

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ALANINDA
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Başak BEDİR



**Tıbbi Mikrobiyoloji Alanında
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Başak BEDİR

yaz
yayınları

2026

**Tıbbi Mikrobiyoloji Alanında Güncel
Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Başak BEDİR

© 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 978-625-5450-34-0

Ekim 2026 – 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

İÇİNDEKİLER

Antibiyotik Direnci ve Biyofilm İlişkili Enfeksiyonlarda Probiyotik/Postbiyotik Stratejiler: Süpernatantların Potansiyeli	1
<i>Özleyiş KONYALI, Fatma KAYNAK ONURDAĞ</i>	
Sağlık Hizmetleriyle İlişkili Enfeksiyonlarda Stetoskopun Yeri	31
<i>Sedef Zeliha ÖNER</i>	
Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı	44
<i>Özge ÖZTUNA ARAS, Sevil YILMAZ</i>	
BK Virüs.....	71
<i>Selçuk KAYA, Yeşim TOK</i>	
Ekinokokkozis: Taksonomi, Biyoloji, Epidemiyoloji, Patogenez ve Klinik Özellikler	94
<i>Sedat KAVAK</i>	
Candidozyma Auris (Candida Auris): Epidemiyoloji, Laboratuvar Tanısı ve Antifungal Direnç	127
<i>Demet TİMUR</i>	
Torque Teno Virüsü.....	147
<i>Yeşim TOK, Selçuk KAYA</i>	
DNA Dizileme Teknolojilerinin Evrimi: Sanger'den Yeni Nesil Teknolojilere.....	168
<i>Mehmet ATÇA, Ahmet ÇALIŞKAN</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 DİRENCİ VE BİYOFİLM İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLARDA PROBİYOTİK/POSTBİYOTİK STRATEJİLER: SÜPERNATANTLARIN POTANSİYELİ

Özleyiş KONYALI¹

Fatma KAYNAK ONURDAĞ²

1. GİRİŞ

Antibiyotik direnci (antimicrobial resistance, AMR), bakterilerin antibakteriyellere olan duyarlılıklarını yitirmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Gelişen direnç, enfeksiyonların tedavisi ve yönetimini zorlaştırarak; insan sağlığını tehdit eden küresel bir krize yol açmaktadır (1). Cerrahi girişimler, yoğun bakım klinik uygulamaları, onkolojik süreçler, organ nakli gibi müdahalelerde ciddi terapötik sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Biyofilm oluşturma özelliğine sahip olan patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi antibiyotik direnci bakımından daha zorlu ve karmaşıktır (2,3). Çünkü biyofilm içerisinde bulunan bakteriler planktonik formlarına göre antibiyotiklere karşı bin kat daha dirençli hale gelebilmektedir (4). Bunun sonucunda yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonların kontrol altına alınması güçleşmektedir (5). Halihazırda kullanımda olan antibiyotikler dirençli enfeksiyonların tedavisinde yetersiz kalmaktadır (6). Bu nedenle alternatif yöntemlere olan ilgi artmaktadır. Alternatif yaklaşımlar

¹ Arş. Gör., Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0009-5937-2953.

² Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8758-3864.

arasında antimikrobiyal peptidler, quorum sensing inhibitörleri (QSI), bakteriyofajlar, probiyotikler ve postbiyotikler bulunmaktadır (7,8).

2. ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE BİYOFİLM İLİŞKİSİ

Biyofilm, mikroorganizmaların bir araya gelerek yüzeylere tutunmasıyla oluşan ekstraselüler polimerik madde (EPS) içerisinde bulunan organize bir topluluktur (9). Bu sayede mikroorganizmalar antibiyotiklere ve konak immün yanıtına karşı dirençli hale gelmektedir (10). Biyofilmin oluşabildiği yüzeyler arasında özellikle tıbbi cihazlar, implantlar, yaralar yer almaktadır (11). Bundan dolayı biyofilmler kronik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (12). Biyofilm oluşum aşamaları temel olarak; adezyon, mikrokoloni oluşumu, olgunlaşma, biyofilmden ayrılma ve yayılma olarak sıralanmaktadır (13). EPS, antimikrobiyallerin biyofilmin içerisine nüfuz etmesini kısıtlamaktadır (14). Biyofilm içinde yeterli konsantrasyona ulaşamayan antimikrobiyal ajan mikroorganizmalara gerekli etkiyi gösterememektedir (15). Ayrıca biyofilmdaki mikroorganizmalardan düşük aktiviteye sahip olanları (persister hücreler) mevcut konsantrasyondaki antimikrobiyalı daha iyi tolere edebilmektedir. Çünkü antimikrobiyalin hedeflediği süreç bu mikroorganizmada minimum düzeyde gerçekleşmektedir (3,13). Bunun dışında quorum sensing (QS) adı verilen hücreler arası iletişim mekanizması sayesinde antibiyotik direnci ile ilişkili olan genlerin ekspresyonu artırılmaktadır. Ayrıca yatay gen transferi yapabilen mikroorganizmalar direnç genlerini biyofilm içinde yayarak antimikrobiyallere daha dirençli hale gelmektedir (16–18). Antibiyotik direnci klinikte özellikle biyofilm kaynaklı kateter ilişkili enfeksiyonlar, yara yeri enfeksiyonları, implant

kaynaklı enfeksiyonlar ve yoğun bakım kaynaklı enfeksiyonlarda problem oluşturmaktadır (19). Biyofilm ilişkili enfeksiyonlar açısından invaziv tıbbi cihazlar önem arz etmektedir. Bu cihazların yüzeyinde biyofilm oluşturabilen *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, koagülaz negatif stafiloklar tedaviye direnç göstermektedir (20). Bundan dolayı ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, protez kapak endokarditinde kullanılan klasik antibiyotik tedavisi başarılı sonuç vermemektedir (2,21).

3. PROBİYOTİK VE POSTBİYOTİK KAVRAMI

Probiyotikler yeterli miktarda alındığında insan sağlığına faydalı olan canlı mikroorganizmalardır (22). Bu canlılar arasında *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* türleri bulunmaktadır. Probiyotikler bulundukları ortamda patojen mikroorganizmalarla besin ve diğer parametreler için rekabet etmektedir. Bunu bazı antimikrobiyal bileşikler (organik asitler, bakteriyosinler) üreterek yapmaktadır (22,23). Antimikrobiyal bileşiklerin üretimi ve konak immün yanıtın düzenlenmesi işleviyle probiyotikler sadece planktonik formlara karşı değil aynı zamanda biyofilm oluşturan mikroorganizmalara karşı da etki göstermektedir. Tüm bu yararlarının yanında probiyotikler immün sistemi baskılanmış hastalarda canlı olma özelliğinden dolayı risk oluşturmaktadır (24,25). Bu noktada postbiyotik kavramı önem kazanmaktadır. Postbiyotikler probiyotik özellik taşıyan mikroorganizmaların metabolik ürünleridir. Canlı olmaması sebebiyle postbiyotikler stabilite, güvenli kullanım, öngörülebilir aktivite konusunda daha güvenilir bulunmaktadır (26,27). Biyofilm kaynaklı enfeksiyonlar göz önüne alındığında postbiyotiklerin hücresiz süpernatantlar (CFS) şeklinde antimikrobiyal ve antibiyofilm etkileri dikkat çekmektedir. Çalışmalarda bazı probiyotik

kaynaklı süpernatantların biyofilm oluşumunu inhibe edebildiği veya olgun biyofilm üzerine etki edebildiği, biyofilm ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltabildiği gösterilmiştir (28–30). Dolayısıyla probiyotik ve postbiyotik temelli yaklaşımlar antibiyotik direncinin yarattığı küresel krizi çözmede bir basamak olarak değerlendirilmektedir (22).

4. BAKTERİYEL SÜPERNATANTLARIN ANTİBİYOFİLM ETKİ MEKANİZMALARI

Probiyotik mikroorganizmalardan elde edilen süpernatantların antibiyofilm rolü güncel çalışma konularındandır. Süpernatant içeriği organik asitler, bakteriyosinler, peptidler, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi metabolik ürünlerden oluşmaktadır (31). Dolayısıyla bu süpernatant, planktonik formların büyümesini ve biyofilm oluşumunu engelleyebilmektedir (32). Bir çalışmada bazı *Lactobacillus* türlerinden elde edilen süpernatantların *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı biyofilm oluşumunu büyük oranda inhibe ederek antibiyofilm etki gösterdiği bulunmuştur (33). Mikrobiyal süpernatantların antibiyofilm aktivitesini sağlayan birçok mekanizma mevcuttur. Süpernatant içeriğindeki bileşenler antiaderens etki göstererek yüzeye tutunmayı ve kolonizasyonu engelleyebilmektedir. Böylece patojenlerin en temel virülans özelliği engellenmiş olmaktadır (34–36). Ek olarak bu bileşenler, patojenler arasındaki sinyal iletimini de bozabilmektedir. Bu etkiyi QS yollarını bozarak göstermektedir. Sinyal iletiminin kesilmesiyle birlikte biyofilm matrisinin üretimi de bozulmaktadır (37,38). Organik asitler ve bakteriyosinler patojenin plazma membranına direkt olarak etki ederek metabolik aktivitenin düşmesine ve hücrel stres oluşmasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak enerji metabolizmasında bozulma ve plazma geçirgenliğinde artma ile antibiyofilm etki

gözlenmektedir (39–41). Öte yandan biyofilm matrisini oluşturan bileşenleri hedefleyen enzimleri barındıran süpernatantlar da mevcuttur. Bu enzimlere sahip süpernatantlar ekzopolisakkarit matriksine direkt olarak etki ederek biyofilm yapısını destabilize edebilmektedir (42,43). Bazı süpernatantlar motilite ve efflux pompası gibi antibiyotik direncine katkıda bulunan virülans faktörlerini de hedef almaktadır (44). Shin ve ark. yaptığı çalışmada *Clostridium butyricum* süpernatantının *Acinetobacter baumannii* efflux pompa genlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (45). Bu mekanizma hücre içindeki antibiyotik konsantrasyonunun artması ve savunma mekanizmasının bozulmasıyla sonuçlanmaktadır (46). Motilitenin inhibisyonu ise flagellar gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile gerçekleşmektedir. Böylece patojenin yüzeye ulaşarak mikrokoloni oluşturma aşaması engellenmiş olmaktadır (47,48). Sonuç olarak süpernatantlar antibiyofilim etkiyi tek bir mekanizma üzerinden değil katmanlı bir müdahale şeklinde göstermektedir. Bu nedenle süpernatantlar *A. baumannii* gibi çok ilaca dirençli nozokomiyal enfeksiyon etkenlerine yönelik tedavide güçlü bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır (49).

5. FARKLI PROBİYOTİKLER VE SÜPERNATANTLARI

5.1. Akkermansia muciniphila

Akkermansia muciniphila bağırsak mikrobiyotasında mukus tabakasını parçalayabilen, obligat anaerobik, gram negatif bir bakteridir. Bağırsak epitelindeki müküsün degradasyonu ile kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat) ve çeşitli metabolitler üretmektedir. *A. muciniphila*'nın hücresiz süpernatantı, SCFA'lar ile birlikte postbiyotik özellik gösteren birçok bileşik içermektedir (50). Süpernatantın aktivitesi canlı bakteri varlığından bağımsızdır. Örneğin bir çalışmada *A. muciniphila*

süpernatantı yüksek glukoz diyeti uygulanan *Caenorhabditis elegans*'ta glukoz ve lipid metabolizması profilini iyileştirmiştir (51). Güncel çalışmalarda *A. muciniphila* süpernatantının antibiyofilm etkisinin de olduğu kanıtlanmıştır. *Enterococcus faecalis* üzerinde yapılan çalışmada bu süpernatantın planktonik büyümeyi anlamlı düzeyde baskıladığı ve biyofilm oluşumunu %50 üzerinde engellediği gösterilmiştir. Olgun biyofilm yapısını ise %40'a kadar parçalayabildiği ortaya konmuştur. *E. faecalis*'in antibiyotik direnç profili düşünüldüğünde bu sonuç *A. muciniphila* süpernatantının alternatif bir strateji olarak görülebileceğini göstermiştir (30). Süpernatantın antibiyofilm mekanizmasının, içeriğindeki bileşenlerin bakteri etkileşimlerini engellenmesi ya da hücre yüzey bağlantısını ortadan kaldırması şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmada SCFA'ların pH'ı düşürerek patojenler için ortam koşullarını elverişsiz hale getirdiği, bakteri yüzeyindeki hidrofobikliği düşürerek tutunmayı azalttığı, motiliteyi düşürdüğü ve tüm bu basamakların sonucunda antibiyofilm etki gösterdiği bulunmuştur (52). Sonuç olarak *A. muciniphila* süpernatantı antibiyotiğe dirençli etkenlerin ve biyofilm kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde direkt veya antibiyotiğe tamamlayıcı bir ajan olarak umut vadetmektedir (30).

5.2. Lactobacillus spp.

Laktik asit bakterilerinin en iyi tanımlanmış üyelerinden birisi *Lactobacillus spp.*'dir. Sporsuz, fakültatif anaerobik, Gram pozitif bir basildir (53,54). Karbonhidrat fermentasyonu sonucunda ürettiği laktik asit, gıda fermentasyonunda kullanılmasını ve mikrobiyotamızda mevcudiyetini sağlamaktadır. Özellikle gastrointestinal sistem, vajinal ve üriner sistem mikrobiyotasında yer almaktadır (55,56). Burada; konak savunması, patojen kolonizasyonunun engellenmesi, immün yanıtın regülasyonu görevlerini yerine getirmektedir (37,57). Son dönemde yalnızca canlı bakterinin değil, *Lactobacillus spp.*'den

elde edilen süpernatanttaki metabolitlerin de aktivite gösterdiği fark edilmiştir (58). Postbiyotik olarak ifade edilen bileşenler arasında organik asitler, SCFA'lar, bakteriyosinler, bazı peptidler, hücre çeperi bileşenleri bulunmaktadır. Bu postbiyotiklerin antimikrobiyal aktivite gösterdiği güncel çalışmalarda gösterilmiştir (59,60). Örneğin organik asitler pH'ı düşürerek patojen gelişimini engellerken, bakteriyosinler ise patojen üzerinde seçici inhibitör etki göstermektedir. Ek olarak postbiyotiklerin canlı hücre içermemesi stabilite ve kullanım güvenliği bakımından klinik olarak üstünlük sağlamaktadır (61,62). Antibiyofilm etki *Lactobacillus spp.* süpernatantının öne çıkan özelliklerindendir. Çalışmalarda, *Lactobacillus spp.* hücresiz süpernatantının bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde biyofilm gelişimini anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir. Bunun arkasındaki mekanizmanın yüzey adezyonunun engellenmesi, EPS üretiminin inhibisyonu, QS mekanizmasının bozulması olduğu tahmin edilmektedir. Ek olarak bazı metabolitlerin biyofilm oluşumunu engelleme haricinde olgun biyofilm üzerine de etkili olabildiği saptanmıştır (35,63,64). Sonuç olarak yüksek antibiyotik direncine sahip biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda *Lactobacillus spp.* süpernatantı antibiyofilm ajanı olarak öne çıkan alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (65).

5.3. Bifidobacterium spp.

Bifidobacterium cinsi, insan gastrointestinal sisteminde bulunan zorunlu anaerob, dallanmış gram pozitif basıldır. Bifid shunt fermentasyon yolunu kullanarak karbonhidrat metabolizması sonucu asetat ve laktat gibi metabolitler üretmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengeyi bu metabolitler yoluyla sağlamaktadır (66,67). Ayrıca patojenler ile besin ve bağlanma bölgeleri için rekabet ederek immün yanıtın regülasyonunu sağlamaktadır (68). Probiyotik olarak; *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve* gibi birçok *Bifidobacterium* türü klinik

çalışmalarda incelenmektedir (69–71). Metabolik aktiviteleri sonucu oluşturdıkları postbiyotikler arasında SCFA’lar, ekzopolisakkaritler, organik asitler, hücre çeperi bileşenleri, peptid şeklindeki antibakteriyeller mevcuttur. Bu bileşikler hücresiz süpernatant içerisinde bulunarak hedef doku ya da patojenlerle direkt olarak etkileşime girebilmektedir (72,73). *Bifidobacterium* kaynaklı süpernatantların son yıllardaki çalışmalarda antibakteriyel etkiyle birlikte anti-inflamatuvar ve bariyer güçlendirici etkiye de sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu süpernatantların antibiyofilm potansiyeli ise nozokomiyal enfeksiyon etkenleri bakımından oldukça dikkat çekmektedir (74). Güçlü biyofilm oluşturma özelliğine sahip olan *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*’te *Bifidobacterium* hücresiz süpernatantı kullanıldığında biyofilm oluşumunun anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (67,69). Etki mekanizmasının patojenlerin yüzey adezyonunun baskılanması, matriks bileşenlerinin üretiminin engellenmesi, QS mekanizmalarının bozulması ile alakalı olduğu tahmin edilmektedir (67). Ek olarak çalışmalarda süpernatantın biyofilm ilişkili virülans genlerinin ekspresyonunu azalttığı da kanıtlanmıştır (67,70). Süpernatant içeriğindeki peptid şeklindeki bileşikler ve ekzopolisakkaritlerin ise biyofilm yapısını bozarak patojenlerin devamlılığını engellediği öne sürülmektedir (67). Sonuç olarak *Bifidobacterium* kaynaklı süpernatantlar antibiyotik tedavisine alternatif ya da tamamlayıcı bir yol olarak umut vadeden ajanlar olarak öne çıkmaktadır (69).

6. POSTBİYOTİK–ANTİBİYOTİK SİNERJİSİ: DOZ AZALTIMI VE DİRENÇ GELİŞİMİNİN BASKILANMASI

Gelişen antibiyotik direnci ve biyofilm ilişkili enfeksiyonlar halihazırda kullanımda olan tedavi stratejilerinin etkisini önemli ölçüde düşürmektedir. Bundan dolayı yeni

alternatif yaklaşım arayışı sürmektedir. Probiyotiklerden elde edilen hücresiz süpernatantlar ile konvansiyonel antibiyotiklerin beraber kullanılması üzerine yapılan çalışmalar bu yöntemin antimikrobiyal etkinliği artırabileceğini ortaya koymuştur (75). Örneğin *Lactobacillus plantarum* hücresiz süpernatantı ile gentamisin kombine edilmesi sonucu idrar yolu enfeksiyonu izolatı üropatojen *Escherichia coli* kaynaklı biyofilme karşı sinerjistik etki yakalanmıştır. Checkerboard çalışmasında fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FICI) 0,37 olarak bulunmuştur. Bu sonuç antibiyotik ve süpernatantın kombine kullanımının tek başına antibiyotiğin kullanımından daha yüksek antibakteriyel etki sağladığını göstermektedir. Elde edilen bu sinerjistik etki sayesinde antibiyotik dozu düşürülebilir ve toksik etki önlenir (76). Başka bir çalışmada postbiyotik ile antibiyotik kombinasyonunun antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. *Lactocaseibacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium* ve *Streptococcus thermophilus* tan elde edilen postbiyotik bileşenlerin linezolid ve amikasin gibi antibiyotikler ile kombinasyonu sonucu nozokomiyal etkenlerde sinerjik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu kombinasyonlar kullanılarak antibiyotik direncine sahip *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* izolatlarında antibakteriyel etkinlik artırılmıştır. Bu olayda etkin rol oynayan mekanizmaların; mikroorganizmanın membran permeabilitesinin düzenlenmesi, biyofilm yapısının bozulması, mikroorganizmalar arası sinyalizasyonun bozulması olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak postbiyotik ile antibiyotik kombinasyonunun antibiyotik direnç gelişimini sınırlayabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır (77). Ek olarak bu yolla antibiyotiğin dozu azaltılabilmektedir. Çünkü sinerjik etki varlığında antibiyotik konsantrasyonu daha düşük düzeyde olmasına rağmen patojeni inhibe edebilmektedir. Bu yaklaşımın uygulanabilir olması moleküler mekanizmaların araştırılarak *in vivo* çalışmalar

ile desteklenmesini gerektirmektedir. Bu sayede farklı terapötik kombinasyonlar mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığını yeniden kazanmasını sağlayabilir (75,77).

7. KLİNİK VE SAĞLIK HİZMETLERİNDE POTANSİYEL UYGULAMALAR

Biyofilm kaynaklı enfeksiyonların klinik olarak yönetimi antibiyotik direncinin artması ile birlikte önemli bir sorun haline gelmiştir. İmplant, kateter, yara, diş yüzeyi gibi alanlar biyofilm oluşumu için uygun koşulları sağlamaktadır. Bu noktada probiyotik kaynaklı süpernatantların klinikte kullanım potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar bu ürünlerin antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitelerinin yeni strateji olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (78). Yoğun bakım üniteleri gibi kritik klinik ortamlarda dirençli enfeksiyonların yönetiminde mikrobiyom bazlı yaklaşımlar dikkat çekmektedir. Yoğun bakım hastalarındaki antibiyotik kullanımı değişen mikrobiyota, mikroorganizmaların kolonizasyonu ve dirençli enfeksiyon gelişmesi olasılığını artırmaktadır. Bundan dolayı bu süpernatantların bağışık yanıtı düzenleyerek biyofilm oluşumunu inhibe etmesinin enfeksiyon kontrolü bakımından yardım sağlayacağı düşünülmektedir (30,79). Yara bakım ürünlerinde postbiyotiklerin yer almasının kronik yara iyileşmesi için fayda sağlayacağı savunulmaktadır. Postbiyotik içeren bazı topikal formülasyonların antibakteriyel aktivite yanında keratinosit migrasyonu ile doku rejenerasyonuna da katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu etki yara iyileşmesini hızlandırırken bakteri kolonizasyonunu ve biyofilm oluşumunu azaltabilir. Tüm bunlar postbiyotiklerin klinikte yara bakım ürünlerinin etkinliğini artırmak için potansiyel teşkil ettiğini göstermektedir (80,81). Medikal cihazlarda kullanılan kaplamalar da biyofilm gelişimi için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Bu yüzeyde biyofilm

oluşumu, antibiyotiğin penetrasyonunun engellenmesi ve enfeksiyonun kronikleşmesiyle sonuçlanabilmektedir. Güncel yaklaşımlar probiyotik ya da postbiyotik fraksiyonların biyofilm engelleyici kaplamalar şeklinde kullanılmasını desteklemektedir. Bu şekilde patojenlerin adezyonu ve koloni oluşturmaları önlenilebilir. Özellikle implant ve kateter gibi cihazlarda biyofilm ilişkili enfeksiyonların engellenmesinde bu yaklaşım umut vaat etmektedir (36,78). Ağız ve diş sağlığında *Streptococcus mutans* gibi patojenlerin oluşturduğu biyofilmin kontrolünde de probiyotik ve postbiyotik kullanımı öne çıkmaktadır. Araştırmalarda probiyotik ve postbiyotiklerin oral mikrobiyota dengesini sağladığı, patojenlerin adezyonunu düşürdüğü, plakta oluşan biyofilme etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu etkiler probiyotik ve postbiyotiklerin ağız hijyen ürünleri ve pastiller gibi ürünlerde sıklıkla tercih edilmesini sağlamaktadır (82,83). Probiyotik kaynaklı süpernatantların klinik uygulamalarda kullanımı sınırlı sayıda klinik çalışmayla desteklenmiştir. Fakat *in vitro* ve *in vivo* kanıtlar bu uygulamanın antimikrobiyal ve antibiyofilm özelliğinin yanında immün yanıtın düzenlenmesinde ve doku rejenerasyonunda çok yönlü bir terapötik yöntem olabileceğini ortaya koymaktadır. Yapılacak daha fazla randomize klinik çalışma ve farmakokinetik analizin bu ajanların sağlık alanında rutinde kullanımını sağlayabileceği düşünülmektedir (80,84).

8. SINIRLILIKLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Probiyotik ve postbiyotikler üzerine olan çalışmalar son yıllarda hız kazanmasına rağmen bu araştırmaların çoğu ön klinik (*in vitro* veya hayvan modelleri) veya küçük ölçekli insan deneyi seviyesindedir. Araştırmalar postbiyotiklerin antibiyotik direncine karşı güçlü bir ajan olduğunu desteklese de bu

stratejinin uygulanabilirliğini ve terapötik protokollerini ortaya koyacak klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. Postbiyotiklerin etkileri hakkında mevcut araştırmalar tahminde bulunsa da elde edilen sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır (85,86). Ek olarak farklı postbiyotiklerin hazırlanması, dozlandırılması, kullanımı üzerine yapılan çalışmalar arasında heterojenlik bulunmaktadır. Bundan kaynaklı olarak sonuçların karşılaştırılabilmesi veya meta analizinin yapılması mümkün olmamaktadır. Örneğin süpernatant hazırlama yöntemleri, kullanılan suşlar, metabolik paternler bu değişkenler arasında yer almaktadır. Tüm bunlar postbiyotik konusunda standardize edilmiş yöntemlerin eksikliğini göstermektedir (87,88). Pilot randomize kontrollü bir çalışmada antibiyotik tedavisi sırasında postbiyotik kullanımının etkisi araştırılmıştır. Bunun sonucunda postbiyotik takviyesi ile antibiyotik kullanımının mikrobiyom çeşitliliğini artırdığı gösterilmiştir (89). Fakat daha kapsamlı bir sonuç için bu çalışmanın daha büyük örneklemli klinik deneylerle desteklenmesi gerekmektedir. Bu sayede postbiyotikler konusunda etkinlik ve güvenlik profili açısından yeterli kanıt elde edilebilecektir. Postbiyotikler güvenilir olarak kabul görse de uzun süreli kullanımının yüksek riskli popülasyonlarda (bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler) göstereceği etki konusunda boşluk bulunmaktadır. Bunun nedeni farmakodinamik ve farmakokinetik verilerin yetersiz olmasıdır. Postbiyotik bileşenlerin optimum dozlarının tespit edilmesi bileşenin etki mekanizmasına ve hedeflenen mikroorganizmaya göre farklılık gösterebileceği için standart dozlama rehberlerinin oluşturulması gerekmektedir (60,88). Söz konusu sınırlamalar postbiyotik konusundaki gelecekteki araştırma yönelimini işaret etmektedir. Postbiyotiklerin antibiyotiklerle sinerjistik etkisi, antibiyofil aktivitesi, bağışıklık sistemini düzenleme işlevi üzerine yapılacak moleküler düzeydeki çalışmalar önemli veriler sağlayacaktır. Ek olarak postbiyotik bileşenlerin fizyolojik olarak etkisini ortaya çıkarmak için farmakolojik ve metabolik çalışmaların da

yapılması gerekmektedir. Düzenleyici standartlar ile kalite kontrol süreçlerinin tanımlanması postbiyotik ürünlerin üretim sürecinde ve yapılacak klinik testlerde uyumlu değerler göstermesini sağlayacaktır. Bu stratejiler postbiyotik ürünlerin terapötik ve önleyici sağlık uygulamalarında çok yönlü ve güvenilir şekilde kullanımını mümkün kılacaktır (87,90).

9. SONUÇ

Küresel ölçekte giderek artan antibiyotik direnci, biyofilm kaynaklı enfeksiyonların konvansiyonel tedavilere cevap vermemesi, alternatif ve tamamlayıcı antimikrobiyal yaklaşımların oluşturulmasını gerektirmektedir. Bu kapsamda direnci aşmak için probiyotik ve postbiyotik stratejiler dikkat çekicidir (8). Bu derlemede işlenen veriler sonucunda özellikle *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* gibi klasik probiyotiklerin dışında yeni nesil probiyotik olan *Akkermansia muciniphila* kaynaklı süpernatantların patojenlerin kompleks biyofilm yapısına karşı çok yönlü etki mekanizması olduğu görülmektedir. Süpernatantların içeriğindeki organik asitler, bakteriyosinler, biyoaktif moleküller (hidrojen peroksit vs.) patojenlerin üremesini engellemekle birlikte biyofilm matrisinin stabilitesinde etkin rol oynayan ekzopolisakkarit yapısını zayıflatmaktadır (91,92). Probiyotiklerin canlı olmalarından dolayı postbiyotik yaklaşımların bazı avantajları vardır. Daha yüksek stabilite, dozaj kolaylığı, bağıışıklığı baskılanmış hastalarda canlı bakteri kullanımına bağlı risklerin ortadan kaldırılması bu stratejinin klinik uygulamalar için avantajları arasındadır (88). Özellikle *Akkermansia muciniphila* üzerinde yapılan çalışmalar bu bakterinin mukozayla yakın ilişkisi sayesinde postbiyotiklerinin adezyonu engellediğini ve konakçı immün sistemini enfeksiyona karşı dirençli hale getirdiğini ortaya koymaktadır. Süpernatantların bakteriyel iletişim sinyallerini

(quorum sensing) bozucu etkisi patojenlerin organizasyon ağını engelleyerek biyofilm oluşumunu başlangıç safhasında durdurabilmektedir (93). Çalışmalar probiyotik kaynaklı bu süpernatantların konvansiyonel antibiyotiklerle sinerjik olarak etki gösterdiğini ve dirençli suşların (multidrug-resistant) yeniden antibiyotik duyarlılığı kazandığını göstermektedir. Fakat bu çalışmalardan yola çıkarak klinik bir tedavi protokolü oluşturulması için süpernatantların içerisindeki her bileşenin spesifik etki mekanizmasının açığa çıkarılması gerekmektedir. Ayrıca bu bileşenlerin aktivitesini koruyacak farmasötik taşıyıcı sistemin geliştirilerek hedef dokuya uygun şekilde ulaşımının sağlanması gerekmektedir (8,77). Sonuç olarak *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Akkermansia* kaynaklı postbiyotik yaklaşımlar, enfeksiyon kontrolünde yalnızca alternatif değil, aynı zamanda biyofilm bariyerini aşabilen sürdürülebilir bir çıkış yolu sağlamaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların bu biyoaktif bileşenlerin farmasötik standardizasyonu ile geniş ölçekli klinik araştırmalara odaklanması küresel sağlık krizine yol açan antibiyotik direnciyle mücadelede önemli bir adım olacaktır (8,30).

KAYNAKÇA

- 1) Çayar, S., & Ocaktan, M. E. (2025). Antimikrobiyal Direnç Tehdidi: Önlenmesi, Kontrolü ve Yönetimi. *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 35(2), 15-25.
- 2) Assefa, M., & Amare, A. (2022). Biofilm-associated multi-drug resistance in hospital-acquired infections: A review. *Infection and Drug Resistance*, 15, 5061–5068. doi:10.2147/IDR.S379502
- 3) Liu, H. Y., Prentice, E. L., & Webber, M. A. (2024). Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. *Npj Antimicrobials and Resistance*, 2(1). doi:10.1038/s44259-024-00046-3
- 4) Almatroudi, A. (2025). Biofilm resilience: Molecular mechanisms driving antibiotic resistance in clinical contexts. *Biology*, 14(2). doi:10.3390/biology14020165
- 5) Ezzariga, N., Zouhari, O., Rhars, A., Lemkhente, Z., & Aghrouh, M. (2025). Biofilm and antibiotic resistance study of bacteria involved in nosocomial infections. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.78673
- 6) Muteeb, G., Rehman, M. T., Shahwan, M., & Aatif, M. (2023). Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals*, 16(11). doi:10.3390/ph16111615
- 7) Alum, E. U., Gulumbe, B. H., Izah, S. C., Uti, D. E., Aja, P. M., Igwenyi, I. O., & Offor, C. E. (2025). Natural product-based inhibitors of quorum sensing: A novel approach to combat antibiotic resistance. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 43. doi:10.1016/j.bbrep.2025.102111
- 8) Aghamohammad, S., Sakaki, F., Haghighatshenas, Z., Khiavi, E. H. A. G., Badmasti, F., & Rohani, M. (2025). Novel antimicrobial strategy: Native postbiotics synergize with

- antibiotics to overcome resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Microbiology*, 25(1). doi:10.1186/s12866-025-04474-7
- 9) Sharma, S., Mohler, J., Mahajan, S. D., Schwartz, S. A., Bruggemann, L., & Aalinkeel, R. (2023). Microbial biofilm: A review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms*, 11(6). doi:10.3390/microorganisms11061614
- 10) Gondil, V. S., & Subhadra, B. (2023). Biofilms and their role on diseases. *BMC Microbiology*, 23(1). doi:10.1186/s12866-023-02954-2
- 11) Li, P., Yin, R., Cheng, J., & Lin, J. (2023). Bacterial biofilm formation on biomaterials and approaches to its treatment and prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14). doi:10.3390/ijms241411680
- 12) Zafer, M. M., Mohamed, G. A., Ibrahim, S. R. M., Ghosh, S., Bornman, C., & Elfaky, M. A. (2024). Biofilm-mediated infections by multidrug-resistant microbes: A comprehensive exploration and forward perspectives. *Archives of Microbiology*, 206(3). doi:10.1007/s00203-023-03826-z
- 13) Olaimat, A. N., Ababneh, A. M., Al-Holy, M., Al-Nabulsi, A., Osaili, T., Abughoush, M., Ayyash, M., & Holley, R. A. (2024). A review of bacterial biofilm components and formation, detection methods, and their prevention and control on food contact surfaces. *Microbiology Research*, 15(4), 1973–1992. doi:10.3390/microbiolres15040132
- 14) Ugwu, C. N., Ezeibe, E. N., Emencheta, S. C., Nwagwu, C. S., Ogbonna, K. O., Ejiofor, C. V., Onugwu, A. L., Berebon, D. P., & Attama, A. A. (2025). Biofilms:

- Structure, resistance mechanism, emerging control strategies, and applications. *RSC Pharmaceuticals*, 2(6), 1376–1407. doi:10.1039/d5pm00094g
- 15) Madduri, A., Vanommeslaeghe, L., & Coenye, T. (2025). Is increased biofilm formation associated with decreased antimicrobial susceptibility? A systematic literature review. *Microorganisms*, 13(10). doi:10.3390/microorganisms13102292
- 16) Cui, S., & Kim, E. (2024). Quorum sensing and antibiotic resistance in polymicrobial infections. *Communicative and Integrative Biology*, 17(1). doi:10.1080/19420889.2024.2415598
- 17) Qiu, X., Wang, B., Ren, S., Liu, X., & Wang, Y. (2024). Regulation of quorum sensing for the manipulation of conjugative transfer of antibiotic resistance genes in wastewater treatment system. *Water Research*, 253. doi:10.1016/j.watres.2024.121222
- 18) Chu, X., & Yang, Q. (2024). Regulatory mechanisms and physiological impacts of quorum sensing in gram-negative bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 17, 5395–5410. doi:10.2147/IDR.S485388
- 19) Anik, T. A., Uzzaman, R., Rahman, K. T., Hossain, A., Islam, F., Tasnim, M. N., Begum, S. A., Akhter, H., & Begum, A. (2025). Comparative analysis of biofilm formation and antibiotic resistance in five ESKAPE pathogen species from a tertiary hospital in Bangladesh. *Antibiotics*, 14(8). doi:10.3390/antibiotics14080842
- 20) Mishra, A., Aggarwal, A., & Khan, F. (2024). Medical device-associated infections caused by biofilm-forming microbial pathogens and controlling strategies. *Antibiotics*, 13(7). doi:10.3390/antibiotics13070623

- 21) Bouhrour, N., Nibbering, P. H., & Bendali, F. (2024). Medical device-associated biofilm infections and multidrug-resistant pathogens. *Pathogens*, 13(5). doi:10.3390/pathogens13050393
- 22) Ali, M. S., Lee, E. B., Hsu, W. H., Suk, K., Sayem, S. A. J., Ullah, H. M. A., Lee, S. J., & Park, S. C. (2023). Probiotics and postbiotics as an alternative to antibiotics: An emphasis on pigs. *Pathogens*, 12(7). doi:10.3390/pathogens12070874
- 23) Jalalifar, S., Mirzaei, R., Motallebirad, T., Razavi, S., & Talebi, M. (2022). The emerging role of probiotics and their derivatives against biofilm-producing MRSA: A scoping review. *Genetics Research*, 2022. doi:10.1155/2022/4959487
- 24) Bulut, S. D., Döndaş, H. A., Celebioglu, H. U., Sansano, J. M., & Döndaş, N. Y. (2025). Recent insights about probiotics related pharmabiotics in pharmacology: Prevention and management of diseases. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 17(4), 2262–2292. doi:10.1007/s12602-025-10613-3
- 25) Katkowska, M., Garbacz, K., & Kusiak, A. (2021). Probiotics: Should all patients take them? *Microorganisms*, 9(12). doi:10.3390/microorganisms9122620
- 26) Öztürk, B., Sulak, G., Eker, S., & Yücel Şengün, İ. (2024). Paraprobiyotikler ve postbiyotikler: Gıda ve farmakoloji uygulamaları. *Gıda*, 49(4), 641–655. doi:10.15237/gida.gd24054
- 27) Chen, X., Yuan, C., He, J., Li, W., & Liao, C. (2025). Current research status and trends in the bioactivity of postbiotics.

Frontiers in Food Science and Technology, 5.
doi:10.3389/frfst.2025.1692683

- 28) Laal-Kargar, N., Dolatabadi, S., Mohtashami, M., & Behboodian, B. (2026). Antibacterial and antibiofilm effects of synbiotics against multidrug-resistant bacteria: *Acinetobacter baumannii* and *Enterococcus faecalis*. *International Microbiology*. doi:10.1007/s10123-025-00774-0
- 29) Ozma, M. A., Hosseini, H. M., Ataee, M. H., & Mirhosseini, S. A. (2024). Evaluating the antibacterial, antibiofilm, and anti-toxigenic effects of postbiotics from lactic acid bacteria on *Clostridium difficile*. *Iranian Journal of Microbiology*, 16(4).
- 30) Başaran, S. N. (2025). Postbiotic activity of *Akkermansia muciniphila* supernatant against antibiotic-resistant *Enterococcus faecalis*. *International Microbiology*, 28(8), 2821–2828. doi:10.1007/s10123-025-00733-9
- 31) Şahin, E. M., & Kahraman, B. B. (2026). Postbiotics and Their Antimicrobial Activity: A mini-review. *Research Journal of Biomedical and Biotechnology*, (2026-1).
- 32) Ilieva, L., Baev, V., Marhova, M., Yahubyan, G., Apostolova, E., Gozmanova, M., Gochev, V., Paunova-Krasteva, T., Damyanova, T., Kostadinova, S., Gocheva, M., & Iliev, I. (2026). Potential of fermented food-derived *Lactiplantibacillus* cell-free supernatants to control *Staphylococcus aureus* growth and biofilm development. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2), 760. doi:10.3390/ijms27020760
- 33) Drumond, M. M., Tapia-Costa, A. P., Neumann, E., Nunes, Á. C., Barbosa, J. W., Kassuha, D. E., & Mancha-Agresti, P. (2023). Cell-free supernatant of probiotic bacteria

- exerted antibiofilm and antibacterial activities against *Pseudomonas aeruginosa*: A novel biotic therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 14. doi:10.3389/fphar.2023.1152588
- 34) Kim, Y. J., Yu, H. H., Song, Y. J., Park, Y. J., Lee, N. K., & Paik, H. D. (2021). Anti-biofilm effect of the cell-free supernatant of probiotic *Saccharomyces cerevisiae* against *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 121. doi:10.1016/j.foodcont.2020.107667
- 35) Nowak-Lange, M., Niedziałkowska, K., Tończyk, A., Parolin, C., Vitali, B., & Lisowska, K. (2025). Antibacterial and antibiofilm properties of postbiotics derived from *Lactiplantibacillus pentosus* B1. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17). doi:10.3390/ijms26178169
- 36) Che, J., Shi, J., Fang, C., Zeng, X., Wu, Z., Du, Q., Tu, M., & Pan, D. (2024). Elimination of pathogen biofilms via postbiotics from lactic acid bacteria: A promising method in food and biomedicine. *Microorganisms*, 12(4). doi:10.3390/microorganisms12040704
- 37) Vinayamohan, P., Joseph, D., Viju, L. S., Baskaran, S. A., & Venkitanarayanan, K. (2024). Efficacy of probiotics in reducing pathogenic potential of infectious agents. *Fermentation*, 10(12). doi:10.3390/fermentation10120599
- 38) Salman, M. K., Abuqwider, J., & Mauriello, G. (2023). Anti-quorum sensing activity of probiotics: The mechanism and role in food and gut health. *Microorganisms*, 11(3). doi:10.3390/microorganisms11030793
- 39) Pérez-Ramos, A., Madi-Moussa, D., Coucheney, F., & Drider, D. (2021). Current knowledge of the mode of

action and immunity mechanisms of lab-bacteriocins.
Microorganisms, 9(10).
doi:10.3390/microorganisms9102107

- 40) Yoon, J. H., Oh, M. S., & Lee, S. Y. (2024). Effectiveness of organic acids for inactivating pathogenic bacteria inoculated in laboratory media and foods: An updated minireview. *Food Science and Biotechnology*, 33(12), 2715–2728. doi:10.1007/s10068-024-01618-9
- 41) Obafemi, Y. D., Obiukwu, A. C., & Oranusi, S. U. (2025). Revisiting the application, current trends, and prospect of bacteriocins in food preservation. *Discover Food*, 5(1). doi:10.1007/s44187-025-00472-w
- 42) Al-Madboly, L. A., Aboulmagd, A., El-Salam, M. A., Kushkevych, I., & El-Morsi, R. M. (2024). Microbial enzymes as powerful natural anti-biofilm candidates. *Microbial Cell Factories*, 23(1). doi:10.1186/s12934-024-02610-y
- 43) Kim, J. S., Lim, M. C., Kim, S. M., & Lee, J. Y. (2023). Extracellular matrix-degrading enzymes as a biofilm control strategy for food-related microorganisms. *Food Science and Biotechnology*, 32(12), 1745–1761. doi:10.1007/s10068-023-01373-3
- 44) Vahedi-Shahandashti, R., Kasra-Kermanshahi, R., Shokouhfard, M., Ghadam, P., Feizabadi, M. M., & Teimourian, S. (2017). Antagonistic activities of some probiotic lactobacilli culture supernatant on *Serratia marcescens* swarming motility and antibiotic resistance. *Iranian Journal of Microbiology*, 9(6), 348.
- 45) Shin, D. S., & Eom, Y. B. (2020). Antimicrobial and antibiofilm activities of *Clostridium butyricum* supernatant against *Acinetobacter baumannii*. *Archives of*

Microbiology, 202(5), 1059–1068. doi:10.1007/s00203-020-01823-0

- 46) Devi, B. T., Aditya, V., Kini, S., Kumar, B. K., & Deekshit, V. K. (2025). Synergistic effects of antibiotics and efflux pump inhibitors on multidrug-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Applied Microbiology*, 136(7). doi:10.1093/jambio/lxaf169
- 47) Guttenplan, S. B., & Kearns, D. B. (2013). Regulation of flagellar motility during biofilm formation. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(6), 849–871. doi:10.1111/1574-6976.12018
- 48) Lee, J. E., Lee, N. K., & Paik, H. D. (2021). Antimicrobial and anti-biofilm effects of probiotic *Lactobacillus plantarum* KU200656 isolated from kimchi. *Food Science and Biotechnology*, 30(1), 97–106. doi:10.1007/s10068-020-00837-0
- 49) Yahya, M. F. Z. R., Aazmi, M. S., & Ismail, M. F. (2025). Antibiofilm potential of lactic acid bacteria: Mechanism of cell-free supernatant, metabolite insights, and prospects for edible coating applications in food quality control. *Food Materials Research*, 5. doi:10.48130/fmr-0025-0004
- 50) Xu, H., Bian, X., Wang, H., Huang, L., & Chen, X. (2024). *Akkermansia muciniphila* postbiotic administration mitigates choline-induced plasma trimethylamine-N-oxide production in mice. *Applied Biological Chemistry*, 67(1). doi:10.1186/s13765-024-00905-7
- 51) Wu, Z. Q., Chen, X. M., Ma, H. Q., Li, K., Wang, Y. L., & Li, Z. J. (2023). *Akkermansia muciniphila* cell-free supernatant improves glucose and lipid metabolisms in

- Caenorhabditis elegans*. *Nutrients*, 15(7). doi:10.3390/nu15071725
- 52) Liu, J., Zhu, W., Liu, H., Ren, X., Qin, N., & Xia, X. (2024). Anti-biofilm and anti-virulence potential of cell free supernatant of *Akkermansia muciniphila* against *Salmonella*. *Food Science and Human Wellness*, 13(5), 2677–2689. doi:10.26599/FSHW.2022.9250215
- 53) Akpogheli, P. O., Edo, G. I., Ali, A. B. M., Yousif, E., Zainulabdeen, K., Owheruo, J. O., Isoje, E. F., Igbuku, U. A., Essaghah, A. E. A., Makia, R. S., Ahmed, D. S., Umar, H., & Alamiery, A. A. (2025). Lactic acid bacteria: Nature, characterization, mode of action, products and applications. *Process Biochemistry*, 152, 1–28. doi:10.1016/j.procbio.2025.02.010
- 54) Shah, A. B., Baiseitova, A., Zahoor, M., Ahmad, I., Ikram, M., Bakhsh, A., Shah, M. A., Ali, I., Idress, M., Ullah, R., Nasr, F. A., & Al-Zharani, M. (2024). Probiotic significance of *Lactobacillus* strains: A comprehensive review on health impacts, research gaps, and future prospects. *Gut Microbes*, 16(1). doi:10.1080/19490976.2024.2431643
- 55) Yang, H., Hao, L., Jin, Y., Huang, J., Zhou, R., & Wu, C. (2024). Functional roles and engineering strategies to improve the industrial functionalities of lactic acid bacteria during food fermentation. *Biotechnology Advances*, 74, 108397.
- 56) Liu, P., Lu, Y., Li, R., & Chen, X. (2023). Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. doi:10.3389/fcimb.2023.1153894

- 57) Ji, H. F., Li, M., Han, X., Fan, Y. T., Yang, J. J., Long, Y., Yu, J., & Ji, H. Y. (2025). Lactobacilli-mediated regulation of the microbial–immune axis: A review of key mechanisms, influencing factors, and application prospects. *Foods*, 14(10). doi:10.3390/foods14101763
- 58) Hussein, A. O., Khalil, K., Zaini, N. A. M., Atya, A. K. Al, & Aqma, W. S. (2025). Antimicrobial activity of *Lactobacillus* spp. isolated from fermented foods and their inhibitory effect against foodborne pathogens. *PeerJ*, 13(1). doi:10.7717/peerj.18541
- 59) Erdinc, A. N., & Cufaoglu, G. (2025). Postbiotics as natural antimicrobials: a novel biocontrol strategy for food safety. *Frontiers in Bacteriology*, 4, 1712139.
- 60) Eraghieh Farahani, H., Pourhajibagher, M., Asgharzadeh, S., & Bahador, A. (2025). Postbiotics: Novel modulators of gut health, metabolism, and their mechanisms of action. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. doi:10.1007/s12602-025-10832-8
- 61) Moghadam, S. K., Homayouni-Rad, A., Shokouhian, S. M. J., Kazemi, S., Allahmadadi, S., Khaleghi, M., & Homayouni-Rad, H. (2026). Postbiotics in food, feed, and culture media: Mechanisms and applications of microbial metabolites in sustainable systems. *Food Production, Processing and Nutrition*, 8(1). doi:10.1186/s43014-025-00356-7
- 62) Jahedi, S., & Pashangeh, S. (2025). Bioactivities of postbiotics in food applications: A review. *Iranian Journal of Microbiology*, 17(3), 348–357. doi:10.18502/ijm.v17i3.18816
- 63) Xi, D., Dong, X., Hao, G., Hu, Q., Shami, A., Al-Asmari, F., Ma, S., Ren, R., & Tan, Y. (2025). Potent antibacterial and

