukoza zarı eritemli, ince taneli ve kırılıgandır; normal damar yapısı kaybolur ve sıklıkla dağınık hemorajik alanlar görülür. Bol miktarda pürülan eksüda içeren büyük mukozal ülserler şiddetli hastalığı karakterize eder (Walfish & Ching Companioni, 2023).

Epidemiyolojik olarak amebiyazis ve ülseratif kolit arasında bir ilişki görünmese de amebiyazisin ülseratif koliti taklit ettiği karışıklığı gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (Smith, 1985, s. 61, Lfaquir, Zouaoui, Zimi, & Aoufi, 2025). Kolonun semptomatik ve endoskopik görüntüsüne göre amebiyazis ile IBD'ni birbirinden ayırmak zordur. Zaman zaman IBD amebiyazis ile birlikte bulunabilir. Bu durum, tanıda ve tedavide yaşanabilecek karışıklığı getirmektedir. Farhan Al-Rwi, Hassan Alakori ve Abdulghafour (2016) yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *E. histolytica*'nın ülseratif kolitli grupta %70 oranında pozitif olduğunu göstermiş; dışkı incelemesi ile elde edilen bu sonucun IgG antikorları açısından ELISA ile de desteklendiğini belirlemişlerdir

($p<0.05$). Bu sonuçlara dayanarak *E. histolytica* ve ülseratif kolit arasında yakın bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Amebiyazis özellikle endemik bölgelerde yaygın bir enfeksiyon olmasına rağmen gözden kaçabilmekte ya da ihmal edilebilmektedir. Ülseratif kolit hastaları arasında parazit sıklığını belirlemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada bu hastaların %36.7'sinde amebiyazis tespit edilmiştir. Bazılarında anti-amibik tedavi sonrası dışkıda parazit olmaması ve mukozal iyileşme görülmüştür. Araştırmacılar ülseratif kolit hastalarında amebiyazisin araştırılmasının ülseratif kolitin kötüleşmesini tetikleyici bir faktör olabileceği; bu hastalığa sahip tüm hastaların *E. histolytica* pozitifliği açısından yanlış tanı veya gözden kaçırma durumlarını elimine etmek adına incelenmesi gerektiğini önermişlerdir (Hassan, Abdel-Hamed, Mahmoud, & El-Kady, 2020). Amebiyazis ve ülseratif kolit arasındaki klinik ve endoskopik benzerlikler özellikle non-endemik bölgelerde tanıda büyük zorluklara yol açmaktadır. Sagar, Nauman, Jayakumar ve arkadaşları (2025) ısrarla IBD olarak tedavi edilen bir amebiyazis olgusunu incelemişler ve hayati derecede yaşamı etkileyecek sonuçlar olduğunu tespit etmişlerdir. Standart IBD tedavisine yanıt vermeyen hastaların amebiyazis açısından da değerlendirilmesi gerektiğini, dışkı testi ya da serolojinin yanlış tanı konmasını ve hayatı tehdit edecek potansiyel komplikasyonları önlemede önemli rolü olduğunu belirlemişlerdir. Al-Kinani, Al-Mayali ve Obaidi (2024) *E. histolytica* varlığını belirlemek amacıyla ülseratif kolit hastaları arasında yaptıkları çalışmada incelenen dışkı örneklerinin %81,35 oranında pozitif sonuç verdiğini belirlemişlerdir ($P\leq 0.05$). Araştırmacılar bu hastalık ile ilişkili bozulmuş mukozal bariyer ve intestinal enflamasyonun *E. histolytica* trofozoitlerinin invazyon ve hızlı üremesine izin verdiğini ancak mikroskobinin duyarlılık ve özgüllüğünün kısıtlı olması dolayısıyla tanı sürecinin kritik olduğunu belirtmişlerdir. Bu

araştırmacılar da hem ülseratif kolit hem de amebiyazisin diyare, abdominal ağrı ve kanlı dışkı gibi benzer semptomlar göstermesinin tanıda karışıklığa sebep olabildiğini bunun yanında *E. histolytica*'nın ülseratif kolit semptomlarını kötüleştirdiği ve daha ciddi enfeksiyonlara ve komplikasyonlara sebep olduğunu; ülseratif kolitli hastaların *E. histolytica* maruziyetinden kaçınması gerektiğini eklemişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre son yıllarda ihmal edilen amebiyazisin, ülseratif kolit hastalarındaki yaygınlığını belirlemek ve amebiyazis ile ülseratif kolit arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Türkiye'de yapılan bir çalışmada mikroskopi ile ülseratif kolitli hastaların %22'sinde, kontrol grubunun %2'sinde *Entamoeba* spp. kisti; ELISA yöntemi ile ülseratif kolitli hastaların %31'inde, kontrol grubunun ise %4'ünde *E. histolytica* adezin antijeni saptanmış ve *E. histolytica* görülme sıklığı ile ülseratif kolit arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçların ülseratif kolitli hastalarda *E. histolytica*'nın ihmal edilmemesi; diyare, kanlı diyare ve abdominal ağrı olan durumlarda farklı tekniklerle dışlanması ve serolojik metodlarla desteklenmesi gerektiğini gösterdiğini söylemişlerdir (Soylu, Ekici, Aydemir, Yürektürk, & Akkaş, 2024).