- antibiofilm effects of *Lactobacillus plantarum* X cell-free supernatant against foodborne pathogens and its application in aquatic product preservation. *Food Bioscience*, 71. doi:10.1016/j.fbio.2025.107349
- 64) Kostoglou, D., Vlachopoulou, A., Vafeiadis, G., & Giaouris, E. (2026). Sustainable biofilm control using lactic acid bacteria to disrupt quorum sensing in foodborne pathogens. *Sustainable Food Technology*. doi:10.1039/d5fb00384a
- 65) Saidi, N., Saderi, H., Owlia, P., & Soleimani, M. (2023). Anti-biofilm potential of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* cell-free supernatant extracts against *Staphylococcus aureus*. *Advanced Biomedical Research*, 12(1), 50. doi:10.4103/abr.abr_156_21
- 66) Wang, K. C., Yde, C. C., Anglenius, H., Salli, K., Morovic, W., Poore, M., Gerdes, S., Meier, S., Jensen, H. M., & Jensen, P. R. (2025). Synergistic effect of formate and cell-free supernatant fermented by two probiotics, *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* HN019 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* HN001, against *Shigella flexneri* growth. *ACS Infectious Diseases*, 11(6), 1424–1436. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00796
- 67) Ramezani, U., Amini, K., Jafari, P., & Tafvizi, F. (2025). Inhibitory effects of cell-free supernatant of *Bifidobacterium bifidum* on biofilm formation and virulence gene expression in Group B *Streptococcus* clinical isolates. *Letters in Applied Microbiology*, 78(12). doi:10.1093/lambio/ovaf133
- 68) Gavzy, S. J., Kensiski, A., Lee, Z. L., Mongodin, E. F., Ma, B., & Bromberg, J. S. (2023). *Bifidobacterium* mechanisms of immune modulation and tolerance. *Gut Microbes*, 15(2). doi:10.1080/19490976.2023.2291164

- 69) Wang, J., Liu, Q., Liu, Y., Wang, J., Jiang, Y., Ji, X., Li, X., Song, Y., Liu, J., & Wang, S. (2026). Antimicrobial efficacy of *Bifidobacterium longum* FB1-4 cell-free supernatant against MRSA: Insights into mechanisms and food matrix application. *Microbiology Spectrum*. doi:10.1128/spectrum.00991-25
- 70) Saedi, S., Nezhadi, J., Soleimani, R. A., Ozma, M. A., & Kafil, H. S. (2025). Effects of Postbiotics Derived from *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium bifidum* on Biofilm Formation and Virulence Gene Expression of *Enterococcus faecalis*. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 18(10), e1656942025.
- 71) Reiriz, M., Beltrán-Velasco, A. I., Echeverry-Alzate, V., Martínez-Miguel, E., Gómez-Senent, S., Uceda, S., & Clemente-Suárez, V. J. (2025). *Bifidobacterium infantis* and *Bifidobacterium breve* improve symptomatology and neuronal damage in neurodegenerative disease: A systematic review. *Nutrients*, 17(3). doi:10.3390/nu17030391
- 72) Mafe, A. N., Sharifi-Rad, J., Calina, D., Ogunyemi, A. J., & Tubi, A. O. (2026). Postbiotics in functional foods: Microbial derivatives shaping health, immunity and next-generation nutrition. *Food Frontiers*, 7(1). doi:10.1002/fft2.70205
- 73) Pattapulavar, V., Ramanujam, S., Kini, B., & Christopher, J. G. (2025). Probiotic-derived postbiotics: A perspective on next-generation therapeutics. *Frontiers in Nutrition*, 12. doi:10.3389/fnut.2025.1624539
- 74) Choi, Y. J., & Shin, H. S. (2021). Antibacterial effect of eight probiotic strains of *Bifidobacterium* against pathogenic *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Journal of Bacteriology and Virology, 51(3), 128–137.
doi:10.4167/jbv.2021.51.3.128

- 75) Do, A. D., Quang, H. P., & Phan, Q. K. (2025). Probiotic cell-free supernatant as effective antimicrobials against *Klebsiella pneumoniae* and reduce antibiotic resistance development. *International Microbiology*, 28(4), 623–632. doi:10.1007/s10123-024-00575-x
- 76) Koodi, M. K., Najeeb, L. M., & Abdul-Jalil, A. A. (2025). Synergistic effect of *Lactobacillus* supernatant and gentamicin against biofilms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbes and Infectious Diseases*, 6(4), 6584–6595. doi:10.21608/mid.2024.301811.2051
- 77) Yaprak Çolak, E., & Duran, N. (2025). Synergistic antibacterial effects of postbiotics combined with linezolid and amikacin against nosocomial pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15. doi:10.3389/fcimb.2025.1616501
- 78) Carvalho, F. M., Teixeira-Santos, R., Mergulhão, F. J. M., & Gomes, L. C. (2021). The use of probiotics to fight biofilms in medical devices: A systematic review and meta-analysis. *Microorganisms*, 9(1), 1–26. doi:10.3390/microorganisms9010027
- 79) Yang, J., Zhou, Y., Du, A., Zhang, Z., Wang, B., Tian, Y., Liu, H., Cai, L., Pang, F., Li, Y., Du, C., Wu, X., Yan, C., Wu, W., Jiang, M., Shen, K., Zhang, C., Feng, Y., Kang, Y., ... Zong, Z. (2025). Microbiome-mediated colonization resistance to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU patients. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 11(1). doi:10.1038/s41522-025-00791-x
- 80) Dinić, M., Gonzalez, T., Caridad Hernandez, M., Radojević, D., Fernandez, L., Golić, N., & Pastar, I. (2025).

Postbiotics as microbial-derived therapeutics for wound healing disorders: From molecular mechanisms to future application. *Cell Communication and Signaling*, 23(1). doi:10.1186/s12964-025-02494-4

- 81) Zhang, W., Yu, W., Li, X., Yu, Y., Feng, J., Xu, Y., Zhao, M., & Jin, Y. (2025). Cutaneous wound healing facilitated by postbiotic extract through antimicrobial action and extracellular matrix regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21). doi:10.3390/ijms262110556
- 82) Reichardt, E., Shyp, V., Alig, L., Verna, C., Kulik, E. M., & Bornstein, M. M. (2024). Antimicrobial effect of probiotic bacteriocins on *Streptococcus mutans* biofilm in a dynamic oral flow chamber model—An in vitro study. *Journal of Oral Microbiology*, 16(1). doi:10.1080/20002297.2024.2304971
- 83) Heidari, F., Heboyan, A., Rokaya, D., Fernandes, G. V. O., Heidari, M., Banakar, M., & Zafar, M. S. (2025). Postbiotics and dental caries: A systematic review. *Clinical and Experimental Dental Research*, 11(1). doi:10.1002/cre2.70114
- 84) Machado, P., Ribeiro, F. N., Giublin, F. C. W., Mieres, N. G., Tonin, F. S., Pontarolo, R., Sari, M. H. M., Lazo, R. E. L., & Ferreira, L. M. (2025). Next-generation wound care: A scoping review on probiotic, prebiotic, synbiotic, and postbiotic cutaneous formulations. *Pharmaceuticals*, 18(5). doi:10.3390/ph18050704
- 85) Rui, W., Zhong, S., Li, X., Tang, X., Wang, L., & Yang, J. (2025). Evaluating the role of postbiotics in the modulation of human oral microbiota: A randomized controlled clinical trial. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 17(5), 2942–2952. doi:10.1007/s12602-024-10238-y

- 86) Mosca, A., Abreu Y Abreu, A. T., Gwee, K. A., Ianiro, G., Tack, J., Nguyen, T. V. H., & Hill, C. (2022). The clinical evidence for postbiotics as microbial therapeutics. *Gut Microbes*, 14(1). doi:10.1080/19490976.2022.2117508
- 87) Asefa, Z., Belay, A., Welelaw, E., & Haile, M. (2025). Postbiotics and their biotherapeutic potential for chronic disease and their feature perspective: A review. *Frontiers in Microbiomes*, 4. doi:10.3389/frmbi.2025.1489339
- 88) Zdybel, K., Śliwka, A., Polak-Berecka, M., Polak, P., & Waśko, A. (2025). Postbiotics formulation and therapeutic effect in inflammation: A systematic review. *Nutrients*, 17(13). doi:10.3390/nu17132187
- 89) Schluter, J., Jogia, W., Matheis, F., Ebina, W., Sullivan, A. P., Gordon, K., Cruz, E. F. de la, Victory-Hays, M. E., Heinly, M. J., Diefenbach, C. S., Kang, U. J., Peled, J. U., Foster, K. R., Levitt, A., & McLaughlin, E. (2026). A retrospectively registered pilot randomized controlled trial of postbiotic administration during antibiotic treatment increases microbiome diversity and enriches health-associated taxa. *Infection and Immunity*, 94(1), e0039025. doi:10.1128/iai.00390-25
- 90) Balakrishna, K., Naveena, G., & Kingston, J. J. (2026). Postbiotics at the interface of microbial biotechnology and therapeutics: Industrial production, functional mechanisms, and clinical potentials. *Archives of Microbiology*, 208(2). doi:10.1007/s00203-025-04701-9
- 91) Akgol, E., Aydin, E., Temel, A., & D., P. R. (2026). Postbiotic approach to antibiotic resistance: Antibacterial and antibiofilm potential of *Lactobacillus salivarius* supernatant. *International Microbiology*. doi:10.1007/s10123-026-00791-7

- 92) Cani, P. D., Depommier, C., Derrien, M., Everard, A., & de Vos, W. M. (2022). *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 19(10), 625-637.
- 93) Hu, Q., Leung, W. K., Acharya, A., & Pelekos, G. (2025). *Akkermansia muciniphila* enhances mucosal immunity against *Porphyromonas gingivalis*. *Archives of Oral Biology*, 174. doi:10.1016/j.archoralbio.2025.106240
- 94) Tomičić, Z., Šarić, L., & Tomičić, R. (2025). Potential future applications of postbiotics in the context of ensuring food safety and human health improvement. *Antibiotics*, 14(7). doi:10.3390/antibiotics14070674

SAĞLIK HİZMETLERİYLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLARDA STETOSKOPUN YERİ

Sedef Zeliha ÖNER¹

1. GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyon tanımı; hastane bakımının ≥ 48 saatinde veya taburcu olduktan 3 ile 30 gün sonrasında olan süreçte meydana gelen enfeksiyonları kapsamaktadır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar morbidite ve morbitite oranlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, her 100 hastane yatışında 10 hasta en az bir SHİE geçirirken, yüksek gelirli ülkelerde bu oran %7'dir.

Ülkemizde sağlık Bakanlığı yıllık istatistiklerine göre 2020–2024 yılları arasında SHİE sayılarında düzenli bir artış eğilimi gözlenmiştir. 2020 yılında 42.558 olan toplam SHİE sayısı, 2024 yılında 60.370'e yükselmiştir. Beş yıllık dönemde yaklaşık %42 oranında artış meydana gelmiştir. Ülkemizdeki sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda görülen başlıca etkenler sırasıyla; *Klebsiella Spp.*, *Acinetobacter Spp.*, *Pseudomonas Spp.*, *Enterococcus Spp.*, *Escherichia Coli*, *Candida Spp.*, *Stafilococcus aureus*, *Koagülaz Negatif Stafilokok*, *Proteus Spp.*, *Serratia Spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*'dan oluşmaktadır.

Bu enfeksiyonların patogenezi, hastanın kendi florasından köken alan endojen kaynaklı olabileceği gibi, kontamine tıbbi cihazlar, cansız çevresel yüzeyler ve sağlık çalışanlarının elleri vasıtasıyla transfer edilen eksojen kaynaklı patojenlere de bağlı

¹ Doçent Doktor, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9964-2526.

olabilmektedir. Uygun kontrol önlemlerinin alınması ile önlenabilir nitelikte enfeksiyonlardır.

2. HASTANE ENFEKSİYONLARINDA BULAŞ ZİNCİRİ

Sağlık kuruluşlarında patojenlerin bulaşması kolonizasyona veya enfeksiyona yol açabilir. Sağlık hizmeti ortamında patojen bulaşması; hava yoluyla yayılım ve temas yoluyla yayılım şeklinde olmaktadır.

Temas yoluyla bulaşma, patojenle fiziksel temas yoluyla gerçekleşir. Dolaylı temas yoluyla bulaşma, bulaşıcı bir ajanın kontamine olmuş ara bir nesne (fomit) veya kişi aracılığıyla aktarılması olarak tanımlanmaktadır.

Dokunma yoluyla bulaşma, yayılmayı kolaylaştıran insanlar, yüzeyler veya ekipman gibi ara rezervuarları içerebilmektedir. Rezervuarla patojen bulaşı; sağlık personelinin eliyle, paylaşılan tıbbi ekipman arasında yer alan stetoskoplarla, tansiyon aletleriyle, çevresel yüzeylerden ya da su sistemlerinden olabilmektedir.

SHİE’larda dolaylı bulaşma %84 oranında meydana gelmektedir. Fomitler, %68 oranında patojenin tek kaynağı olarak bildirilmektedir. Fomitleri veya çevresel kontaminasyonu araştıran çalışmalarda ise stetoskoplar en çok kontamine olan öge olarak yer almaktadır.

3. STETOSKOPLARIN MİKROBİYAL KONTAMİNASYONU

Hastane kaynaklı enfeksiyonların (HAI) başlıca nedenlerinden biri çapraz bulaştırıdır. Sağlık çalışanları için gerekli

ve tanı amaçlı kullanımı yaygın olan stetoskoplar bakteriyel enfeksiyonların yayılımında önemli bir etkindir.

Stetoskoplar vakaların yaklaşık %85'inde patojenik bakterilerle kontamine olmasına rağmen stetoskoplar enfeksiyon kontrol protokolünde yer almamaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından "kritik olmayan" cihazlar olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak stetoskoplar hastalık bulaşmasında "üçüncü el" görevi görerek, hastalara günde birden fazla kez temas etmekte ve kullanımlar arasında nadiren temizlenmektedir.

Stetoskopların kommensal, fırsatçı ve patojenik bakterileri barındırdığı bilinmektedir.

4. STETOSKOPLARDAN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR; KOAGÜLAZ- NEGATİF STAFİLOKOKLAR

Koagülaz-negatif stafilokokların (KNS), derinin doğal florasında bulunması nedeniyle düşük virülansa sahip olarak değerlendirilir.

İmmünsüpresif ve riskli hastalarda fırsatçı patojen olarak enfeksiyon oluşturabilirler. Bununla beraber medikal cihazlara ve özellikle intravasküler kateterlere tutunma özelliği, biyofilm oluşturması, çoklu antibiyotik direnciyle hastane enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir.

Sepsis, bakteriyemi, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, enfektif endokardit, üriner sistem enfeksiyonları, kronik yara enfeksiyonlarına neden olurlar.

Stetoskopların deri ile teması sonrası temizliğinin yapılmaması sonucu normal deri florası olan KNS ile kontaminasyon doğal bir sonuç gibi gözükmektedir.

5. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Stetoskoplar, çeşitli hastane kaynaklı patojenlerle kontamine olurlar ve bakterilerin taşıyıcısı olarak işlev görebilir. *S. aureus*, potansiyel hastane kaynaklı patojenler arasında yer almaktadır.

Burun, deri ve orofaringeal bölgedeki kolonizasyonu, invaziv enfeksiyonlar için rezervuar görevi görmektedir. Biyofilm kalıcılığı ve yatay gen transferi, özellikle metisiline dirençli *S. aureus*'ta (MRSA) antimikrobiyal direnci şiddetlendirir.

Bununla beraber *S. aureus*, virülansını kontrol etmek için bir düzenleyici sistem geliştirmiştir. Bu birbirine bağlı ağın ana rollerinden biri, konakta hayatta kalmak için gerekli olan virülans bileşenlerinin (hücre yüzeyi adezyon proteinleri, hücre dışı enzimler ve toksinler dahil) sentezini değiştirerek çeşitli konak ve çevresel bilgileri algılamak ve patojenlerin değişen koşullara en iyi şekilde yanıt vermesini sağlamaktır.

6. ENTEROCOCCUS TÜRLERİ

Enterokoklar insanlarda, hayvanlarda ve çevrede kommensal olarak bulunan, Gram-pozitif bakterilerdir. Endokardit, sepsisemi, idrar yolu enfeksiyonları ve yara enfeksiyonlarının patojen ajanlarıdır.

İnsanlardaki klinik enfeksiyonların çoğu *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* tarafından oluşmaktadır. Bununla birlikte, *faecium* ve *faecalis* dışı enterokoklarında enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Stetoskoplarda *Enterococcus* kontaminasyonları saptanırken, alkol bazlı dezenfeksiyonlar ile dezenfeksiyon sonrası *Enterococcus* kontaminasyonlarında azalma olduğu görülmüştür.

7. CORYNEBACTERİUM TÜRLERİ

Stetoskoplar deri florası kaynaklı bakteriler için taşıyıcı yüzey olabildiğinden dolayı *Corynebacterium* türleri de stetoskoplarda kontaminasyona neden olan ajanlar arasındadır.

Gram pozitif, aerobik ve fakültatif anaerobik ve hareketsiz bir *Bacillus* olan *Corynebacterium striatum* (*C. striatum*) deri ve mukoza florasının normal florasıdır. Çoklu ilaç dirençli (MDR) suşlar ile şiddetli ve bazen ölümcül enfeksiyonlar görülebilmektedir. Özellikle de kronik komorbiditeleri, uzun süreli hastanede yatışı, immünosupresyonu, geniş spektrumlu antimikrobiyallere uzun süreli maruz kalmas veya bozulmuş bariyer savunmaları olan hastalarda giderek etken olarak daha sık görülmektedir. Kontamine yüzeyler, sağlık çalışanı teması, paylaşılan tıbbi ekipmanlar ile bulaş olabilmektedir.

Pnömoni, akciğer içi apse, akciğer nodüller, mediastinit, endovasküler enfeksiyonlar, tromboflebit, arterit, arter rüptürü, endokardit, bakteriyemi, sepsis, osteomyelit, osteoartrit, tenosinovit, selülit, koltuk altı kokusu, peritonit, menenjit ve apselere neden olabilir.

8. MICROCOCCUS TÜRLERİ

Micrococcaceae familyasına ait *Micrococcus* türleri, genellikle kontaminant olarak kabul edilen ve nadiren enfeksiyonlara neden olan Gram-pozitif koklardır. *Micrococcus* türleri insan derisinde ve çevrede bulunabilmektedir.

Stetoskoplarda tespit edilen *Micrococcus* türlerinin çoğunluğunu *Micrococcus luteus* oluşturmaktadır. Çevrede; toprak, hava, su ve hayvanlar dahil olmak üzere yaygın olarak bulunur.

Gram-pozitif kok morfolojisine sahip, Katalaz, Oksidaz ve Üreaz testi pozitif, Mannoz, Ksiloz, Laktoz, Mannitol, Arjinin

ve Galaktoz testleri negatiftir. Konak duyarlılığı olan hastalarda fırsatçı enfeksiyon oluşturmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonları, enfektif endokardit etkeni olduğu bilinmektedir.

9. ACINETOBACTER TÜRLERİ

Acinetobacter baumannii, hastane kaynaklı ve toplum kökenli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Sebep olduğu enfeksiyonlar, ventilatörle ilişkili pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Bu patojen ayrıca daha az yaygın durumlarda ameliyat sonrası veya kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarına da neden olmaktadır

Özellikle de yoğun bakım ünitelerinde, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların ve hastane salgınlarının yaygın bir nedenidir. *A. baumannii* olumsuzluklara ve strese hızlı adaptasyon sağlayan genomik özelliklere sahiptir. *A. baumannii*'nin yeni antibiyotik direnç belirleyicilerini edinme kapasitesi ve hastane ortamında karşılaşılan streslere karşı toleransı, hastalar arasında yayılmasını ve sağlık kuruluşunun uzun süreli kontaminasyonuna neden olur.

Gram-negatif fırsatçı bir patojen olan *A. baumannii*, hastane ortamında uzun süre kalabilmektedir. Abiyotik yüzeylerde kalıcılık göstermesi, biyofilm oluşturabilmesi, adezyon ve invazyon kapasitesi, çoklu antibiyotik direnci özellikleri arasındadır. Stetoskop gibi tıbbi aletlerde *Acinetobacter*'in bulunması bakterinin özellikleri sayesinde daha da kolay hale gelmektedir.

Yapılan çalışmalarda stetoskop diyaframlarında ve kulaklık kısımlarında tespit edilmektedirler. Stetoskop ortak kullanımlarında sağlık çalışanları arasında bakteriyel otopatojen bulaşmasının bir aracı olabilir ve otitis externaya yol açabilir.

10. PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Gram-negatif bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* fırsatçı doğasıyla çevreye iyi uyum göstermektedir. Karmaşık antibiyotik direnç mekanizmaları ve biyofilm oluşumu sayesinde kalıcı enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Bağıışıklık sistemi zayıflamış hastalarda fırsatçı bir patojen haline gelir. Genellikle sağlık ekipmanlarını (stetoskop vs), monitörleri, ventilatörleri, yatak korkuluklarını ve solunum cihazlarının yüzeylerine tutunurlar ve uzun süre buralarda canlı kalırlar. *P. aeruginosa*,’nın ventilatörle ilişkili pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, deri, kulak, solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonuna neden olduğu bilinmektedir.

11. ENTEROBACTERALES

Standartlaştırılmış bir muayenenin ardından, hekimlerin ellerinin ve stetoskoplarının bakteriyel kontaminasyonu değerlendirildiğinde Enterobacteriaceae ellerde %16 ve stetoskoplarda %7 oranında tespit edilmiştir. Bu da her yedi stetoskopun en az birinde doğrudan Enterobacterales türlerinin barındığını ortaya koymuştur.

Başka bir araştırma da ise bu oran daha yukarılara taşınmış olup %55 oranıyla *Escherichia coli* tespit edilmiş ve el ve stetoskop kontaminasyonunun doğrudan birbiriyle ilişkili olduğunu ampirik olarak ispatlanmıştır.

Bu patojenlerin stetoskoplardan ve doktorların ellerinden tespit edilme olasılığı arasında bir korelasyon vardır. Aynı zamanda sadece bir fiziksel muayene sonrasında bile stetoskopun kontaminasyonu göz ardı edilemez ve hastanın cildinin kontaminasyon düzeyiyle de ilişkilidir. Cildi daha yoğun bakteriyle kaplı olan hastalar stetoskopu daha kolay kontamine etmektedirler.

12. SONUÇ

Stetoskop sağlık çalışanlarının tanı ve tedavi izleminde kullandığı medikal cihazların başında gelir. Stetoskoplar patojenik bakterilerle kontamine olmasına rağmen enfeksiyon kontrol protokolünde yer almamaktadırlar. Bununla beraber hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğu çapraz bulaşla meydana gelmektedir. Stetoskoplar her an hastaların derisiyle temas halindedir. İmmünsüpresif ve riskli hastalarda; deri florasında kommensal olarak yaşayan bakterilerin bile kontaminasyonu fırsatçı patojen olarak enfeksiyon oluşturabilirler. Stetoskop dezenfeksiyonuna gereken önemin verilmesi sağlık çalışanları ve hastaların çapraz bulaşın neden olabileceği birçok hastalığın önüne geçmede önemlidir.