3. SONUÇ

E. histolytica oluşturduğu klinik tablo nedeniyle ülseratif kolit ile karışabilmektedir. Kanlı dışkı, abdominal ağrı gibi semptomlar gösteren hastaların her iki hastalık açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. *E. histolytica* için serolojik testler kullanılarak *E. dispar* ayrımının yapılması önemlidir. Steroidler yalnızca özellikle yüksek riskli hastalarda amibik kolit dışlandıktan sonra kullanılmalıdır. *E. histolytica* ve ülseratif kolit ko-enfeksiyonu da tedavi seçimi açısından

zorluklar barındırmaktadır. Ülseratif kolit için kortikosteroidler tedavi seçeneği olmasına rağmen *E. histolytica* ile enfekte hastalarda mortalite oranı %50'ye varan fulminan kolite sebep olabilmektedir. Bu sebeple hastaların farklı açılardan değerlendirilerek çeşitli ayırıcı teknikler ile tanıya gidilmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Al-Kinani, A., Al-Mayali, H., & Obaidi, O. (2024). Occurrence of *Entamoeba histolytica* infection in patients with ulcerative colitis attending to the Al-Diwaniyah gastroenterology center/Iraq. *South Eastern European Journal of Public Health*, 2024, 461–469. <https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1006>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025, June 20). *Amebiasis*. <https://www.cdc.gov/dpdx/amebiasis/index.html>
- Chou, A., & Austin, R. L. (2023). *Entamoeba histolytica* infection. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
- Espinosa-Cantellano, M., & Martínez-Palomo, A. (2000). Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(2), 318–331. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.318>
- Farhan Al-Rwi, L. I., Hassan Alakori, M. M., & Abdulghafour, K. H. (2016). Prevalence of *Entamoeba histolytica* infection in patients with colitis (Ulcerative and Infective). *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*, 58(3), 283–288. <https://doi.org/10.32007/jfacmedbagdad.583265>
- Hassan, E. A., Abdel-Hamed, A. M., Mahmoud, S. Z., & El-Kady, A. Y. (2020). Prevalence and impact of *Entamoeba histolytica* infection in active ulcerative colitis patients. *Archives of Gastroenterology & Hepatology*, 11(4), 001–007. <https://juniperpublishers.com/argh/pdf/ARGH.MS.ID.555899.pdf>

- Kantor, M., Abrantes, A., Estevez, A., Schiller, A., Torrent, J., Gascon, J., Hernandez, R., & Ochner, C. (2018). *Entamoeba histolytica: Updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 4601420. <https://doi.org/10.1155/2018/4601420>
- Lfaquir, F. Z., Zouaoui, I., Zimi, K., & Aoufi, S. (2025). Intestinal amoebiasis associated with inflammatory bowel diseases: An eight-year retrospective study at Ibn Sina University Hospital, Rabat, Morocco (2014–2022). *Cureus*, 17(6), e86866. <https://doi.org/10.7759/cureus.86866>
- Mayo Clinic. (2025, Ekim 9). *Ulcerative colitis - Symptoms and causes*. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/symptoms-causes/syc-20353326?p=1>
- MedlinePlus. (2025, Ekim 9). *Ulcerative colitis*. U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/ulcerativecolitis.html>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2020, Eylül). *Ulcerative colitis*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/ulcerative-colitis>
- Rocky Mountain Gastroenterology. (n.d.). *Ulcerative colitis treatment in Colorado*. Retrieved October 9, 2025, from <https://www.rockymountaingastro.com/services/ulcerative-colitis/>
- Sagar, V. S., Nauman, N., Jayakumar, G., & others. (2025). Unmasking amoebiasis: An unexpected cause of colitis

in a non-endemic region. *Cureus*, 17(6), e86877.
<https://doi.org/10.7759/cureus.86877>

Smith, J. D., Brown, L. M., & Lee, K. (1985). Title of article:
Subtitle if any. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*,
32(2), 61–68. <https://www.ccjm.org/content/32/2/61>

Soylu, M., Ekici, A., Aydemir, S., Yürektürk, Ş., & Akkaş, Ö.
(2024). A parasite that should not be neglected in
patients with ulcerative colitis: *Entamoeba histolytica*.
Türkiye Parazitoloji Dergisi, 48(4), 251–255.

Stanley, S. L., Jr. (2003). Amoebiasis. *The Lancet*, 361(9362),
1025–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12830-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12830-9)

Walfish, A. E., & Ching Companioni, R. A. (2023, Kasım).
Ulcerative colitis. *MSD Manual Professional Edition*.
<https://www.msdmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/inflammatory-bowel-disease-ibd/ulcerative-colitis>

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
DEĞERLENDİRMELERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com