KAYNAKÇA

- Abalkhail A, Marzouk E. Healthcare-associated infections: an overview of global strategies and challenges in minimizing infection transmission. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2025 Nov 2;71(10):7-16. doi: 10.14715/cmb/2025.71.10.2
- Ali M, Awwad M, Eid M, Jawabreh A, Abu-Tair F, Zarour A, et al. Investigating stethoscope hygiene practices and bacterial contamination among medical trainees: an educational perspective. *Sci Rep*. 2025;15:23444.
- Centers for Disease Control and Prevention. DRAFT-2024-Guideline-to-Prevent-Transmission-of-Pathogens-2023-10-23-508 PDF (www.cdc.gov)
- Chesdachai S, DeSimone DC, Baddour LM. CoN(S) Nuevas Perspectivas: Insights Into Coagulase-Negative Staphylococcal Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Feb 4;85(4):319-321. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.110
- Durante A, Tongiani M, Baratta S, Baroni M, Esposito A, Perrotta T, Solinas M, Emdin M, Vergaro G. Mitral Valve Endocarditis by *Micrococcus luteus*: First European Case. *JACC Case Rep*. 2026 Jun 24;31(25):108476. doi: 10.1016/j.jaccas.2026.108476
- Ehondor OT, Ibadin EE. A Microbiological Assessment of Stethoscopes Used by Clinicians in a Tertiary Hospital in Benin City, Nigeria. *Malays J Med Sci*. 2023 Aug;30(4):94-101. doi: 10.21315/mjms2023.30.4.9
- Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, Badshah F, Ibáñez-Arancibia E, Farag A, Hendawy AO, De Los Ríos-Escalante PR, Aboubakr M, Zakai SA, Nageeb WM. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*:

- navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Front Microbiol.* 2024 Apr 5;15:1374466. doi: 10.3389/fmicb.2024.1374466
- França A. The role of coagulase-negative staphylococci biofilms on late-onset sepsis: current challenges and emerging diagnostics and therapies. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):554. doi:10.3390/antibiotics12030554.
- Girma A. *Staphylococcus aureus*: Current perspectives on molecular pathogenesis and virulence. *Cell Surf.* 2024 Dec 9;13:100137. doi: 10.1016/j.tcsu.2024.100137
- Grazul M, Balcerczak E, Sienkiewicz M. Analysis of the presence of the virulence and regulation genes from *Staphylococcus aureus* in coagulase negative staphylococci and the influence of the staphylococcal cross-talk on their functions. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):5155. doi:10.3390/ijerph20065155
- Heldeweg MLA, Berend K, Cadenau L, Rosingh A, Duits AJ, van Mansfeld R, Tuinman PR. Bacterial Contamination of Ultrasound and Stethoscope Surfaces in Low- and High-Resource Settings. *Am J Trop Med Hyg.* 2022 Jul 5;107(2):463-466. doi: 10.4269/ajtmh.22-0074
- Johnson AA, Warren BG, Anderson DJ, Johnson MD, Gamez I, Smith BA. Impact of alcohol-based hand-rub disinfection on bacterial bioburden on stethoscopes in a real-world clinical setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023 Jun;44(6):1029-1031. doi: 10.1017/ice.2022.54
- Lee R, Choi SM, Jo SJ, Han S, Park YJ, Choi MA, Kong BK. A quasi-experimental study on stethoscopes contamination with multidrug-resistant bacteria: Its role as a vehicle of transmission. *PLoS One.* 2021 Apr 22;16(4):e0250455. doi: 10.1371/journal.pone.0250455

- Lin Y, Zhao D, Huang N, Liu S, Zheng J, Cao J, et al. Clinical impact of the type VI secretion system on clinical characteristics, virulence and prognosis of *Acinetobacter baumannii* during bloodstream infection. *Microb Pathog.* 2023;182:106252. doi:10.1016/j.micpath.2023.106252.
- Lucidi M, Visaggio D, Migliaccio A, Capecci G, Visca P, Imperi F, Zarrilli R. Pathogenicity and virulence of *Acinetobacter baumannii*: Factors contributing to the fitness in healthcare settings and the infected host. *Virulence.* 2024 Dec;15(1):2289769. doi: 10.1080/21505594.2023.2289769
- Magnan C, Plumet L, Morsli M, Dunyach-Remy C, Pouget C, Sotto A, et al. A narrative review of coagulase-negative staphylococci in diabetic foot infections. *Clin Microbiol Rev.* 2025. doi:10.1128/cmr.00121-25.
- Mullally CA, Fahriani M, Mowlaboccus S, Coombs GW. Non-*faecium* non-*faecalis* enterococci: a review of clinical manifestations, virulence factors, and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2024 Jun 13;37(2):e0012123. doi: 10.1128/cmr.00121-23
- National Services Scotland. Evidence Tables Transmission Based Precautions Definitions Literature Review. Version 1.0 19 August 2024. Vtbp-definitions-review-2024-evidence-tables-1-to-9-v10. PDF (www.nipcm.hps.scot.nhs.uk)
- Patil G, Agarwala P, Das P, Pathak S. Rise in the pathogenic status of coagulase-negative staphylococci causing bloodstream infection. *Cureus.* 2024;16(3):e57250. doi:10.7759/cureus.57250.
- Queiroz Júnior JRA, Melo IO, Calado GHDS, Cavalcanti LRC, Sobrinho CRW. Identification and resistance profile of bacteria isolated on stethoscopes by health care

- professionals: Systematic review. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):229-237. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.007
- Rizwan A, Tuly SJ, Suchi, S E, Ahmed T, Nath SD, Paul T, Shithy SP. Evaluation of Bacterial Profile of Hand and Stethoscope of Doctors with their Knowledge, Attitude and Practice of Hygiene in a Tertiary Teaching Hospital. *Medicine Today*, 2026;38(1):103-109. <https://doi.org/10.3329/medtoday.v38i1.87905>
- Shi X, Qiu S, Ji L, Lu H, Wu S, Chen Q, Zou X, Hu Q, Feng T, Chen S, Cui W, Xu S, Jiang M, Cai R, Geng Y, Bai Q, Huang D, Liu P. Pathogenetic characterization of a *Micrococcus luteus* strain isolated from an infant. *Front Pediatr*. 2023;11:1303040. doi: 10.3389/fped.2023
- Shrestha B, Pastilha A, Smith M, Stromberg D. Stethoscope Hygiene and Healthcare-Associated Infections: Evidence, Barriers and Opportunities for Prevention. *American J Pedia Neonat* 2026;2(1): 109-113.
- Sönmez A, Öztürk ŞB, Abacıgil F. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Epidemiyolojisi ve Sürveyansı. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*. 2021;4(1):41-45.
- Şenyüz M. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar: 5 Yıllık Ulusal Sürveyans Analizi. *Ejoms International Journal on Mathematic, Engineering and Natural Sciences*. 2026;10(2): 108-116. doi.10.5281/zenodo.20766643
- Talaga-Ćwiertnia K, Ochońska D, Gajda M, Kowalczyk M, Palczewska M, Brzychczy-Włoch M. Stethoscopes or Maybe "Bacterioscopes" - Is hand Hygiene Solely Capable of Preventing Hospital-Associated Infections? *Pol J Microbiol*. 2023;72(1):79-91. doi: 10.33073/pjm-2023-012

- Touaitia R, Mairi A, Ibrahim NA, Basher NS, Idres T, Touati A. *Staphylococcus aureus*: A Review of the Pathogenesis and Virulence Mechanisms. *Antibiotics* (Basel). 2025;14(5):470. doi: 10.3390/antibiotics14050470
- Trajerová R, Štěpánek L. Transmission of infectious agents in healthcare settings: a systematic review of healthcare-associated infections. *Cent Eur J Public Health* 2026;34(2):111-116. doi: 10.21101/cejph.a8870
- Tschopp C, Schneider A, Longtin Y, Renzi G, Schrenzel J, Pittet D. Predictors of Heavy Stethoscope Contamination Following a Physical Examination. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37(6):673-679. doi:10.1017/ice.2016.40
- Unuvar GK, Mese EA, Rello J. Strategies to prevent cross-transmission of multidrug-resistant microorganisms in intensive care units: A narrative review. *J Intensive Med*. 2026;6(3):221-228. doi: 10.1016/j.jointm.2025.12.005
- Yao Y, Chen Q, Zhou H. Virulence Factors and Pathogenicity Mechanisms of *Acinetobacter baumannii* in Respiratory Infectious Diseases. *Antibiotics*. 2023; 12(12):1749. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121749>
- Zhang H, Zhang Z, Shi H, Li J, Liao X. The Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment of *Corynebacterium striatum*-Related Infection. *Microorganisms*. 2026;14(1):119. doi: 10.3390/microorganisms14010119

MİKROBİYOTA VE İNSAN SAĞLIĞI: HEMŞİRELİK BAKIMI AÇISINDAN YENİ BİR PERSPEKTİF

Ozge OZTUNA ARAS¹

Sevil YILMAZ²

1. GİRİŞ

İnsan vücudu, çok sayıda mikroorganizmanın birlikte yaşadığı karmaşık bir ekosistemdir. Bakteriler, virüsler, mantarlar ve diğer mikroorganizmalar; deri, ağız, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem başta olmak üzere vücudun farklı bölgelerinde konakla karşılıklı etkileşim içerisinde bulunmaktadır(Eskigülek et al., 2024; Yıldırım et al., 2023). Bu mikroorganizmaların oluşturduğu topluluklar **mikrobiyota** olarak, bu toplulukların genetik materyali ve işlevsel özellikleri ise **mikrobiyom** kavramlarıyla ifade edilmektedir. Konakçı ile simbiyotik bir ilişki içerisinde olan bu mikroorganizmalar, insan genomundan çok daha geniş bir genetik repertuvar sunarak metabolik ve immünolojik süreçlerin yönetiminde kritik bir "esansiyel organ" işlevi görmektedir. Bu kompleks yapının homeostazisi, konağın yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve çevresel maruziyetler gibi çok boyutlu faktörlerden doğrudan etkilenmektedir (Alagiakrishnan et al., 2024). Özellikle modern yaşam koşullarının beraberinde getirdiği çevresel maruziyetler ve farmakolojik müdahaleler, mikrobiyal toplulukların kompozisyonunu değiştirmekte ve bireyin genel sağlık statüsünü belirleyen dinamik bir süreç oluşturmaktadır (Bautista et al., 2025). Bu karmaşık ekosistemdeki mikrobiyal çeşitliliğin dengesi, sadece sindirim ve metabolik faaliyetleri değil, aynı

¹ Dr. Lecturer İzmir Katip Celebi Universit, Health Care Vocational School, Cigli, İzmir, ORCID: 0000-0003-0886-4367.

² Assistant Professor İzmir Katip Celebi Universit, Health Care Vocational School, Cigli, İzmir, ORCID: 0000-0003-4750-8672.

zamanda patojenlere karşı kolonizasyon direncini ve immün yanıtın modülasyonunu da doğrudan etkilemektedir (Tozzo et al., 2022). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası ile uzak organ sistemleri arasında gerçekleşen iki yönlü iletişim mekanizmaları, mikrobiyal dengesizliğin yalnızca sindirim sistemiyle sınırlı kalmayıp metabolik ve immünolojik süreçler üzerinde sistemik etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, mikrobiyal toplulukların sağlığın korunmasındaki bu çok boyutlu rolü, birey merkezli hemşirelik girişimlerinin artık sadece konakçı faktörlerine değil, mikrobiyota ekosisteminin bütünlüğüne de odaklanmasını zorunlu kılmaktadır (Chaudhary et al., 2024; Olteanu et al., 2024). Özellikle disbiyozis ile obezite, tip 2 diyabet ve çeşitli nörolojik bozukluklar arasındaki kanıtlanmış ilişkiler, klinik uygulamalarda mikrobiyota odaklı stratejilerin geliştirilmesinin tedavi başarısını artırabileceğini ortaya koymaktadır (Shang et al., 2024; Vos et al., 2022). Bu mikrobiyal ekosistem, yaklaşık 2000 farklı bakteri türünü barındırarak insan genomundan kat kat daha fazla genetik ve metabolik potansiyel sunmakta ve sağlıkla hastalık arasındaki hassas dengede belirleyici bir rol oynamaktadır (Khalil et al., 2024; Loh et al., 2024). Bu mikrobiyal toplulukların kodladığı üç milyondan fazla gen, konağın kendi genomu tarafından sentezlenemeyen birçok metabolitin üretilmesini sağlayarak fizyolojik regülasyonun sürdürülmesinde vazgeçilmez bir mekanizma sunmaktadır (Lagoumintzis & Patrinos, 2023; Senchukova, 2023). Özellikle kısa zincirli yağ asitleri ve vitamin sentezi gibi süreçler, mikrobiyotanın konak sağlığını doğrudan desteklediği temel biyokimyasal yollardan sadece birkaçıdır (Kussmann et al., 2023; Ren et al., 2023).

Nitekim, insan vücudunda simbiyotik bir yaşam süren trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu bu mikrobiyota, modern tıp literatüründe konakçı ile sürekli etkileşim halinde olan "sanal bir organ" olarak tanımlanmaktadır. Bu karmaşık ekosistem, bağışıklık modülasyonu, nutrient Emilimi ve kolonizasyon direnci gibi temel fizyolojik süreçlere katkı sağlayarak homeostazın sürdürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Gebrayel et al., 2022; Hou et al., 2022). Ayrıca

bağırsak mikrobiyotası, farklı organ sistemleri arasında kurulan etkileşim eksenleri (Gut/Brain, Gut/Pulmonary, Gut/Skin gibi) üzerinden sistemik fizyolojik süreçlerin regülasyonunda aktif rol üstlenmektedir. Özellikle bağırsak-beyin, bağırsak-karaciğer ve bağırsak-immün eksenleri üzerinden yürütülen bu biyolojik iletişim, mikrobiyal metabolitlerin sistemik sağlık ve kronik hastalıkların patogenezindeki önemini vurgulamaktadır (Afzaal et al., 2022; Safarchi et al., 2025). Bununla birlikte, mikrobiyal toplulukların kompozisyonundaki dengesizlikler olarak tanımlanan disbiyozis, bağırsak bütünlüğünün bozulmasına ve kısa zincirli yağ asitleri gibi temel metabolitlerin üretiminde aksamalara yol açarak kritik hastalarda çoklu organ yetmezliğine zemin hazırlayabilmektedir (Wozniak et al., 2022). Bu doğrultuda, insan mikrobiyomu konak genomunun fonksiyonel bir genişlemesi olarak kabul edilmekte ve genetik kapasitenin yüz katına varan bir çeşitlilikle ev sahibi fizyolojisini modüle etmektedir (Aggarwal et al., 2022). Bu etkileşim, geleneksel "patojen odaklı" mikrop algısının yerini, mikroorganizmaların sağlık için mutlak gerekliliğini savunan "germ-free sendromu" ve insan dokularıyla kurulan derin simbiyotik ilişkiyi tanımlayan "köle doku" (slave tissue) gibi kavramlara bırakmasını zorunlu kılmaktadır (Ma et al., 2024). Ayrıca mikrobiyal toplulukların besinlerin parçalanması, vitamin sentezi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi metabolik süreçlerdeki aktif katılımı, bu ekosistemin homeostaz için vazgeçilmez bir biyokimyasal merkez olduğunu kanıtlamaktadır. Nitekim, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen biyoaktif moleküller, enerji metabolizmasından bağışıklık sisteminin hücresel iletişimine kadar çok çeşitli fizyolojik yollarda düzenleyici bir etkiye sahiptir (Kim et al., 2024; Zhang et al., 2023). Buna ek olarak, mikrobiyotanın ilaç metabolizması ve biyoyararlanımı üzerindeki modülatör etkisi, tedavi yanıtlarının öngörülmesinde ve yan etki profillerinin yönetilmesinde kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için çığır açıcı bir potansiyel barındırmaktadır.

Geleneksel sağlık yaklaşımında mikroorganizmalar çoğunlukla enfeksiyon hastalıklarının etkenleri olarak değerlendirilmiş olsa da günümüzde mikrobiyota, insan

fizyolojisinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir(Bautista et al., 2025; Hou et al., 2022). Özellikle bağırsak mikrobiyotası, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, vitamin metabolizması, enerji homeostazı, intestinal bariyer bütünlüğü ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi birçok süreçte rol almaktadır(Hou et al., 2022; Putta*, 2026).

Bu hassas homeostazın bozulması durumu ise **disbiyozis** olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozis, mikrobiyal çeşitlilikte değişiklikler, yararlı mikroorganizmaların azalması veya bazı mikroorganizmaların aşırı çoğalması ile karakterize olabilmektedir(Afzaal et al., 2022). Antibiyotik kullanımı, hospitalizasyon, beslenme alışkanlıkları, stres, fiziksel aktivite düzeyi ve çevresel faktörler mikrobiyota bileşimini etkileyebilmektedir(Hou et al., 2022). Bu değişkenlerin tetiklediği mikrobiyal değişimler, sadece lokal sindirim fonksiyonlarını bozmakla kalmayıp, metabolik enzim ifadesini ve ilaç taşıyıcılarının aktivitesini etkileyerek farmakokinetik süreçlerde de köklü değişikliklere neden olabilir (Zhao et al., 2023). Örneğin, mikrobiyal metabolizmanın ilaç molekülleri üzerindeki doğrudan etkisi veya enterohepatik döngünün modülasyonu, sistemik dolaşıma katılan aktif bileşik konsantrasyonlarını ve dolayısıyla ilacın terapötik etkinliğini dramatik biçimde değiştirebilmektedir. Bununla birlikte, mikrobiyotanın ilaç metabolizması üzerindeki etkisi sadece biyotransformasyonla sınırlı olmayıp, bazı ilaçların belirli bakteri türleri tarafından tutularak biyoyararlanımlarının azaltılması (biyoakümüülasyon) veya mikrobiyal toplulukların ilaç kaynaklı büyüme inhibisyonuna uğraması gibi karmaşık mekanizmaları da içermektedir (Cox et al., 2022; Wang et al., 2024). Bu tür çift yönlü etkileşimler, pek çok farmasötik ajanın mikrobiyal kompozisyonu yeniden şekillendirerek potansiyel olarak gastrointestinal yan etkilere yol açtığı ve ilaç etkinliğinde bireyler arası değişkenliği artırdığı gerçeğini ortaya koymaktadır (Algavi & Borenstein, 2023). Bu etkileşimlerin klinik düzeyde anlaşılması, farmakomikrobiyomik alanında mikrobiyal faaliyetlerin ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini nasıl şekillendirdiğinin analiz edilmesini zorunlu

kılmaktadır (Yadegar et al., 2024). Farmakomikrobiyomik çalışmaları, spesifik mikrobiyal türlerin ksenobiyotik metabolizmasındaki enzimsel katkılarını haritalandırarak, hastaların tedaviye verdiği yanıtlar arasındaki bireysel farklılıkların genetik temellerinin ötesine geçilmesine olanak tanımaktadır (Ford, 2025), (Verdegaal & Goodman, 2024).

Bu gelişmeler, hemşirelik bakımının yalnızca hastalık belirtilerinin yönetilmesine odaklanmak yerine bireyin mikrobiyal ekosistemini koruyan ve destekleyen bütüncül bir yaklaşımla yeniden ele alınmasını gündeme getirmektedir. Bu kapsamda, özellikle antibiyotik ve non-antibiyotik ilaçların mikrobiyota üzerindeki potansiyel kolateral etkilerinin izlenmesi, farmakolojik tedavilerin etkinliğini optimize etmek ve mikrobiyom kaynaklı ilaç direnci mekanizmalarını minimize etmek adına hemşirelik müdahalelerinin stratejik bir bileşeni haline gelmelidir. Ayrıca, bireylerin mikrobiyal kompozisyonuna özel beslenme protokollerinin veya probiyotik desteklerin farmakolojik tedavi süreçlerine entegrasyonu, ilaca verilen yanıtın "yanıt veren-yanıt vermeyen" şeklinde ayrıışan etkisini yönetmede kritik bir rol oynayabilir (Kamath et al., 2023; Manrique et al., 2024). Bu bütüncül strateji, farmakomikrobiyomik verilerin klinik karar destek sistemlerine entegre edilerek, hastaya özgü tedavi protokollerinin geliştirilmesini ve tedavi süreçlerinde karşılaşılan non-responser (yanıt vermeyen) hasta grubunun minimize edilmesini sağlamaktadır (Huang et al., 2023). Özellikle kemoterapi gibi ilaçların toksisite ve etkinlik süreçlerinde mikrobiyotanın oynadığı aktif rol, farmakomikrobiyomik yaklaşımların hassas tıp uygulamalarında bir öncelik haline gelmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda, ilaçların bağırsak mikrobiyotası tarafından doğrudan enzimatik dönüşüme uğratılması veya indirekt yollarla konak metabolizmasının modüle edilmesi, tedavilerin başarısında belirleyici bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Ebadpour et al., 2025; Garjan et al., 2023).

2. MİKROBİYOTANIN İNSAN SAĞLIĞINDAKİ ROLÜ

Bağırsak mikrobiyotası ile insan organizması arasında sürekli ve çift yönlü bir etkileşim bulunmaktadır. Mikrobiyota, besin bileşenlerinin metabolizmasına katkıda bulunurken aynı zamanda bağırsak epitelinin bütünlüğünün korunmasına ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesine destek olmaktadır(Ersoy et al., 2023; Hou et al., 2022; Pınarlı et al., 2025). Bunun yanı sıra, mikrobiyal toplulukların çeşitliliği ve işlevsel kapasitesi, konakçının patojenik istilalara karşı direncini artıran bir savunma mekanizması olarak da kritik bir rol oynamaktadır (Zhao et al., 2023). Özellikle antikor üretimi ve pro-enflamatuar sitokinlerin salınımı gibi immünolojik süreçlerin mikrobiyota tarafından regüle edilmesi, sistemik enflamasyon ve otoimmün süreçlerin yönetiminde mikrobiyal homeostazın vazgeçilmez olduğunu kanıtlamaktadır (Ogunjobi et al., 2024). Dahası, mikrobiyota bileşimindeki dengesizliklerin immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini zayıflatabildiği göz önüne alındığında, bağırsak florasının korunması antikanser tedavilerin başarısı için temel bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Huang et al., 2022; Ting et al., 2022). Özellikle kemoterapötik ajanların farmakokinetik süreçlerini modüle eden bu mikrobiyal topluluklar, ilaçların biyoyararlanımını ve toksisite profillerini doğrudan etkileyerek bireysel tedavi yanıtlarında gözlemlenen farklılıkların temelini oluşturmaktadır (Fernandes et al., 2024). Bu doğrultuda, mikrobiyotanın antikanser tedavi protokolleri üzerindeki etkilerinin moleküler düzeyde aydınlatılması, tedaviye verilen yanıtı iyileştirmek ve yan etki insidansını azaltmak adına yeni stratejik müdahale alanları sunmaktadır (Kaźmierczak-Siedlecka et al., 2023; Zhao et al., 2023).

Mikrobiyotanın ürettiği kısa zincirli yağ asitleri, özellikle asetat, propiyonat ve bütirat, intestinal epitel hücrelerinin enerji metabolizması ve immün yanıtın düzenlenmesinde önem taşımaktadır(Hays et al., 2024; Li et al., 2024; Xiao et al., 2024). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, patojen mikroorganizmaların

kolonizasyonunu sınırlandırarak konak savunmasına katkıda bulunmaktadır.

Bağırsak ve bağışıklık sistemi arasındaki bu yakın ilişki nedeniyle mikrobiyota, enfeksiyonlara karşı konak yanıtında önemli bir bileşen olarak değerlendirilmektedir. Bu durum özellikle hastanede yatan, bağışıklık sistemi baskılanmış veya uzun süreli antibiyotik tedavisi alan bireylerde klinik açıdan önem taşımaktadır (Schlechte et al., 2023). Öte yandan, diyet liflerinin fermente edilmesiyle açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri, intestinal bariyer bütünlüğünü koruyarak sistemik enflamasyonun azaltılmasında ve immün sistemin aktive edilmesinde hayati bir rol üstlenmektedir (Al-Qadami et al., 2022). Bu metabolik süreçlerin yanı sıra, mikrobiyal kaynaklı metabolitlerin sadece lokal bağırsak ortamını değil, tüm vücuttaki sistemik bağışıklık tepkilerini de modüle ederek kanser immünoterapisi gibi karmaşık tedavilerin klinik başarı oranlarını belirgin şekilde etkilediği görülmektedir (Lu et al., 2022). Özellikle, mikrobiyota tarafından üretilen bu metabolitlerin, immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı geliştirilen yanıtları iyileştirdiği ve tümör mikroçevresindeki immün hücre aktivasyonunu optimize ettiği saptanmıştır (Lei et al., 2025). Bu metabolik yollar, kemoterapi ve immünoterapi süreçlerinde ilaç direncinin kırılmasında ve tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin minimize edilmesinde yeni nesil probiyotik veya prebiyotik tabanlı müdahale stratejileri için güçlü bir moleküler temel oluşturmaktadır (Kim et al., 2025). Ayrıca, bu metabolitlerin kan dolaşımına katılarak uzak organlardaki tümör mikroçevresine erişebilmeleri, onları sadece yerel bir düzenleyici değil, aynı zamanda sistemik immün modülatörler olarak konumlandırmaktadır (Shi et al., 2023). Özellikle bütirat gibi bu kısa zincirli yağ asitleri, histon deasetilaz enzimlerini inhibe ederek veya G-protein kenetli reseptörlerle etkileşime girerek sitokin salınımını ve Treg hücrelerinin genişlemesini düzenlemek suretiyle immünolojik dengede kilit bir rol oynamaktadır (Du et al., 2022). Bu epigenetik mekanizmalar, özellikle immün hücrelerin tümör mikroçevresindeki migrasyonunu ve sitotoksik faaliyetlerini optimize ederek, kanserli hücrelerin kontrol altına

alınmasında proaktif bir savunma hattı oluşturmaktadır. Buna ek olarak, mikrobiyotadan türetilen inozin ve peptidoglikan gibi bileşiklerin de makrofaj ve T hücre aktivasyonunu tetikleyerek sistemik anti-tümör immün yanıtlarını desteklediği bildirilmektedir (Guo et al., 2023). Klinik çalışmalar, dışkı mikrobiyotası nakli uygulanan hastalarda SCFA üreten bakterilerin artışının anti-PD-1 terapilerine verilen yanıtı doğrudan güçlendirdiğini ve tedavi başarısını önemli ölçüde yükselttiğini ortaya koymaktadır (Duan et al., 2025).

3. DİSBIYOZİS VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Mikrobiyal dengenin bozulması birçok hastalık ve sağlık durumuyla ilişkilendirilmiştir. Özellikle antibiyotik kullanımı sonrasında bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azalması, fırsatçı patojenlerin çoğalması için uygun ortam oluşturmaktadır (Afzaal et al., 2022; Hou et al., 2022).

Bunun yanı sıra mikrobiyota değişiklikleri inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, tip 2 diyabet, metabolik bozukluklar ve bazı nörolojik durumlarla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte mikrobiyota ile hastalıklar arasındaki ilişkinin her durumda nedensel olmadığı ve birçok bulgunun ilişki düzeyinde olduğu dikkate alınmalıdır (Afzaal et al., 2022; Hou et al., 2022). Örneğin, bazı çalışmalarda gözlemlenen mikrobiyal çeşitlilik azalması ile kanser immünoterapisi yanıtları arasındaki korelasyon, bu ilişkinin mekanistik temelini anlamak adına daha ileri düzeyde prospektif klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Zhang et al., 2025). Örneğin, Nomura ve ark., ileri evre solid tümörlü hastalarda kısa zincirli yağ asitlerinin zenginleşmesinin anti-PD-1 tedavisine verilen yanıtla ilişkili olduğunu belirterek, bu metabolitlerin immünoterapi başarısında epigenetik bir düzenleyici rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna karşılık, bazı durumlarda bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin aşırı yoğunluğu, regülatör T hücrelerinin farklılaşmasını teşvik ederek antitümör bağışıklığı baskılayabilir ve immünoterapiye karşı direnç geliştirilmesine yol açabilir.

Bu nedenle hemşirelik pratiklerinde mikrobiyotaya ilişkin bilimsel kanıtların doğru yorumlanması ve kanıt düzeyi yetersiz uygulamaların rutin bakım olarak sunulmaması önem taşımaktadır(Holdcroft et al., 2023; Jiang et al., 2025).

4. ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MİKROBİYOTA

Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaşam kurtarıcı ilaçlar olmakla birlikte, hedef patojenlerin yanında konak mikrobiyotasındaki yararlı mikroorganizmaları da etkileyebilmektedir. Özellikle geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımı mikrobiyal çeşitlilikte azalmaya ve disbiyozise neden olabilir(Lathakumari et al., 2024). Bu durum, erken yaşlarda uygulanan antibiyotik terapilerinin yalnızca kısa vadeli mikrobiyal değişimlere yol açmakla kalmayıp, ileriki yaşam süreçlerinde inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik rahatsızlıkların riskini de artırabileceğini göstermektedir (Ağagündüz et al., 2023). Özellikle kanser tedavisi sürecinde erken evrede uygulanan antibiyotiklerin, hastaların immünoterapiye yanıt verme kapasitesini düşürdüğü ve sağkalım oranlarını olumsuz etkilediği klinik gözlemlerle desteklenmektedir (Zhang et al., 2023).

Bu noktada hemşireler, antibiyotik yönetiminde önemli bir sağlık profesyoneli grubunu oluşturmaktadır. İlacın doğru zamanda ve doğru dozda uygulanmasının yanı sıra hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesi, yan etkilerin izlenmesi, antibiyotiklerin gereksiz kullanımına ilişkin hasta eğitimi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması hem bireysel hem de toplum sağlığı açısından önemlidir (Advani et al., 2025). Ayrıca, immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi alması planlanan hastalarda, tedavi öncesindeki bir ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılması veya tedavinin geçici bir süre ertelenmesi, bağırsak mikrobiyotasının yeniden yapılanmasına olanak tanıyarak klinik sonuçları iyileştirebilir.

5. BESLENME VE MİKROBİYOTA

Beslenme, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve metabolik aktivitesini etkileyen en önemli çevresel faktörlerden biridir. Özellikle liften zengin, çeşitli ve dengeli beslenme biçiminin mikrobiyal çeşitliliğin desteklenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir(Duncanson et al., 2024).

Buna karşılık aşırı işlenmiş gıdaların tüketimi, düşük lif alımı ve uzun süreli dengesiz beslenme mikrobiyota bileşiminde olumsuz değişikliklerle ilişkilendirilmektedir(Hou et al., 2022; Lagoumintzis & Patrinos, 2023). Ayrıca, prebiyotik özellik gösteren gıda bileşenlerinin fermente edilmesiyle açığa çıkan mikrobiyal metabolitler, mukozal bariyer bütünlüğünü koruyarak sistemik inflamasyonu azaltmada kritik bir bariyer görevi görmektedir (Sadrekarimi et al., 2022).

Hemşireler, bireyin beslenme alışkanlıklarını değerlendirme, sağlıklı beslenme davranışlarını destekleme, sıvı alımını izleme ve gerektiğinde diyetisyenle iş birliği yapma açısından önemli sorumluluklara sahiptir(Hou et al., 2022; Jiang et al., 2025). Özellikle Akdeniz tipi diyet gibi lif içeriği yüksek beslenme modellerinin, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu iyileştirerek yaşlı yetişkinlerde frajiliteyi azalttığı ve genel sağlık çıktılarını optimize ettiği klinik çalışmalarla desteklenmektedir (Xie & Liu, 2024). Ayrıca, yüksek lifli diyetlerin immünoterapi alan hastalarda intratümöral monositlerin yeniden programlanmasını tetikleyerek tedavi etkinliğini artırmaya yardımcı olmaktadır (Yang et al., 2022). Bu nedenle mikrobiyota sağlığının korunması, hemşirelikte beslenme eğitiminin tamamlayıcı bir boyutu olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, hastaların fiziksel ve duygusal olarak tedavi süreçlerinden yorulduğu dönemlerde beslenme alışkanlıklarını kalıcı olarak değiştirmenin zorlukları göz önüne alınarak, bu tür müdahalelerin kişiselleştirilmiş destek ve sağlık koçluğu ile yapılandırılması gerekmektedir (Nguyen et al., 2024; Routy et al., 2023). Öte yandan, kanser hastalarında görülen malnütrisyonun mikrobiyota yapısı ve immünolojik yanıt üzerindeki olumsuz etkileri dikkate alındığında, beslenme stratejilerinin tedavi

süreçleriyle eşgüdümlü olarak planlanması klinik sonuçlar açısından elzemdir (Greathouse et al., 2022).

6. MİKROBİYOTA ODAKLI HEMŞİRELİK BAKIMI

Mikrobiyota perspektifinin hemşirelik bakımına dahil edilmesi, yeni bir bakım modeli oluşturulmasından ziyade mevcut bütüncül bakım uygulamalarının bilimsel bilgiler doğrultusunda genişletilmesi olarak değerlendirilebilir (Özhanlı et al., 2022; Sert & Altındış, 2025). Hemşireler, hasta bakım planlarına mikrobiyota yönetimine ilişkin stratejileri entegre ederken, mikrobiyal çeşitliliği korumaya yönelik kanıta dayalı müdahaleleri rutin değerlendirmelerinin bir parçası haline getirmelidir (Tini et al., 2025). Bu yaklaşım, özellikle antibiyotik yönetimi, beslenme danışmanlığı ve probiyotik kullanımına yönelik kararların, bireyin bağırsak kompozisyonu üzerindeki uzun vadeli etkileri göz önünde bulundurularak optimize edilmesini gerektirir (Gamrath et al., 2025). Ayrıca, disiplinler arası bir yaklaşımla, bireyselleştirilmiş mikrobiyota odaklı müdahalelerin hastaların yaşam kalitesini artırabileceği ve tedavi toksisitesini minimize edebileceği unutulmamalıdır (Čierniková et al., 2023; Liu et al., 2024).

Hemşirelik bakımında aşağıdaki uygulamalar mikrobiyota sağlığının desteklenmesine katkı sağlayabilir:

- 1. Antibiyotik kullanımının izlenmesi:** Gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine yönelik hasta eğitimi ve akılcı ilaç kullanımının desteklenmesi.
- 2. Beslenmenin değerlendirilmesi:** Lif, sebze, meyve ve çeşitli besin kaynaklarının yeterli tüketiminin değerlendirilmesi ve uygun bireylerde sağlıklı beslenme davranışlarının desteklenmesi.
- 3. Enfeksiyon kontrolünün güçlendirilmesi:** El hijyeni, aseptik teknik ve standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin biçimde uygulanması.

4. **Gastrointestinal semptomların izlenmesi:** İshal, konstipasyon, abdominal distansiyon ve diğer gastrointestinal semptomların düzenli değerlendirilmesi.
5. **Hasta eğitimi:** Mikrobiyota, antibiyotik kullanımı, beslenme ve yaşam tarzı arasındaki ilişkinin hastanın sağlık okuryazarlığı düzeyine uygun biçimde açıklanması.
6. **Bireyselleştirilmiş bakım:** Yaş, mevcut hastalıklar, kullanılan ilaçlar, beslenme durumu ve yaşam tarzının birlikte değerlendirilmesi.
7. **Multidisipliner iş birliği:** Hemşire, hekim, diyetisyen, eczacı ve diğer sağlık profesyonelleri arasında iş birliğinin geliştirilmesi(Holdoway et al., 2022; Wu et al., 2023).

7. PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER: HEMŞİRELİK AÇISINDAN DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

Mikrobiyota odaklı bakım uygulamalarının önemli bir bileşeni olan probiyotik ve prebiyotik desteği, hemşirelik pratiğinde dikkatli bir değerlendirme gerektirmektedir. Probiyotikler yeterli miktarda alındığında sağlık açısından yarar sağlayabildiği düşünülen canlı mikroorganizmalardır; prebiyotikler ise konak mikroorganizmaları tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık yararı sağlayabilen substratlar olarak tanımlanmaktadır(Hou et al., 2022).

Bununla birlikte probiyotiklerin etkilerinin kullanılan mikroorganizma suşuna, doza, bireyin sağlık durumuna ve klinik duruma göre değişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hemşirelerin probiyotik ürünleri tüm bireylere rutin olarak önermek yerine kanıta dayalı değerlendirme yapması ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış veya ciddi hastalığı bulunan

bireylerin bakımında sağlık profesyonelleriyle iş birliği içerisinde hareket etmesi gerekmektedir(Hou et al., 2022).

8. HEMŞİRELİK EĞİTİMİ VE ARAŞTIRMA AÇISINDAN MİKROBİYOTA

Mikrobiyota bilgisinin klinik uygulamaya bu denli entegre olması, konunun hemşirelik eğitimi ve araştırmalarına da yansıtılmasını gerektirmektedir. Nitekim mikrobiyota konusundaki hızlı bilimsel gelişmeler, hemşirelik eğitim programlarının güncel biyomedikal bilgilerle desteklenmesini gerekli kılmaktadır. Lisans ve lisansüstü hemşirelik eğitiminde mikrobiyota, disbiyozis, antibiyotik direnci, beslenme ve bağırsak-beyin eksenini gibi konuların ilgili derslere entegre edilmesi, öğrencilerin bütüncül sağlık anlayışını geliştirebilir(Hou et al., 2022; Sert & Altındış, 2025). Ayrıca, gelecekteki klinik uygulamalarda omik teknolojilerine dayalı tanısal protokollerin standardizasyonu ve "mikrobiyota mikrobiyolojisi" alanında uzmanlaşmış profesyonellerin yetiştirilmesi, sağlıkla ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde kritik bir rol oynayacaktır (Tozzo et al., 2022). Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların azaltılmasında probiyotik ve prebiyotik müdahalelerin etkinliğine dair yürütülecek yeni klinik araştırmalar, hemşirelerin mikrobiyota odaklı bakım pratiklerini daha sağlam kanıtlarla şekillendirmesine olanak tanıyacaktır (Olatunji et al., 2024). Bu bağlamda, mikrobiyota kompozisyonundaki bireysel değişkenliklerin yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı gibi faktörlerle olan etkileşimi, gelecekteki çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır (Liu et al., 2022). Ayrıca, prebiyotiklerin bağışıklık fonksiyonlarını modüle etme ve bağırsak bariyer bütünlüğünü destekleme kapasiteleri, mikrobiyota-bağışıklık eksenindeki terapötik potansiyellerini ön plana çıkarmaktadır (Zhou et al., 2024).

Araştırma açısından ise mikrobiyota ile hemşirelik sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi yeni çalışma alanları oluşturabilir. Özellikle yoğun bakım hastaları, yaşlı bireyler, kronik hastalığı olan bireyler, onkoloji hastaları ve uzun süreli

antibiyotik tedavisi alan bireylerde mikrobiyota ile hemşirelik bakım sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılması önem taşımaktadır(Eskigülek et al., 2024; Özhanlı et al., 2022).

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mikrobiyota, insan sağlığının yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı olmayan, bağışıklık, metabolizma ve genel homeostaz ile ilişkili önemli bir bileşenidir. Mikrobiyal dengenin korunması, sağlıklı beslenme, akılcı antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrolü ve uygun yaşam tarzı davranışlarıyla yakından ilişkilidir.

Hemşireler, bireyle en uzun süre ve en yakın etkileşim içerisinde bulunan sağlık profesyonellerinden biri olarak mikrobiyota sağlığının korunmasında önemli bir konuma sahiptir. Bu nedenle hemşirelik bakımında mikrobiyota perspektifinin geliştirilmesi, hastaların antibiyotik kullanımının, beslenme durumunun, gastrointestinal semptomlarının ve sağlık davranışlarının bütüncül biçimde değerlendirilmesini sağlayabilir.

Sonuç olarak **“mikrobiyotayı koruyan hemşirelik bakımı”**, gelecekte koruyucu sağlık hizmetleri, enfeksiyon kontrolü, beslenme yönetimi ve kronik hastalık bakımının önemli bileşenlerinden biri olabilir. Ancak probiyotik, prebiyotik veya mikrobiyota temelli diğer müdahalelerin klinik uygulamaya aktarılmasında güncel ve yüksek düzeyde kanıtların esas alınması gerekmektedir. Hemşirelik araştırmalarının bu alana yönlendirilmesi, mikrobiyota ile hasta bakım sonuçları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve kanıta dayalı yeni bakım yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Advani, S. D., Thaden, J. T., Perez, R., Stair, S. L., Lee, U., & Siddiqui, N. Y. (2025). State-of-the-Art Review: Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. *Clinical Infectious Diseases*, 80(3). <https://doi.org/10.1093/cid/ciae653>
- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Rusu, A., & Aadil, R. M. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*, 13, 999001. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>
- Ağagündüz, D., Coccozza, E., Cemali, Ö., Bayazit, A. D., Nani, M. F., Cerqua, I., Morgillo, F., Saygılı, S., Canani, R. B., Amero, P., & Capasso, R. (2023). Understanding the role of the gut microbiome in gastrointestinal cancer: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1130562. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1130562>
- Aggarwal, N., Kitano, S., Puah, G. R. Y., Kittelmann, S., Hwang, I. Y., & Chang, M. W. (2022). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Figshare*, 123(1), 31–72. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431>
- Alagiakrishnan, K., Morgadinho, J., & Halverson, T. (2024). Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1330903. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1330903>
- Algavi, Y. M., & Borenstein, E. (2023). A data-driven approach for predicting the impact of drugs on the human microbiome. *Nature Communications*, 14(1), 3614. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39264-0>
- Al-Qadami, G., Secombe, K. R., Subramaniam, C. B., Wardill, H. R., & Bowen, J. M. (2022). Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids: Impact on Cancer Treatment

- Response and Toxicities. *Microorganisms*, 10(10), 2048. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102048>
- Bautista, J., Echeverría, C. E., Maldonado-Noboa, I., Ojeda-Mosquera, S., Hidalgo-Tinoco, C., & López-Cortés, A. (2025). The human microbiome in clinical translation: from bench to bedside. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1632435. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1632435>
- Chaudhary, P. P., Kaur, M., & Myles, I. A. (2024). Does “all disease begin in the gut”? The gut-organ cross talk in the microbiome. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 108(1), 339. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13180-9>
- Čierníková, S., Ševčíková, A., Števrková, V., & Mego, M. (2023). Diet-driven microbiome changes and physical activity in cancer patients. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1285516. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1285516>
- Cox, T., Lundgren, P., Nath, K., & Thaïss, C. A. (2022). Metabolic control by the microbiome. *Genome Medicine*, 14(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01092-0>
- Du, P., Jing, J., & He, X. (2022). Microbiota and their metabolites potentiate cancer immunotherapy: Therapeutic target or resource for small molecule drug discovery? *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1091124. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1091124>
- Duan, H., Xu, B., Luo, P., Chen, T., & Zou, J. (2025). Microbial metabolites and their influence on the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 16, 1675677. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1675677>
- Duncanson, K., Williams, G. M., Hoedt, E. C., Collins, C. E., Keely, S., & Talley, N. J. (2024). Diet-microbiota associations in gastrointestinal research: a systematic review. *Gut Microbes*, 16(1), 2350785. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2350785>
- Ebadpour, N., Abavisani, M., & Sahebkar, A. (2025). Microbiome-driven precision medicine: advancing drug

- development with pharmacomicrobiomics. *Journal of Drug Targeting*, 33(9), 1495–1510. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2025.2509283>
- Ersoy, S., Kömürcü, A., & Derin, D. Ö. (2023). Microbiota Awareness Study in Female Students Studying in the Department of Nutrition and Dietetics. *DergiPark (Istanbul University)*. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gsbdergi/issue/86858/1382114>
- Eskigülek, Y., Aytar, M., Özcan, A. İ., Davarcı, B. S., Atmaca, F., & Bağ, Ş. (2024). Hemşirelikte Mikrobiyota Çalışmaları: Kapsam belirleyici derleme. *DergiPark (Istanbul University)*. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/busbid/issue/89033/1539813>
- Fernandes, C., Miranda, M. C. C., Roque, C. R., Paguada, A. L. P., Mota, C. A. R., Florêncio, K. G. D., Pereira, A. F., Wong, D. V. T., Oriá, R. B., & Lima-Júnior, R. C. P. (2024). Is There an Interplay between Environmental Factors, Microbiota Imbalance, and Cancer Chemotherapy-Associated Intestinal Mucositis? *Pharmaceuticals*, 17(8), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph17081020>
- Ford, D. (2025). Interactions between the intestinal microbiota and drug metabolism – Clinical implications and future opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 235, 116809. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116809>
- Gamrath, L., Pedersen, T. H., Möller, M. G., Volmer, L. M., Holst-Christensen, L., Vestermark, L. W., & Donskov, F. (2025). Role of the Microbiome and Diet for Response to Cancer Checkpoint Immunotherapy: A Narrative Review of Clinical Trials. *Current Oncology Reports*, 27(1), 45–58. <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01622-6>
- Garjan, H. S., Omid, Y., Asghari, M. P., & Ferdousi, R. (2023). In-silico computational approaches to study microbiota

- impacts on diseases and pharmacotherapy. *Gut Pathogens*, 15(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00535-2>
- Gebrayel, P., Nicco, C., Khodor, S. A., Biliński, J., Caselli, E., Comelli, E. M., Egert, M., Giaroni, C., Karpiński, T. M., Łoniewski, I., Mulak, A., Reygner, J., Samczuk, P., Sérino, M., Sikora, M., Terranegra, A., Ufnal, M., Villéger, R., Pichon, C., ... Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
- Greathouse, K. L., Wyatt, M., Johnson, A. J., Toy, E. P., Khan, J., Dunn, K., Clegg, D. J., & Reddy, S. (2022). Diet-microbiome interactions in cancer treatment: Opportunities and challenges for precision nutrition in cancer. *Neoplasia*, 29, 100800. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100800>
- Guo, C., Kong, L., Xiao, L., Liu, K., Cui, H., Xin, Q., Gu, X., Jiang, C., & Wu, J. (2023). The impact of the gut microbiome on tumor immunotherapy: from mechanism to application strategies. *Cell & Bioscience*, 13(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01135-y>
- Hays, K. E., Pfaffinger, J. M., & Ryznar, R. (2024). The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. *PubMed Central*, 16(1), 2393270. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2393270>
- Holdcroft, A. M., Ireland, D. J., & Payne, M. S. (2023). The Vaginal Microbiome in Health and Disease—What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? *Microorganisms*, 11(2), 298. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020298>
- Holdoway, A., Page, F., Bauer, J., Dervan, N., & Maier, A. B. (2022). Individualised Nutritional Care for Disease-Related Malnutrition: Improving Outcomes by Focusing

- on What Matters to Patients. *Nutrients*, 14(17), 3534. <https://doi.org/10.3390/nu14173534>
- Hou, K., Wu, Z., Chen, X.-Y., Wang, J., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Huang, G., Khan, R., Zheng, Y., C, L., Li, Q., & Khan, I. (2023). Exploring the role of gut microbiota in advancing personalized medicine. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1274925. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1274925>
- Huang, J., Liu, W., Kang, W., He, Y., Yang, R., Mou, X., & Zhao, W. (2022). Effects of microbiota on anticancer drugs: Current knowledge and potential applications. *EBioMedicine*, 83, 104197. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104197>
- Jiang, Z., Xu, S., Hua, Y., Li, M., Tang, L., & Lin, Z. (2025). Impact of knowledge-attitude-practice model nursing based on reproductive health education on patients with reproductive tract infections. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 313, 114593. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114593>
- Kamath, S., Stringer, A. M., Prestidge, C. A., & Joyce, P. (2023). Targeting the gut microbiome to control drug pharmacomicrobiomics: the next frontier in oral drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 20(10), 1315–1331. <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2233900>
- Kaźmierczak-Siedlecka, K., Bulman, N., Ulaściński, P., Sobocki, B. K., Połom, K., Marano, L., Kalinowski, L., & Skonieczna-Żydecka, K. (2023). Pharmacomicrobiomics of cell-cycle specific anti-cancer drugs – is it a new perspective for personalized treatment of cancer patients? *PubMed Central*, 15(2), 2281017. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2281017>

- Khalil, M., Ciaula, A. D., Mahdi, L., Jaber, N., Palo, D. M. D., Graziani, A., Baffy, G., & Portincasa, P. (2024). Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. *Microorganisms*, 12(11), 2333. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112333>
- Kim, K., Lee, M., Shin, Y., Lee, Y. J., & Kim, T. J. (2025). Optimizing Cancer Treatment Through Gut Microbiome Modulation. *Cancers*, 17(7), 1252. <https://doi.org/10.3390/cancers17071252>
- Kim, S., Seo, S., & Kweon, M. (2024). Gut microbiota-derived metabolites tune host homeostasis fate. *Seminars in Immunopathology*, 46, 2. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01012-x>
- Kusmann, M., Cunha, D. H. A., & Berciano, S. (2023). Bioactive compounds for human and planetary health. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1193848. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1193848>
- Lagoumintzis, G., & Patrinos, G. P. (2023). Triangulating nutrigenomics, metabolomics and microbiomics toward personalized nutrition and healthy living. *Human Genomics*, 17(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00561-w>
- Lathakumari, R. H., Vajravelu, L. K., Satheesan, A., Ravi, S. S. S., & Thulukanam, J. (2024). Antibiotics and the gut microbiome: Understanding the impact on human health. *Medicine in Microecology*, 20, 100106. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2024.100106>
- Lei, W., Zhou, K., Lei, Y., Li, Q., & Zhu, H. (2025). Gut microbiota shapes cancer immunotherapy responses. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 11(1), 143. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00786-8>
- Li, Z., Xiong, W., Zhu, L., Wang, J., Zeng, Z., Kolat, D., Li, X., Zhou, D., Xu, X., & Zhao, L.-Y. (2024). Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer

- immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 17(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01541-w>
- Liu, Q., Yang, Y., Pan, M., Yang, F., Yu, Y., & Qian, Z. (2024). Role of the gut microbiota in tumorigenesis and treatment. *Theranostics*, 14(6), 2304–2328. <https://doi.org/10.7150/thno.91700>
- Liu, Y., Wang, J., & Wu, C. (2022). Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Frontiers in Nutrition*, 8, 634897. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.634897>
- Loh, J. S., Mak, W. Q., Tan, L., Ng, C. X., Chan, H. H., Yeow, S. H., Foo, J. B., Ong, Y. S., How, C. W., & Khaw, K. Y. (2024). Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- Lu, Y., Yuan, X., Wang, M., He, Z., Li, H., Wang, J., & Li, Q. (2022). Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Hematology & Oncology*, 15(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>
- Ma, Z., Zuo, T., Frey, N., & Rangrez, A. Y. (2024). A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation. *PUBLISSO (German National Library of Medicine)*, 9(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01946-6>
- Manrique, P., Montero, I., Fernandez-Gosende, M., Martínez, N., Hidalgo-Cantabrana, C., & Ríos-Covián, D. (2024). Past, present, and future of microbiome-based therapies. *Microbiome Research Reports*, 3(2), 23. <https://doi.org/10.20517/mrr.2023.80>
- Nguyen, N.-T. A., Jiang, Y., & McQuade, J. L. (2024). Eating away cancer: the potential of diet and the microbiome for

- shaping immunotherapy outcome. *Frontiers in Immunology*, 15, 1409414. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1409414>
- Ogunjobi, T. T., Okafor, A. M.-A., Ohuonu, N. I., Nebolisa, N. M., Abimbolu, A. K., Ajayi, R. O., Afuape, A. R., Ojajuni, M. G., Ogunbor, O. O., Elijah, E. U., Akinwande, K. G., Aigbagenode, A. A., Olaniran, T. S., Adewoyin, A. A., Kolapo, E. E., & Musa, A. (2024). Navigating the Complexity of the Human Microbiome: Implications for Biomedical Science and Disease Treatment. *Medinformatics*. <https://doi.org/10.47852/bonviewmedin42022988>
- Olatunji, A. O., Olaboye, J. A., Maha, C. C., Kolawole, T. O., & Abdul, S. (2024). Harnessing the human microbiome: Probiotic and prebiotic interventions to reduce hospital-acquired infections and enhance immunity. *International Medical Science Research Journal*, 4(7), 771–787. <https://doi.org/10.51594/imsrj.v4i7.1356>
- Olteanu, G., Pană, M.-A., Busnatu, Ștefan, Lupuliasa, D., Neacșu, S. M., Mititelu, M., Musuc, A. M., Ioniță-Mîndrican, C.-B., & Boroghina, S. C. (2024). Unraveling the Microbiome–Human Body Axis: A Comprehensive Examination of Therapeutic Strategies, Interactions and Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5561. <https://doi.org/10.3390/ijms25105561>
- Özhanlı, Y., Şengör, K., & Öztürk, D. (2022). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ve Hemşirelik Bakımı. *DergiPark (Istanbul University)*. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bingolsaglik/issue/74049/1077663>
- Pınarlı, Ç., Karaağaç, R. M., & Usta, E. (2025). Sirkadiyen Ritim ve Bağırsak Mikrobiyotası: Sağlığın Senkronize Uyumu. *Current Perspectives on Health Sciences*, 6(2), 81–92. <https://doi.org/10.58208/cphs.1596137>

- Putta*, D. S., Sian Lawrence, R. Hymavathi V, Swathi. (2026). Human Microbiota and Their Metabolites: Drivers of Host Physiology and Health. *Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research)*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18224422>
- Ren, Y., Wu, J., Wang, Y., Zhang, L., Ren, J., Zhang, Z., Chen, B., Zhang, K., Zhu, B., Liu, W., Li, S., & Xu, L. (2023). Lifestyle patterns influence the composition of the gut microbiome in a healthy Chinese population. *Scientific Reports*, 13(1), 14425. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41532-4>
- Routy, B., Jackson, T., Mählmann, L., Baumgartner, C. K., Blaser, M. J., Byrd, A. L., Corvaia, N., Coutts, K. L., Davar, D., Derosa, L., Hang, H. C., Hospers, G. A. P., Isaksen, M. L., Kroemer, G., Malard, F., McCoy, K. D., Meisel, M., Pal, S. K., Ronai, Z. A., ... Zitvogel, L. (2023). Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions. *Cancer Cell*, 42(1), 16–34. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.12.003>
- Sadrekarami, H., Gardanova, Z. R., Bakhshesh, M., Ebrahimzadeh, F., Yaseri, A. F., Thangavelu, L., Hasanpoor, Z., Zadeh, F. A., & Kahrizi, M. S. (2022). Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: special focus on intestinal microflora. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 301. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03492-7>
- Safarchi, A., Al-Qadami, G., Tran, C. D., & Conlon, M. A. (2025). Understanding dysbiosis and resilience in the human gut microbiome: biomarkers, interventions, and challenges. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1559521. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1559521>
- Schlechte, J., Zucoloto, A. Z., Yu, I.-L., Doig, C. J., Dunbar, M., McCoy, K. D., & McDonald, B. (2023). Dysbiosis of a microbiota-immune metasystem in critical illness is associated with nosocomial infections. *Nature Medicine*,

- 29(4), 1017–1027. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02243-5>
- Senchukova, M. A. (2023). Microbiota of the gastrointestinal tract: Friend or foe? *PubMed Central*, 29(1), 19–42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.19>
- Sert, H., & Altındış, M. (2025). Bağırsaktan Klinik Hemşirelik Uygulamasına; Mikrobiyom Bilgisinin Hemşirelik Eğitime Bütünleştirilmesi. *Journal of biotechnology and strategic health research*, 9(2), 88–98. <https://doi.org/10.34084/bshr.1765401>
- Shang, Z., Pai, L., & Patil, S. (2024). Unveiling the dynamics of gut microbial interactions: a review of dietary impact and precision nutrition in gastrointestinal health. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1395664. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1395664>
- Shi, Z., Li, H., Song, W., Zhou, Z., Li, Z., & Zhang, M. (2023). Emerging roles of the gut microbiota in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1139821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1139821>
- Ting, N. L.-N., Lau, H. C.-H., & Yu, J. (2022). Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes. *Gut*, 71(7), 1412–1425. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326264>
- Tini, S., Baima, J., Pigni, S., Antoniotti, V., Caputo, M., Palma, E., Cerbone, L., Grosso, F., Vecchia, M. L., Bona, E., & Prodam, F. (2025). The Microbiota–Diet–Immunity Axis in Cancer Care: From Prevention to Treatment Modulation and Survivorship. *Nutrients*, 17(17), 2898. <https://doi.org/10.3390/nu17172898>
- Tozzo, P., Delicati, A., & Caenazzo, L. (2022). Human microbiome and microbiota identification for preventing and controlling healthcare-associated infections: A systematic review. *Frontiers in Public Health*, 10, 989496. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.989496>

- Verdegaal, A. A., & Goodman, A. L. (2024). Integrating the gut microbiome and pharmacology. *PubMed Central*, 16(732). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg8357>
- Vos, W. M. de, Tilg, H., Hul, M. V., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71(5), 1020–1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- Wang, S., Ju, D., & Zeng, X. (2024). Mechanisms and Clinical Implications of Human Gut Microbiota-Drug Interactions in the Precision Medicine Era. *Biomedicines*, 12(1), 194. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010194>
- Wozniak, H., Beckmann, T. S., Fröhlich, L., Soccorsi, T., Terrier, C. L., Watteville, A. de, Schrenzel, J., & Heidegger, C. (2022). The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients. *Critical Care*, 26(1), 250. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04127-5>
- Wu, J., Zhang, H., Shao, J., Chen, D., Xue, E., Huang, S., Fu, Y., Tang, L., & Ye, Z. (2023). Healthcare for Older Adults with Multimorbidity: A Scoping Review of Reviews. *Clinical Interventions in Aging*, 1723–1735. <https://doi.org/10.2147/cia.s425576>
- Xiao, Y.-L., Gong, Y., Qi, Y.-J., Shao, Z., & Jiang, Y.-Z. (2024). Effects of dietary intervention on human diseases: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 59. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01771-x>
- Xie, Y., & Liu, F. (2024). The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 15, 1410928. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1410928>
- Yadegar, A., Bar-Yoseph, H., Monaghan, T., Pakpour, S., Severino, A., Kuijper, E. J., Smits, W. K., Terveer, E. M., Neupane, S., Nabavi-Rad, A., Sadeghi, J., Cammarota, G., Ianiro, G., Nap-Hill, E., Leung, D., Wong, K., & Kao, D. (2024). Fecal microbiota transplantation: current

- challenges and future landscapes. *Repository@Nottingham (University of Nottingham)*, 37(2). <https://doi.org/10.1128/cmr.00060-22>
- Yang, S., Zhao, S., Ye, Y., Jia, L., & Lou, Y. (2022). Global research trends on the links between gut microbiota and cancer immunotherapy: A bibliometric analysis (2012-2021). *Frontiers in Immunology*, 13, 952546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952546>
- Yıldırım, B. G., Açar, D. N., & Kasımoğlu, Y. (2023). Bağırsak Florasının Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 13(2), 268–275. <https://doi.org/10.33631/sabd.1118898>
- Zhang, M., Liu, C., Tu, J., Tang, M., Ashrafizadeh, M., Nabavi, N., Sethi, G., Zhao, P., & Liu, S. (2025). Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. *Molecular Cancer*, 24(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02305-x>
- Zhang, M., Liu, J., & Xia, Q. (2023). Role of gut microbiome in cancer immunotherapy: from predictive biomarker to therapeutic target. *Experimental Hematology and Oncology*, 12(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00442-x>
- Zhang, Y., Chen, R., Zhang, D., Qi, S., & Liu, Y. (2023). Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 160, 114295. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114295>
- Zhao, L.-Y., Mei, J.-X., Yu, G., Lei, L., Zhang, W., Liu, K., Chen, X., Kołat, D., Yang, K., & Hu, J. (2023). Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01406-7>

- Zhao, Q., Chen, Y., Huang, W., Zhou, H., & Zhang, W. (2023). Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 386. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01619-w>
- Zhou, P., Chen, C., Patil, S., & Dong, S. (2024). Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1355542. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1355542>

BK VİRUS

Selçuk KAYA¹

Yeşim TOK²

1. TARİHÇE

Doğada yaygın olarak bulunmaları ve birçok omurgalı türünü enfekte etmesiyle bilinen polyomaviruslar; vücutta birçok klinik duruma yol açabilirler. Latent olarak kalabilir, immunsupresif kişilerde reaktivasyona uğrayıp olarak klinik duruma yol açabilir, onkojenik potansiyelleri ve bazı insan tümörleriyle ilişkileri sebebiyle insan sağlığı açısından önem arz eder. Latince’de polyomavirus, “çok sayıda tümör oluşturan virüs” (*poly-*: çok, *-oma*: tümör) anlamını taşımaktadır.

Bilinen ilk polyomavirüs olan Murine K virüsü (MuPyV) Kilham tarafından 1952 yılında farelerde tanımlanmıştır [1]. Sonrasında 1953 yılında Gross tarafından “mouse polyomavirüs”ü (MPyV) olarak adlandırılan yeni doğan farelerde tümör oluşumuna neden olan virüs izole edilmiştir [2]. 1958 yılında polyomavirüs olarak tanımladıkları virüsün kemiricilerde tümör oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Ailenin diğer üyesi 1960 yılında Rhesus tipi maymunları infekte eden Simian polyomavirüs; Sweet ve Hilleman tarafından polio ve adenovirüs aşılarının başka virüslerle kontaminasyonunun araştırılması sırasında bulunmuştur [3]. Hücrelerde vakuol oluşturmaları ve maymunlarda görülen kırkinci virüs olması

¹ Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8637-6345.

² Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4970-9216.

nedeniyle SV40 (*Simian vacuolating virus 40*) olarak isimlendirilmiştir. O dönemde yaklaşık 100 milyon kişiye yapılan ve onkojenik olduğu düşünülen SV40 ile kontamine aşılardan kansere yol açacağından korkulmuş fakat sonraki çalışmalarda bu durumu destekleyen bir kanıt bulunamamıştır [4].

Polyomaviridae ailesinin insanları enfekte ettiği bilinen ilk üyeleri BK ve JC virüsleri; 1971 yılında tanımlanmış olup izole edildikleri hastaların ad ve soyadlarının baş harfleri kullanılarak adlandırılmıştır [5]. Böbrek transplantasyonu yapılan nefropatik bir hastanın idrar örneğinden BKV, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişen Hodgkin lenfomalı bir hastanın beyin dokusundan ise JCV izole edilmiştir [6].

Yeni insan polyomavirüsleri olan KI (KIPyV) ve WU (WUPyV), 2007 yılında birbirinden bağımsız olarak, akut solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların nazofaringeal aspirat örneklerinden izole edilmişlerdir [7,8]. Bu virüsler, tanımlandıkları kurumların baş harfleri (KI; Karolinska Institute ve WU; Washington University) ile isimlendirilmiştir. 2008 yılında, Merkel hücre karsinomu olan bir hastanın tümör dokusunda yeni bir polyomavirüs genomu saptanmış ve *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV) olarak adlandırılmıştır [9]. Daha sonra bunu, 2010 yılında sağlıklı erişkinlerin deri ve saç örneklerinden izole edilen iki polyomavirüs (HPyV6, HPyV7) ile kalp transplantasyonu yapılan bir hastanın keratolitik spikül örneğinden izole edilen bir polyomavirüs (*Trichodysplasia spinulosa-associated virus*; TSPyV) izlemiştir [10, 11]. 2011 yılında ise, böbrek transplantasyonu yapılan asemptomatik bir hastanın kan ve idrar örneğinden tanımlanan yeni polyomavirüs HPyV9 olarak isimlendirilmiştir [12]. 2012 yılına gelindiğinde, en yeni insan polyomavirusları olarak birbirini izleyen üç virüsün tanımlandığı görülmektedir. Bunlardan biri, WHIM (Wart, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis) sendromlu bir hastanın anal kondiloma örneklerinden tanımlanan

HPyV10; diğeri Malawili sağlıklı bir çocuğun dışkı örneğinden tanımlanan MWPyV (*Malawi polyomavirus*); bir diğeri ise ishali olan Meksikalı bir çocuğun dışkı örneğinden tanımlanan MXPyV (*Mexico polyomavirus*) virüsleridir [13-15]. 2013 yılının başında, Malawi’de sağlıklı bir çocuğun dışkı örneği ile St.Louis’de ishali olan bir çocuğun dışkı örneğinde yeni bir polyomavirüs daha tanımlanmış ve *Saint Louis polyomavirus* (STLPyV) olarak adlandırılmıştır [16]. En son olarak da Human polyomavirus 13 (HPyV13) de denilen New Jersey polyomavirus, 2014 yılında bildirilmiştir. Virüs, sistemik vaskülit, miyozit, ve retinal körlüğü olan pankreas nakilli bir hastadan alınan kas biyopsi örneğinden izole edilmiştir [17].

2. SINIFLANDIRMA

Önceden papillomavirüsler ile birlikte *Papovaviridae* ailesinde yer alan polyomavirüsler, 2000 yılından itibaren *Polyomaviridae* ailesi Polyomavirüs cinsi içinde sınıflandırılmıştır. Fakat ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) tarafından 2011 yılında yapılan yeni sınıflamada *Polyomaviridae* ailesi *Orthopolyomavirus*, *Wukipolyomavirus* ve *Avipolyomavirus* olarak üç cinse ayrılmıştır [18] Bunlardan Wukipolyomavirus sadece insan polyomavirüslerini (KIPyV, WUPyV, HPyV6, HPyV7); Orthopolyomavirus insan (BKV, JCPyV, MCPyV, TSPyV, HPyV9), primat (maymun, orangutan, şempanze, goril), kemirici (fare, hamster) ve diğer memeli (yarasa, sığır vb.) polyomavirüslerini; Avipolyomavirus ise kuş polyomavirüslerini içermektedir

3. BK VİRÜS GENOMU

BKV 40-45 nm çapında, $3-5 \times 10^6$ dalton molekül ağırlığında 72 pentamere sahip; küçük, ikozahedral kapsid içeren zarfsız virüslerdir. Viral genom ortalama 5 kilobaz büyüklüğünde olup, çembersel, çift iplikli, hiper sarmal DNA'dan oluşmaktadır. Virionları ikozahedral simetri göstermektedir [19] .

Viral genom yapısının % 88'ini protein ve %12'sini DNA oluşturur [20]. BKV genomu üç bölgeye ayrılan toplam 5000 baz çiftinden oluşur. Bu bölgeler; düzenleyici proteinleri kodlayan erken gen bölgesi, kapsid proteinleri ile agnoproteinlerini kodlayan geç gen bölgesi ve replikasyon orijini ile erken ve geç genlerin transkripsiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan dizileri taşıyan kodlama yapmayan kontrol bölgesidir (noncoding control region - NCCR) [5, 21].

♦ **Erken viral gen bölgesi (EGVR):** Bu bölgede transkripsiyon, enfeksiyon sürecinde virüsün yaşam döngüsünün erken evresinde DNA replikasyonundan önce görülür. Büyük T (large T; LT) ve küçük T (small T; sT) antijeni olarak adlandırılan, yapısal olmayan, düzenleyici proteinleri kodlar. Bu antijenler nükleusta toplanır ve hücre büyümesini stimüle ederler. Bu antijenler replikasyon için oldukça önemlidir. Virüsün replikasyonu konak hücrenin çoğalmasına bağlı olduğundan hücrenin sürekli S fazında tutulması gereklidir. T antijenleri bu görevi üstlenmekte, hücre döngüsünü kontrol eden önemli proteinlere (p53, pRb vb.) bağlanıp onları inaktive ederek hücreyi S fazında tutmaktadır. Büyük T antijeni Rb ve p53 tümör supresör proteinlerine bağlanarak hücre ölümünü engeller.

♦ **Geç viral gen bölgesi (LVGR):** Virüs DNA'sının replikasyonu başladıktan sonra virüs transkripsiyona uğrar. Çekirdekte toplanıp hücre lizisi ile yaklaşık 10.000 ile 100.000 virionun serbest kaldığı, VP1, VP2 ve VP3 olarak adlandırılan

kapsid proteinlerini ve düzenleyici role sahip agnoproteinlerini kodlar.

VP1 virüsün glikoprotein yapıdaki hücre reseptörüne tutunmasını sağlayan ve hemaglutinasyondan sorumlu bir dış proteindir. Enfeksiyon ve hemaglutinasyon anti-VP1 antikorları ile inhibe edilmektedir [22].

♦ **Kodlama yapmayan kontrol bölgesi (NCCR):** Erken ve geç gen bölgeyi ayıran, çeşitli bağlanma bölgeleri içeren ve değişken özelliğe sahip bir bölgedir Bu bölge çeşitlilikten ve virülanstan sorumludur. Replikasyon ve transkripsiyonun regülasyonunu sağlar.

4. BKV VİRÜSÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ

Persistan veya litik enfeksiyon yoluyla hastalığa sebep olan BKV, çoğalması için uygun bir konak hücrelerine alınmalıdır. Bunlar vücutta farklı doku veya organlarda bulunan çeşitli hücreler olabilir. Replikasyon ve reaktivasyon esas olarak böbrek ve üriner traktusta görülmektedir.

BK virüsü hücre membranındaki glikoproteinlere N-bağı ile bağlı α 2-3 sialik asite bağlanır. Terminal α 2-8 bağıyla bağlı siyalik asit kalıntısı taşıyan GD1b ve GT1b gangliozidlerinin de böbrek hücrelerine girişte rol oynadığı bildirilmiştir [23]. Virüsün reseptöre tutunmasındaki majör kapsid proteini VP1'dir. VP1'in hücre yüzeyine bağlanmasının ardından BKV hücreye kaveola aracılı endositozla girer [24]. Kaveola, hücre yüzeyinde bulunan, kaveolin proteini içeren, kolesterol ve sfingolipid bakımından zengin, cep şeklinde bir yapıdır. Virüsün reseptöre bağlanması sonrasında hücrede, tirozin kinaz aktivasyonu, aktin iskeleti depolimerizasyonu ve bağlanma bölgesi çevresinde dinamin yığılması sonrasında kaveola yapısı virüsü çevreler ve oluşan

kaveozom hücre membranından ayrılarak sitoplazmaya geçer [25].

Hücre içine alınan BKV mikrotübüller aracılığı ile endoplazmik retikuluma taşınır [26]. Endoplazmik retikulum yoluyla taşınmanın en önemli avantajı kapsidin soyulmasını kolaylaştıran şaperonları, disülfid izomerazları ve redüktazları kendi içerisinde içermesidir. Ayrıca virionun nükleusa ulaşabilmesi için gerekli etkileşimler ve konformasyonel değişiklikler de endoplazmik retikuluma gerçekleşir [27]. Dış kapsidin soyulması ile VP2 ve VP3 proteinleri açığa çıkar ve viral DNA'nın nükleusa taşınmasını sağlarlar. Nükleusta replikasyon başlar.

Erken kodlama bölgesi viral yaşam döngüsünü düzenlese de; BKV replikasyonu erken genlerin fonksiyonları dışında büyük oranda konak hücreye de bağlıdır. İlk olarak viral DNA'dan önce erken mRNA transkripsiyonu olur. Erken mRNA'lar sitoplazmaya geçerek erken proteinlerin yani LT antijen, st antijen ve trunke tümör antijeni (Trunc-Tag)'nin sentezini gerçekleştirir. Sonrasında erken proteinler çekirdeğe döner ve çok sayıda LT antijen molekülleri kompleks oluşturarak NCCR bölgesine bağlanır. Bu kompleks helikaz enzimi gibi özellik göstererek DNA'nın açılmasına ve replikasyonun başlamasına neden olur. LT antijeni retinablastoma (RB) tümör baskılayıcı protein ailesinin (pRb, p107, p130) üyelerine bağlanarak konakçı hücreyi hücre döngüsünün S fazına yönlendiren önemli bir düzenleyici moleküldür. Ayrıca p53'e bağlanarak da apoptozu önler. Ardından saat yönünde geç bölge genlerinin transkripsiyonu başlar. Aynı zamanda yapısal proteinler olan kapsid proteinleri VP1, VP2 ve VP3'ün translasyonu sitoplazmada olur ve agnoproteinin yardımıyla nükleusa taşınırlar ve replike olmuş viral DNA'larla bir araya gelirler [28, 29]. Genomun paketlenmesi ve virion oluşumu çekirdekte gerçekleşir. Bu evrede viral partiküller nükleusta

elektron mikroskobu ile kristal benzeri yapılar olarak görülürken, ışık mikroskopunda nükleer inklüzyon cisimcikleri olarak tanımlanırlar. Bu evrenin prototipi idrarla atılan “decoy hücreleri”dir [30, 31]. Son olarak olgun virüs partikülleri çekirdekten çıkarak veziküller içinde taşınır ve hücre membranında ekzositoz ile salınır.

5. EPİDEMİYOLOJİ

BK virüs dünya üzerinde oldukça yaygındır ve seroprevalansı %70-90 arasındadır [22]. BKV primer enfeksiyonu çocukluk döneminde özellikle 5-9 yaşlarında olmaktadır. On yaşına kadar çocukların %60-100’ünde BK antikörlerinin bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu oran yetişkin yaş grubunda %75’e kadar gerilemektedir.

Birçok araştırmaya rağmen virüsün bulaş yolu tümüyle aydınlatılmış değildir. BKV DNA’sının tonsil dokusunda saptanmış olması ve yüksek seropozitiflik oranları, virüsün ana bulaşma yolunun solunum yolu olduğunu düşündürmektedir. Virüs dış ortam koşullarına oldukça dirençlidir. Kirli sularda BKV DNA’sı saptanmıştır ve toprakta bulunan kirli sular virüsün önemli rezervuarlarından biridir. Bu nedenle fekal-oral bulaşın da olası olduğu düşünülmektedir. Diğer potansiyel bulaş yolları idrar, kan transfüzyonu, plasenta yolu, semen ve organ transplantasyon olası diğer bulaşma yollarıdır [32].

Primer enfeksiyon sonrası latent kalan BK virüsü bazı faktörler sonucu geçici asemptomatik reaktivasyona neden olabilir. Bu risk faktörlerinden bazıları; gebelik (özellikle 3. trimestir), yaşlılık, kronik hastalıklar (diyabet, siroz v.b.) , otoimmün hastalıklar, HIV ve immunsupresif tedavidir. Sağlıklı asemptomatik bireylerde virüri %5-20 oranında görülürken reaktivasyon sonrası özellikle immunsupresif bireylerde bu oran %60’a kadar çıkabilir [33]. İmmunsupresyon derecesi ile de

virüsü oranı artabilir [34]. Ayrıca hamile kadınların %3'ünde ve kanserli hastaların %10'unda BK virüsüne rastlanılmaktadır.

6. PATOGENEZ

BKV primer enfeksiyonu çocukluk çağında genellikle hafif solunum yolu enfeksiyonu veya ateş gibi belirtiler gösterir. Çoğu zaman ise hastalık asemptomatik olarak geçirilir. Sonrasında virüs üriner sisteme geçerek burada latent kalır. Bu latent enfeksiyonun kontrolü CD4 ve CD8 T hücre bağışıklığına bağlıdır. İmmün sistemi sağlam konakta klinik tabloya yol açmadan sadece virüsüye sebep olabilir. Asemptomatik BKV virüsü vakalarının çoğu nefropati ve hemorajik sistit ile ilişkili değildir. Latent BKV'nin klinik gösteren reaktivasyonu HIV enfeksiyonu veya transplantasyon gibi bağışıklığı baskılanmış bireylerde ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple BKV patogenezi, konağın yatkınlığı, hedef organ hasarı ve immünsüpresyon derecesini de içeren birkaç faktörün sonucudur [35].

Virüs solunum yolu ile girer ve diğer organlara kan yolu ile ulaşır. Lenfositler virüsün latent kaldığı ikinci bölgelerdir. Diğer latent enfeksiyon bölgeleri; kalp, akciğer, tonsiller, dalak ve lenf nodlarıdır. BK virüs DNA'sı ayrıca; beyin, karaciğer, mide, paratiroid bezi, periferik kan mononükleer hücreleri, mesane, rahim ağzı, vulva, prostat, dudaklar ve dil gibi normal dokularda da tespit edilmiştir. Viral genom plazmid halinde ya da konak hücre genomuna integre halde kalabilir, bu sayede immün temizlenmeden kaçabilir. Hücresel immün sistemdeki yetersizlik grafitte aktif viral replikasyonun başlamasına neden olur, bunu idrarda virüsün bulunması ve viremi takip eder. Ayrıca sporadik BK virüs reaktivasyonları konjenital immün yetmezlikli veya HIV gibi sekonder immün yetmezlikli hastalarda görülebilir [36].

Enfeksiyon sırasında viremi ile ürogenital sisteme geçen virüs, tübüler epitel hücrelerinde latent döneme girer. Bazal membranda nekroz ve litik destrüksiyon yaparak tübüler sıvının interstisyel alana geçip, burada birikerek interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi yapmasına neden olur [37].

BK virüs enfeksiyonu için risk faktörlerini özetlersek [30, 32,]:

- Kişinin immün durumu, yaşlılık, kanser, komorbid hastalıklar
- Sekonder immün yetmezlik; hücresel immün yetmezlik viral replikasyonun başlamasına neden olabilir.
- HIV regüler proteini (tat) JC virüs transkripsiyonu artırır, bu da HIV pozitif hastalarda neden BK virüs sıklığının yüksek olduğunu açıklayabilir.
- Transplantasyon yapılacak hastanın HLA uyumsuzluk derecesi, erkek cinsiyet, beyaz etnik köken
- Transplantasyon sonrası doku hasarı/ hücresel rejenerasyon; Bu, aynı derecede immünsüpresyon altında olmasına rağmen nakil edilen organ dışındaki organların neden BK virüs tarafından etkilenmediğini açıklayabilir.
- İmmünsüpresif tedavi ve tipi; İmmün disfonksiyona ek olarak immünsüpresif tedavi virülan mutantların gelişimini kolaylaştırarak BKV enfeksiyonu riskini artırabilir.
- Seronegatif olmak; viremiye ve BKV nefropatisi gelişimine zemin hazırlar.

7. İMMÜN YANIT

Doğal bağışıklık, primer enfeksiyonun kontrolünde büyük önem taşımaktadır. Doğal bağışıklığın elemanlarından biri olan defensinler, enfeksiyon etkenlerine karşı antimikrobiyal etkili küçük peptidlerdir. Bu peptidlerden insan alfa defensin 5 (HD5) ürogenital yolda bulunmaktadır. HD5'in BKV ile doğrudan ilişki kurduğu ve viriyonlarda agregasyona yol açarak hücreyle bağlantı kurmalarını önlediği gösterilmiştir [38].

BKV gibi birçok virüs, replikasyon sürecinde hücre içinde çift iplikli RNA (dsRNA) yapısı oluşturur. Oluşan dsRNA yapıları, Toll benzeri reseptör 3 (TLR3) ve retinoik asit indüklenebilir gen I (RIG-I) tarafından algılanarak proinflamatuvar sitokin ve kemokin ekspresyonunun gerçekleşmesini sağlar [39].

BKV enfeksiyonunun kontrolünde en önemli rolü özgül T hücre yanıtı üstlenmektedir. T hücre yanıtı, BKV'nin yapısal proteinleri VP1, VP2 ve VP3 ile büyük T antijenine karşı gelişmektedir. CD8 T hücreleri ağırlıklı olarak LT antijenine spesifik olduğu ve CD4 T hücrelerinin VP1'e spesifik olduğu düşünülmektedir. VP3'ünse hem CD4 hem de CD8 hücrelerinin hedefi olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda, CD4 hücrelerinin, gamma interferon (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve sitolitik ekspresyon yoluyla aracılık ederek BKV enfeksiyonunu kontrol etmede doğrudan bir role sahip olduğu gösterilmiştir [40].

Humoral immün yanıtta, BKV'nin VP1 proteinine karşı oluşan nötralizan antikorların primer enfeksiyonda virüsün yayılımını önleyebildiği bildirilmiştir [40]. Ancak transplantasyon öncesinde BKV seropozitifliği, reaktivasyona ve sonrasında gelişen hastalıklara karşı koruma sağlamamaktadır. Bununla birlikte seronegatiflik durumunun BKV viremi ve

BKV nefropatisi gelişiminde bir risk faktörü olduğu ifade eden çalışmalar mevcuttur [41].

8. KLİNİK

BK virüsü ile oluşan primer enfeksiyon genellikle asemptomatik geçer. Primer enfeksiyonu geçiren çocuklarda nadiren ateş ve belirgin olmayan akut üst solunum yolu semptomları görülebilir. Bazen vakaya akut sistit eşlik edebilir. İmmunkompetan çocuk ve erişkinlerde primer enfeksiyon sırasında nadiren virüri veya viremi görülebilmekle birlikte enfeksiyon sonrası seropozitif kişilerin idrarlarında virüs genellikle saptanmayabilir. Akut enfeksiyon sonrası latent olarak kalan virüs sağlıklı insanlarda yaşam boyu semptomsuz olarak devam eder [42]. BKV kısmi veya mutlak immün yetmezlik sırasında latent enfekte kişilerde yeniden aktif hale gelebilir. Semptomsuz virüriden, şiddetli ya da ölümcül bir hastalığa kadar değişik tablolara neden olabilir [42].

BKV immunsuprese bireylerde reaktif olduğunda çeşitli ciddi klinik tablolar oluşturmaktadır. En önemlileri renal transplant hastalarında görülen BKV'ye bağlı nefropati ve üreter stenozudur. Ayrıca kemik iliği transplant (KİT) hastalarında görülen geç başlangıçlı hemorajik sistittir. Daha az sıklıkta ise diğer organ transplant hastalarında, sistemik lupus eritematozuslu bireylerde ve AIDS hastalarında reaktivasyona ve hastalığa neden olmaktadır.

9. BK VİRÜS İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

9.1. Nefropati

BK virüs ilişkili nefropati nativ bir böbrekte nadiren ortaya çıksa da; renal transplant alıcılarında bu oran % 1-10 arasındadır. Çoğu vakada tansplantasyon sonrası 2 yıl içinde

gelişen ve yüksek oranda greft kaybı ile sonuçlanabilen bir durumdur [43]. BKV nefropatisine bağlı greft kaybı günümüzde CMV enfeksiyonuna göre 10 kat daha fazla görülmektedir [44].

Renal transplantasyon sonrası vakaların yaklaşık yarısında nakil sonrası ilk 3 ayda virüri gözlenir. Yüksek virüri düzeyi görülenlerin % 10-15'inde ortalama 4 hafta içinde viremi görülür ve 12 hafta sonrasında bu durum nefropatiye dönüşebilir. Posttransplat ikinci ve altıncı aylar arasında nefropati insidansı en yüksektir. BKV'ye bağlı nefropati tablosu oluşan hastaların %1-10'unda da greft kaybı meydana gelir.

BK virüs nadir olarak nativ böbrekte de nefropatiye neden olabilmektedir. Özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda bu duruma rastlanabilir. Onun dışında kemik iliği transplant hastalarında, akciğer-kalp transplant hastalarında ve HIV ile enfekte kişilerde görülebilir [45].

9.2. Üreteral Darlık

Renal transplantasyon sonrası BKV'e bağlı üreteral stenoz insidansı % 3, genel transplant hastalarında ise % 0,5-6 arasındadır. Nakil sonrası aylar ya da yıllar sonra görülebilir. Üreteral stenoz gelişen renal transplant hastalarında, transplante edilen böbreğin innervasyonu olmadığı için bu hastalarda genellikle ağrı ve rahatsızlık hissi olmaz. Ayrıca üriner obstrüksiyon ortaya çıktığında buna bağlı kreatinin düzeylerinde artış görülür [38].

9.3. Hemorajik Sistit

Hemorajik sistit; dizüri, sık idrar yapma, sıkışma hissi, suprapubik hassasiyet ve değişen derecelerde hematüri semptomları ile karakterize bir hastalık olup ciddi durumlarda, belirgin kanama ve pıhtı oluşumu, idrar yolu tıkanıklığı, şiddetli ağrı, kontrol edilemeyen kanama ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Hemorajik sistit BK virüs ile ilişkili en yaygın komplikasyondur. En sık kemik iliği transplant alıcılarında görülür. Bu hastaların yoğun kemoterapi rejimleri immünsüpresyona ve mesane mukozasında hasara neden olur. Yüksek BKV replikasyonu hasar görmüş olan mukoza tabakasında soyulmaya neden olur ve sonucunda bu bölgede inflamasyon gelişir. Viral yük artar ve BK virüsün sitopatik etkisi ile birlikte hematüri meydana gelir. Hastaların yaklaşık % 50'sinde transplantasyon sonrası 2 ay içinde yüksek viral yük ($>10^7$ kopya/ml) saptanır ve bunların yaklaşık % 20'sinde hemorajik sistit gelişir.

9.4. Kanser

BKV'nin kansere neden olduğuna dair elimizde kesin veriler bulunmamaktadır fakat çeşitli çalışmalar farklı hipotezler öne sürmüştür. Tümör gelişiminde, erken ve geç gen ekspresyonunda gerçekleşen dengesizlik büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Erken gen ekspresyonunda artışla birlikte ortamda büyük T antijeninin birikmesi, bu süreçte etkili olmaktadır. LT antijen ve st antijenin ekspresyonunun onkojenik olabileceği öne sürülmüştür. LT antijen ve st antijenin, hücre çoğalmasına neden olan, p53 ve pRb gibi tümör baskılayıcı proteinleri inaktive edebilme kabiliyetleri nedeniyle proonkojenik oldukları bilinmektedir.

Virüsün litik enfeksiyona yol açması, insanda tümör gelişiminden koruyucu bir özellik olarak değerlendirilebilir. Ancak immün sistemi baskılanmış hastaların, yüksek düzeyde görülen virüs replikasyonu nedeniyle erken ve geç gen ekspresyonunda uyumsuzluk riskiyle karşı karşıya oldukları düşünülebilir [46].

İnsanda beyin tümörü, kolorektal tümör, adenokarsinom, pankreas kanseri, prostat kanseri ve mesane kanseri olgularında saptanan BKV DNA'sı nedeniyle virüsün kanser oluşumu ile

ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür fakat elimizde kesin bir veri bulunmamaktadır. Bunlar öne sürülerek insanlarda “kanıt yetersizliği” ve deney hayvanı modellerinde ise “yeterli kanıt” olmasına dayanarak Dünya Sağlık Örgütü’nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı Monograf Çalışma Grubu yakın zamanda BKV’yi “insanlarda olası karsinojen” (grup 2B) olarak sınıflandırmışlardır [47].

10. TANI

BK virüs enfeksiyonlarının genellikle asemptomatik veya spesifik olmayan belirtilerle seyretmesi nedeniyle, klinik tanı konulması pek mümkün değildir. Tanı genellikle sitolojik inceleme, biyopsi ve/veya moleküler yöntemlerle konulmaktadır.

10.1. Sitolojik İnceleme

BKVN’nin histolojik olarak karakteristik özelliği epitelde inklüzyon cisimleri ve epitelyal nekrozdur (sitopatik etki). En çok etkilenen hücre grubu renal tübüler epitel hücreleridir. Daha az olarak da Bowman boşluğundaki parietal hücreler etkilenir. Etkilenen hücrelerin hacimleri artar, nekrotik hale gelirler ve tübüler lümene dökülürler. Bu aşamada ürotelyal hücrelerde BK virüsünü saptamak için sıkça kullanılan bir yöntem olarak idrarın sitopatolojik incelemesi yapılır. İdrar sedimentinden hazırlanan preparatların Papanicalou (PAP), Hemotoksilen Eozin veya Giemsa boya ile boyanmasıyla enfekte hücreler, normalden büyük çekirdek yapıları ve çekirdek içi buzlu cam görünümü oluşturan tek, geniş, bazofilik inklüzyon cisimciklerinin varlığı ile tanınırlar. Hücrelerin bu görünümüne “kuş gözü” görünümü denir. Enfekte bu renal tübüler hücreler decoy hücreleri olarak adlandırılır [22].

10.2. Serolojik Testler

Polyomavirüs serolojisinde hemaglutinasyon inhibisyon, immunfloresan antikor ve enzim immünassay (EIA) yöntemleri kullanılmıştır.

İdrarda direk floresan antikor yöntemi ile antijen saptanması mümkün olmakla birlikte rutin uygulama için pratik değildir. BKV antijenlerinin (VP1 ve agnoprotein) tespitinde poliklonal serumlar denenmiştir. BKV büyük T antijenini tanıyan monoklonal antikorlar böbrek biyopsi örneklerinde virüs tespiti için kullanılmıştır [42].

Serolojik tanı; toplumlarda yüksek seropozitifliğin olması, reaktivasyon sırasında IgM kinetiğinin değişken olması ve reaktivasyonların genellikle asemptomatik seyretmesi gibi nedenlerden dolayı çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Ayrıca immün suprese veya HIV ile enfekte hastalarda BKV spesifik antikorların düşük düzeyde olması ya da yaşla birlikte azalması da sonuçların yorumlanmasında güçlük yaratabilir [48]. Bununla birlikte seroloji BKV'nin epidemiyolojisinin anlaşılması üzerine önemli bir rol oynamakta ve dünya çapında dağılımı konusunda bilgi sağlamaktadır.

10.3. Moleküler Testler

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile idrarda viral DNA'nın kantitatif tahmini en sık kullanılan tanı yöntemidir. İdrarda, kanda ve serebrospinal sıvıda BKV DNA'yı saptamaya yarayan bu nükleik asit testleri, yüksek duyarlık (%100), özgüllük (%88) ve negatif prediktif değere (%100) sahiptir [49]. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi, BKV viral yük ölçümü için kullanılan temel teknoloji olarak kabul edilmektedir. Ayrıca kantitasyona imkan sağlaması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle tanıda en yaygın kullanılan yöntemdir. BKV enfeksiyonunun erken tanısı, nefropatinin önlenmesinde gerekli

yaklaşımların uygulanması bakımından büyük önem taşımakta olup moleküler yöntemler bu anlamda önemli rol üstlenmektedir.

BK virüsü, virüs replikasyonunun ilk işaretidir. Sağlıklı kişilerde BKV reaktivasyonu ile asemptomatik virüri, %10'a varan oranlarda gözlenmekte olup düşük düzeyde ($<10^5$ kopya/ml) virüs saptanmaktadır. Virüs replikasyonunun devam etmesiyle BKNV riski artar. Daha önceki çalışmaları baz aldığımızda virüsün BKNV'ye dönüşmesi için idrardaki viral yükün 10^7 kopya/ml eşik değerinin üzerinde olması gerekmektedir. Özellikle böbrek ve kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen immünsüpresyon nedeniyle gerçekleşen yüksek düzeydeki virüs replikasyonu ile idrarda saptanan BKV yükü 10^7 kopya/ml'nin üzerine ulaşabilmektedir.

Böbrek dışındaki solid organ transplantasyonu alıcılarında BKV virüsünün endojen BKV reaktivasyonu sonucu görülen ve nadir olarak hastalık gelişimi ile sonuçlanan bir durum olduğu ifade edilmektedir [50]. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların idrarında 10^7 kopya/ml'nin üzerinde virüs varlığının BKV'ye bağlı hemorajik sistit gelişimi riskinin bir göstergesi olduğu ifade edilmektedir. Plazmadaki BKV viral yükünün 10^4 kopya/ml'den daha yüksek saptanması ise büyük ölçüde hemorajik sistit gelişimiyle ilişkili bulunmaktadır [51].

10.4. Elektron Mikroskopisi

BKV ile enfekte hücreler elektron mikroskopunda ortalama 40 nm çapında, zarfsız virionların intranükleer agregatlar oluşturması şeklinde görülürler. Binlerce virionu içeren intranükleer inklüzyonlar kristal agregatlar oluşturacak şekilde toplanırlar. Bu üç boyutlu agregatlara "haufen" (yığın) adı verilir. Bu yöntemin en büyük avantajı BKV nefropatisi ile asemptomatik BKV replikasyonunu ayırabilmesidir. İmmünohistokimyasal testlere ve gerçek zamanlı PCR yöntemine

göre daha düşük sensitiviteye sahiptir ve daha pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle geniş çaplı bir kullanım alanına sahip değildir [52].

KAYNAKLAR

1. Kilham, L., *Isolation in suckling mice of a virus from C3H mice harboring Bittner milk agent*. Science, 1952. 116(3015): p. 391-2.
2. Gross, L., *A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice*. Proc Soc Exp Biol Med, 1953. 83(2): p. 414-21.
3. Sweet, B.H. and M.R. Hilleman, *The vacuolating virus, S.V. 40*. Proc Soc Exp Biol Med, 1960. 105: p. 420-7.
4. Us, D., *[New, newer, newest human polyomaviruses: how far?]*. Mikrobiyol Bul, 2013. 47(2): p. 362-81.
5. Imperiale MJ, Major EO. Polyomaviruses. Knipe DM ve Howley PM, editörler. Fields Virology. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. pp.2263-2298.
6. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papovaviruses from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet. 1971;1(7712):1257-60.
7. Gardner, S.D., et al., *New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation*. Lancet, 1971. 1(7712): p. 1253-7.
8. Allander, T., et al., *Identification of a third human polyomavirus*. J Virol, 2007. 81(8): p. 4130-6.
9. Gaynor, A.M., et al., *Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections*. PLoS Pathog, 2007. 3(5): p. e64.
10. Feng, H., et al., *Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma*. Science, 2008. 319(5866): p. 1096-100.

11. Schowalter, R.M., et al., *Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin*. Cell Host Microbe, 2010. 7(6): p. 509-15.
12. van der Meijden, E., et al., *Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient*. PLoS Pathog, 2010. 6(7): p. e1001024.
13. Scuda, N., et al., *A novel human polyomavirus closely related to the african green monkey-derived lymphotropic polyomavirus*. J Virol, 2011. 85(9): p. 4586-90.
14. Buck, C.B., et al., *Complete genome sequence of a tenth human polyomavirus*. J Virol, 2012. 86(19): p. 10887.
15. Siebrasse, E.A., et al., *Identification of MW polyomavirus, a novel polyomavirus in human stool*. J Virol, 2012. 86(19): p. 10321-6.
16. Yu, G., et al., *Discovery of a novel polyomavirus in acute diarrheal samples from children*. PLoS One, 2012. 7(11): p. e49449.
17. Lim, E.S., et al., *Discovery of STL polyomavirus, a polyomavirus of ancestral recombinant origin that encodes a unique T antigen by alternative splicing*. Virology, 2013. 436(2): p. 295-303.
18. Mishra N, Pereira M, Rhodes RH, An P, Pipas JM, Jain K, et al. *Identification of a novel polyomavirus in a pancreatic transplant recipient with retinal blindness and vasculitic myopathy*. J Infect Dis. 2014;210:1595. .
19. Johne, R., et al., *Taxonomical developments in the family Polyomaviridae*. Arch Virol, 2011. 156(9): p. 1627-34.

20. Polyomavirus Virion Structure. Swiss Institute of Bioinformatics 2010.
21. Cole C, Conzen SD. Polyomaviridae: the viruses and their replication. Eds: Knipe DM, Howley PM. Virology 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2001; 2141-2174.
22. Cubitt, C.L., Molecular genetics of the BK virus. Adv Exp Med Biol, 2006. 577: p. 85-95.
23. Us D. İnsan Polyomavirusları. Editör: Ustaçelebi Ş. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 1999; 803-806.
24. Low, J.A., et al., Identification of gangliosides GD1b and GT1b as receptors for BK virus. J Virol, 2006. 80(3): p. 1361-6.
25. Moriyama, T., et al., Caveolar endocytosis is critical for BK virus infection of human renal proximal tubular epithelial cells. J Virol, 2007. 81(16): p. 8552-62.
26. Sapp, M. and P.M. Day, Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses. Virology, 2009. 384(2): p. 400-9.
27. Jiang, M., et al., Early events during BK virus entry and disassembly. J Virol, 2009. 83(3): p. 1350-8.
28. Walczak, C.P. and B. Tsai, A PDI family network acts distinctly and coordinately with ERp29 to facilitate polyomavirus infection. J Virol, 2011. 85(5): p. 2386-96.
29. Randhawa, P., et al., BK Virus: Discovery, Epidemiology, and Biology. Graft, 2002. 5.
30. Hirsch, H.H., BK virus: opportunity makes a pathogen. Clin Infect Dis, 2005. 41(3): p. 354-60.

31. Drachenberg, C.B., et al., *BK polyoma virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis*. Am J Transplant, 2003. 3(11): p. 1383-92.
32. Siguier, M., P. Sellier, and J.F. Bergmann, *BK-virus infections: a literature review*. Med Mal Infect, 2012. 42(5): p. 181-7.
33. Hirsch, H.H. and J. Steiger, *Polyomavirus BK*. Lancet Infect Dis, 2003. 3(10): p. 611-23.
34. Knowles, W.A., *Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV)*. Adv Exp Med Biol, 2006. 577: p. 19-45.
35. Ahsan, N. and K.V. Shah, *Polyomaviruses and human diseases*. Adv Exp Med Biol, 2006. 577: p. 1-18.
36. Zalona AC, Lopes GS, Schrago CG, Gonçalves RT, Zalis MG, Varella RB. Molecular characterization of BK polyomavirus subtypes in renal transplant recipients in Brazil. *J Med Virol.* 2011;83(8):1401-1405. doi:10.1002/jmv.22117
37. Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Rev Med Virol.* 2009;19(4):185-199. doi:10.1002/rmv.613
38. Tan, C.S. and I.J. Koralnik, *Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis*. Lancet Neurol, 2010. 9(4): p. 425-37.
39. Dugan, A.S., et al., *Human alpha-defensins inhibit BK virus infection by aggregating virions and blocking binding to host cells*. J Biol Chem, 2008. 283(45): p. 31125-32.

- Ribeiro, A., et al., *Activation of innate immune defense mechanisms contributes to polyomavirus BK-associated nephropathy*. *Kidney Int*, 2012. 81(1): p. 100-11.
40. Mueller K, Schachtner T, Sattler A, et al. BK-VP3 as a new target of cellular immunity in BK virus infection. *Transplantation*. 2011;91(1):100-107. doi:10.1097/tp.0b013e3181fe1335
41. van Aalderen, M.C., et al., *BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response*. *Neth J Med*, 2012. 70(4): p. 172-83.
42. Major EO, Ryschkewitsch C. *Human Polyomaviruses*. Editors: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*. (Klinik Mikrobiyoloji) Çeviren: Parlak Ü. Cilt 2, 9.baskı, ASM Press, Washington DC 2007; 1612-1621
43. Costa, C. and R. Cavallo, *Polyomavirus-associated nephropathy*. *World J Transplant*, 2012. 2(6): p. 84-94.
44. Sriaroon, C., et al., *BK virus: Microbiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment*. *Asian Biomedicine*, 2010. 4: p. 3-18.
45. Bratt, G., et al., *BK virus as the cause of meningoencephalitis, retinitis and nephritis in a patient with AIDS*. *Aids*, 1999. 13(9): p. 1071-5.
46. Dalianis, T. and H.H. Hirsch, *BK Polyomavirus and Transformation*, in *Cancer Associated Viruses*, E.S. Robertson, Editor. 2012, Springer US: Boston, MA. p. 419-432.
47. Bouvard, V., et al., *A review of human carcinogens--Part B: biological agents*. *Lancet Oncol*, 2009. 10(4): p. 321-2.

48. Flaegstad, T., et al., *BK virus infection in patients with AIDS*. Scand J Infect Dis, 1988. 20(2): p. 145-50.
49. Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De TD, Bonfanti C, Manca N. Quantitative Viral Load Measurement for BKV Infection in Renal Transplant Recipients As a Predictive Tool for BKVAN. New Microbiol 2011; 34: 165-71
50. Cimbalku, D., et al., *Update on human polyomavirus BK nephropathy*. Diagn Cytopathol, 2009. 37(10): p. 773-9.
51. Hirsch HH. Polyoma and Papilloma Virus Infections after Hematopoietic Cell or Solid Organ Transplantation. *Çinde: Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR, editörler. Transplant Infections. 3th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp.465-482.*
52. Biel, S.S., et al., *Detection of human polyomaviruses in urine from bone marrow transplant patients: comparison of electron microscopy with PCR*. Clin Chem, 2004. 50(2): p. 306-12.

EKİNOKOKKOZİS: TAKSONOMİ, BİYOLOJİ, EPİDEMİYOLOJİ, PATOGENEZ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Sedat KAVAK¹

1. GİRİŞ

1.1. Ekinokokkozisin tarihçesi

Bir zoonoz olan ekinokokkozis ile ilgili ilk bilgiler antik çağa kadar uzanan bir tarihe sahiptir. Antik dönemde Hippokrates MÖ 5. yüzyılda (yaklaşık MÖ 460–377) hidatik kistlerden su ile dolu karaciğer olarak bahsetmiş ve bunun açılması sonucu sıvının karın boşluğuna yayılabileceğini ve ölüme yol açacağını ifade etmiştir (Moro ve Schantz, 2006; Eckert, 2007). Hayvanlardaki hidatik yapıları tanımlamış olan Galen (MS 129–yaklaşık 200), Hippokrates’in ifadelerinde geçen bu yapının hidatik kistler ile ilişkilendirilmesine zemin hazırlamıştır. Aretaeus (MS 1. yy) karın boşluğunda çok sayıda içi sıvı dolu keseciğin varlığından söz etmiş ve karın boşluğuna yapılan girişim esnasında önce sıvı geldiğine, daha sonra ise iğnenin bir kesecik tarafından tıkandığına dair klinik bilgiler vermiştir (Eckert, 2007).

Hidatik kistlerle ilgili ilk bilgiler Hippokrates’in eserlerinde geçmesine rağmen hastalık o dönemlerde karaciğer iltihabı olarak bilinmekteydi. Kistlerin gerçek doğası 17.-18. yüzyıllardaki çalışmalarla anlaşılmaya başlandı. Bu yapılar; dejenere bezler, lamelli hücre tabakaları arasında biriken serum, mukus, süt damarları ya da kan damarlarının türevleri olarak

¹ Öğr. Gör. Dr., Ardahan Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ORCID: 0009-0006-6912-6383.

kabul ediliyordu. Bu yapıların ve *Taenia* türlerinin metasestodlarının hayvansal doğasına ilişkin ilk ipuçları Francesco Redi'nin yaptığı araştırmalarla ortaya kondu. Redi, 1684'te bu yapıların canlılara benzer hareketler sergileyebildiğini keşfetti (Eckert, 2007).

19. yüzyılda Von Siebold, Haubner, Leuckart, Küchenmeister ve Nettleship yaptıkları çalışmalarla *Echinococcus*'un yaşam döngüsüne dair deneysel veriler sağlamışlardır (Moro ve Schantz, 2006). Gottlob Friedrich Heinrich Küchenmeister, 1851'de tilkiye metasestod vererek bağırsaklarında genç tenyalar elde etti ve bu ilişkiyi deneysel olarak kanıtladı (Eckert, 2007).

Alveolar ekinokokkozis ile ilgili ilk bilgilere ise Ludwig Buhl, Virchow ve Leuckart'ın 19. yüzyılda yaptığı çalışmalarda değinilmiştir. Ludwig Buhl, 1852'de insan karaciğerde "özel bir ekinokok bozulması" olarak yorumladığı tümör benzeri yapılar tanımlamıştır. Virchow, bu lezyonu "çok odacıklı ülseratif ekinokok tümörü" olarak tanımladı. 1863'te Leuckart, bu tümör benzeri yapıların etkenin, *Echinococcus multilocularis* olarak bilinen paraziter bir tür olduğunu ortaya koymuştur (Eckert, 2007).

Ekinokokkozisin bir diğer formu olan Neotropikal ekinokokkozisin tarihsel temeli, 1863'te Diesing tarafından hastalığın etkenlerinden biri olan *Echinococcus oligarthra*'nın erişkin formunun tanımlanmasına dayanmaktadır. Ancak bu türün insanlarda hastalık yaptığı yaklaşık bir 100 yıl kadar sonra anlaşılabilmiştir. *Echinococcus vogeli* ise 1972 yılında Rausch ve Bernstein tarafından tanımlanmıştır. 20. yüzyılın son çeyreğinde Latin Amerika'da artan insan vakalarının etkisiyle bu ekinokokkozis formunun alveolar ve klasik kistik ekinokokkozisten farklı bir kliniğe ve patolojiye sahip olduğu anlaşılmıştır (Meléndez, 2022).

1.2. Ekinokokkozisin küresel önemi

Kistik ve alveolar ekinokokkozis, dünya genelinde gıda kaynaklı paraziter hastalıklar arasında sırasıyla ikinci ve üçüncü en önemli hastalıklar olarak kabul edilmektedir (Barosi ve Umhang, 2024). Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) tarafında ihmal edilen tropikal hastalıklar arasında sınıflandırılan ekinokokkozis, küresel düzeyde insan ve hayvan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmakta ve hayvancılıkta kayda değer bir ekonomik kayba sebep olmaktadır. Hastalık yükü düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde daha yüksektir (Tuerganve ark., 2025; Nkenguye, 2024).

Ekinokokkozis dünyada yaklaşık 1 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Hasta bireylerin birçoğu tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilecek olan ağır klinik tablolara maruz kalabilmektedir. Dünyada her yıl yaklaşık 19300 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü ve yaklaşık 871.000 sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı (DALY) kaybı meydana geldiği bildirilmektedir. Ekinokokkozis zoonotik bir hastalık olduğundan sadece insan sağlığına değil aynı zamanda hayvancılık endüstrisine de önemli bir yük bindirir. Hayvanlarda sebep olduğu üretim kayıpları ve tedavi giderleriyle birlikte yıllık ekonomik yükün 3 milyar ABD doları olduğu bildirilmektedir (Periago, 2023).

2. TAKSONOMİ VE SİSTEMATİK

2.1. Cestodlar içinde *Echinococcus* cinsi

Echinococcus cinsi, taksonomik olarak Cestoda sınıfında yer alan, hem tıbbi hem de veteriner hekimlik açısından büyük öneme sahip bir cestod grubudur. Bu cinsin üyeleri çok küçük boyutlu (uzunluğu 2-7 mm) olup az sayıda segment bulundurur. Erişkin formlar, başlıca Canidae, Felidae ve Hyaenidae

familyalarına ait etçil memelilerin ince bağırsağında, skoleksleri aracılığıyla mukozaya tutunarak yaşar. Gravid segmentler dışkı ile dış ortama atılır ve çevrenin yumurtalarla kontamine olmasına yol açarak enfeksiyonun yayılmasında önemli rol oynar (Hüttner ve ark., 2008).

Ara konak ve rastlantısal ara konaklar tarafından alınan yumurtalardan çıkan onkosfer bağırsak duvarını geçerek karaciğer ve akciğer gibi organlarda kistik yapılar oluşturur. Bu yapıların bası ve doku hasarı ile ara konaklarda neden olduğu ciddi patolojik etkiler, *Echinococcus* cinsini Cestoda sınıfı içinde halk sağlığı açısından en önemli gruplardan biri haline getirmektedir (Nakao ve ark., 2013).

Echinococcus granulosus, hem kistik ekinokokkozis hem de alveolar ekinokokkozisin etkeni olarak biliniyordu. Ancak daaha sonra yapılan araştırmalarla alveolar ekinokokkozisin etkeninin *Echinococcus multilocularis* olduğu anlaşıldı (Nakao ve ark., 2013).

- Phylum: Platyhelminthes.
- Superclass: Eucestoda.
- Class: Cestoidea.
- Subclass: Cestoda.
- Order: Cyclophyllidea Ben; Braun, 1900.
- Family: Taeniidae Ludwig, 1886.
- Genus: *Echinococcus* Rud, 1801 (Rahman ve ark., 2015)

2.2. *Echinococcus* türleri

Hem larval formların hem de erişkin formların ayırt edici morfolojik karakterlerin yetersizliği, doğal (uygun) konak konumunda olmayan konaklarda, metasestodların tam gelişmemesi ve ara konaklarda morfolojik yöntemlerle ayırt

edilemeyen uniloküler hidatik kistlerin varlığından dolayı *Echinococcus* cinsi içinde yer alan türlerin taksonomisi uzun süre tartışmalı kalmıştır (Nakao ve ark., 2013).

Echinococcus türlerinin filogenetik analizi için moleküler teknikler kullanılmaya başlanmadan önce proglottid sayısı, rostellar kanca morfolojisi, testis sayısı ve dağılımı ile genital açıklığın konumu gibi morfolojik yapılar incelenerek çok sayıda tür ve alt tür tanımlanmıştı. Morfolojiye dayalı tür tanımlamalarının çoğu günümüzde geçerliliğini yitirmiştir bunlardan sadece iki tanesi hâlâ günümüzdeki türler içerisinde yer almaktadır (Romig ve ark., 2015). Güncel verilere göre *Echinococcus* cinsi içinde, farklı suş ve genotiplere sahip en az dokuz geçerli tür tanımlanmaktadır. Bazı kaynaklara göre on farklı tür olduğu belirtilir. Bu farklılığın temel nedeni *Echinococcus intermedius*'un bazı kaynaklarda *Echinococcus canadensis* kompleksi içinde sınıflandırılmasıdır (Alvi ve Alsayeqh, 2022).

- *Echinococcus granulosus sensu stricto*
- *Echinococcus multilocularis*
- *Echinococcus vogeli*
- *Echinococcus oligarthrus*
- *Echinococcus canadensis*
- *Echinococcus orteppi*
- *Echinococcus equinus*
- *Echinococcus felidis*
- *Echinococcus shiquicus*
- *Echinococcus intermedius* (Alvi ve Alsayeqh, 2022).

2.3. Genotipler ve moleküler sınıflandırma

ITS1, *cox1*, *nad1* gibi nükleer ve mitokondriyal DNA belirteçleri kullanılarak yapılan filogenetik analizler sonucunda, *Echinococcus granulosus*'un tek bir tür olamadığı, farklı genotipler içeren kriptik bir tür kompleksi olduğu anlaşılmış ve bu kompleks *Echinococcus granulosus sensu lato* adı altında toplanmıştır (McManus, 2013; Thompson, 2020). *Echinococcus granulosus sensu lato* kompleksine ait tür ve genotip dağılımları Tablo 1.'de, diğer türler ise Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. *Echinococcus granulosus sensu lato* kompleksindeki tür ve genotip dağılımı (McManus, 2013; Casulli ve ark., 2022)

Tür	Suş / Genotip
<i>Echinococcus granulosus (sensu stricto)</i>	Koyun / G1
	Tazmanya koyunu / G2
	Manda / G3
<i>Echinococcus canadensis</i>	Deve / G6
	Domuz / G7 ve G9
	Geyikgil / G8 ve G10
<i>Echinococcus equinus</i>	At/G4
<i>Echinococcus ortleppi</i>	Sığır /G5
<i>Echinococcus felidis</i>	Aslan

Tablo 2. *Echinococcus granulosus sensu lato* kompleksi dışındaki *Echinococcus* türleri (McManus, 2013; Casulli ve ark., 2022)

Tür	Suş / Genotip
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika soyları
<i>Echinococcus shiquicus</i>	Bildirilmemiş
<i>Echinococcus vogeli</i>	Bildirilmemiş
<i>Echinococcus oligarthrus</i>	Bildirilmemiş

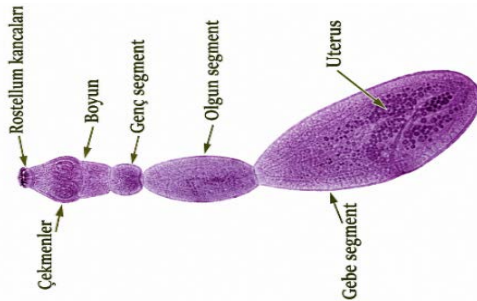
3. MORFOLOJİ VE YAŞAM EVRELERİ

3.1. Erişkin parazitin morfolojisi

Echinococcus granulosus'un erişkin formu köpek ve köpekgillerin ince bağırsağında yaşar. Uzunluğu 2-7 mm arasında

değişen oldukça küçük bir sestoddur. *Echinococcus granulosus* çoğunlukla 3 proglottidden oluşur ve skoleksi küresel yapıdadır. Skoleks; üzerinde çift sıra halinde kanca barındıran bir rostellum ve dört adet lateral yerleşimli oval yapıda çekmene sahiptir (Manterola ve ark., 2023; Al-Khalidi ve ark., 2020). Genellikle üç segmentten oluşan gövdenin ilk segmenti immatür (genç) segmenttir ve gelişmemiş genital organları içerir. İkinci segment matür (olgun) segmenttir ve testis ve ovaryumu içerir, genital açıklık bu segmentte yer alır. Son segment ise gravid (gebe) segmenttir ve dallanmış bir uterus ile yaklaşık 500–1000 arasında yumurta içerir (Al-Khalidi ve ark., 2020).

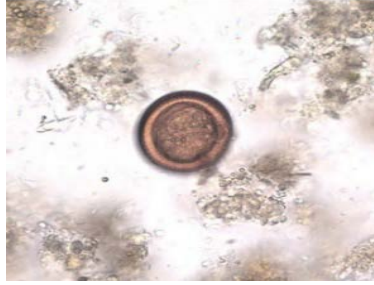
Echinococcus multilocularis'in erişkin formu çoğunlukla tilki, nadiren kurt ve köpek gibi hayvanların ince bağırsağında yaşar. Uzunluğu 1.2-3.7 mm arasında değişen bu parazit *Echinococcus granulosus*'tan daha küçük sestoddur. Skoleks *Echinococcus granulosus*'ta olduğu gibi 4 adet çekmen ve çengelli bir rostellum içerir. *Echinococcus granulosus*'tan farklı olarak rostellumdaki çengeller hem daha kısadır hem de sayıca daha azdır. *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* ve diğer *Echinococcus* türlerinin erişkin formlarında segment sayısı genellikle üç olup, immatür, matür ve gravid segmentlerden oluşan benzer bir morfolojik organizasyon gösterirler. (Özcel ve ark., 2007).



Resim 1. *Echinococcus granulosus* erişkininin morfolojisi
(Rahman ve ark., 2015).

3.2. Yumurta yapısı ve özellikleri

Echinococcus yumurtaları morfolojik olarak *Taenia* yumurtalarıyla çok benzer yapıda olduğundan ışık mikroskopuyla birbirinden ayırt edilemez. Yumurtalar yarı küresel yapıda olup çapı yaklaşık 30-40 µm'dir ve kalın, radyal çizgili embriyofor ile çevrili altı kancalı (hexacanth) bir onkosfer içerir. Oldukça dayanıklı olan keratinize embriyofor tabakası yumurtanın koyu ve çizgili bir görünüm almasını sağlar (Eckert ve ark., 2001; Rahman ve ark., 2015).

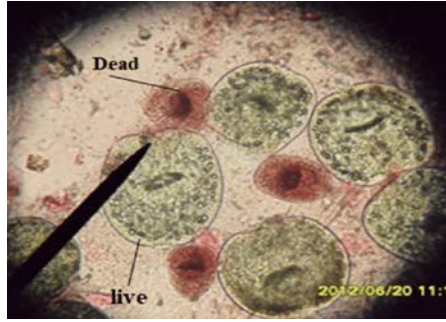


Şekil 2. Dışkıda *Echinococcus* yumurtası (Shiferaw ve ark., 2018)

3.3. Metasestod

Echinococcus türlerinin, insanlar ve diğer ara konak memelilerin iç organlarında kistik yapılar oluşturarak eşeysiz çoğalan larval formları metasestod olarak tanımlanır. Metasestodların, etken *Echinococcus* türüne bağlı olarak belirli yapısal ve biyolojik farklılıklar gösterir (WOAH., 2022).

Echinococcus granulosus'un metasestod evresinde oluşan hidatik kistler genellikle tek odacıklı (üniloküler) bazen de birbiriyle bağlantılı birden fazla içi sıvı dolu odacıktan oluşmaktadır. Kist dokuları istila ederek değil bir balon gibi şişerek çevre dokulara baskı yapar. Ayrıca ana kistin içinde bazen de dışına doğru kız kist olarak adlandırılan yeni küçük kistler oluşur. Tek bir kist 30 cm çapa kadar büyüyebilir. Kistler çoğunlukla karaciğer ve akciğeri tutar. Diğer organlarda nadiren görülür (WOAH., 2022).



Resim 3. *Echinococcus granulosus* metasestodunun mikroskobik görüntüsü (Issa ve ark, 2022)

Echinococcus multilocularis metasestodları, çok sayıda küçük vezikülden oluşur 8 (her biri 1–5 mm çapında). Veziküller içinde sıvı yerine yarı katı bir matriksi bulunur. Bu yapı dışı doğru tomurcuklanmayla çoğalır ve çevre dokuların arasına girerek yayılır. *Echinococcus multilocularis* neden olduğu bu enfeksiyon alveolar ekinokokkozis olarak adlandırılır (WOAH., 2022).

Echinococcus vogeli metasestodları, çoğunlukla karaciğerde yerleşir ve genellikle çok sayıda küresel ya da yarı küresel veziküllerden oluşur. Veziküller karaciğerde yüzeye yakın yerleşir. Doğal ara konaklarında metasestodlar, tek başlarına kistler olarak büyüyüp yayılım göstermezken, insanlarda bu kistler çoğalıp karaciğer dokusuna ve çevre dokulara yayılabilir (D'Alessandro ve Rausch, 2008).

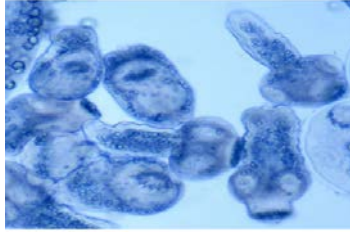
E. oligarthrus'un metacestodları, genellikle ünkistik formda olup ince laminer membranla çevrilidir ve çok sayıda içi sıvı dolu odacıktan oluşur. İnsanlarda oldukça nadir görülür ve bildirilen vakalarda lezyonlar çoğunlukla tek kist şeklinde olup basınç etkisine bağlı klinik belirtiler bildirilmiştir (D'Alessandro ve Rausch, 2008).

3.4. Hidatik kist yapısı

Tüm kistik yapılarda temel olarak germinal tabaka, laminar tabaka ve kist sıvısı ortak olarak bulunur. Odacık sayısı, laminar tabaka kalınlığı ve kist sıvısı yoğunluğu türler arasında farklılık gösterir (Díaz ve ark., 2011).

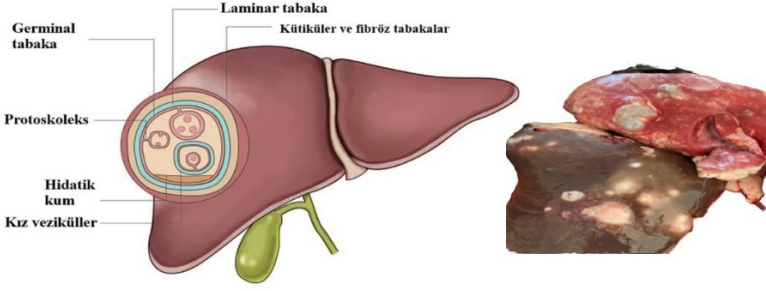
Laminar tabaka, germinal tabaka ve konak hücre arasında yer alan aselüler yapıdaki tabakadır. Germinal tabakadaki hücrelerini, konak immün yanıtına karşı korumak ve metasestodun yapısal bütünlüğünü muhafaza etmek amacıyla germinal tabaka tarafından üretilen karbonhidrat bakımından zengin yapıdır. Bu tabakanın kalınlığı etken türe göre değişkenlik gösterir (*E. multilocularis*: 10–12 µm, *E. vogeli*: 400 µm, *E. granulosus*: 3 mm) (Díaz ve ark., 2011).

Germinal tabaka, metasestodların iç kısmın çevreleyen canlı hücrelerden oluşan ince bir tabakadır. Parazitin çoğalması ve yeni larval yapıların oluşumu bu tabakada gerçekleşir. Bu tabaka küçük kesecikler içinde protoskoleksleri bulunduran brood kapsüllerini üretir. Germinal tabakanın iç yüzeyi kist sıvısı ile sürekli temas halindedir (Díaz ve ark., 2011).



Resim 4. Hidatik kistten elde edilen protoskoleksler (Shiferaw ve ark., 2018)

Kist ya da vezikül sıvısı, parazitin gelişimi ve hayatta kalması için önemlidir. Bu sıvı germinal tabakadaki hücrelerin beslenmesi ve atıkların uzaklaşmasını sağlar (Díaz ve ark., 2011).



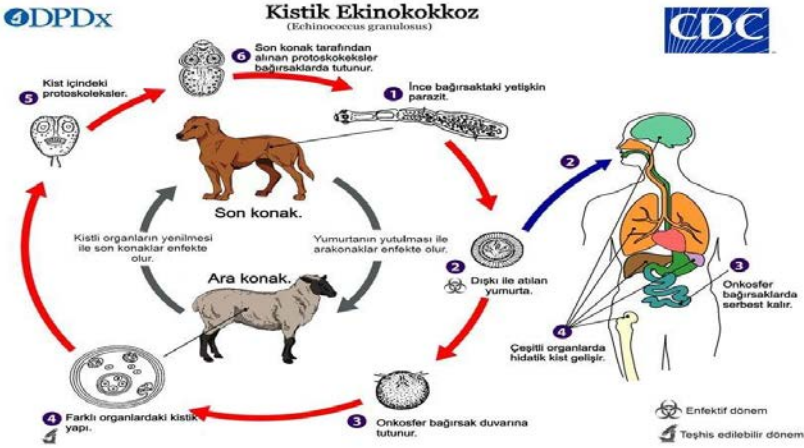
Şekil 5. Hidatik kistin görüntüsü (Ismael ve ark., 2024)

4. YAŞAM DÖNGÜSÜ

4.1. Kistik ekinokokkozis yaşam döngüsü

Echinococcus granulosus'da son konak yabani ve evcil köpeklerdir. Doğal ara konaklar ise genotipe bağlı olarak değişir. Zoonotik genotipler için ara konak genellikle koyun ve keçiler (*E. granulosus sensu stricto*), sığırlar ("*E. ortleppi*"/G5), develer ("*E. canadensis*"/G6) ve geyikler ("*E. canadensis*"/G8, G10) dahil olmak üzere toynaklılardır (CDC, 2023).

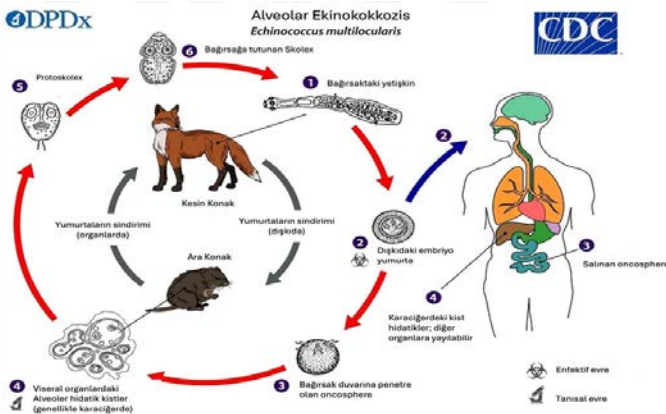
Echinococcus granulosus erişkin formu, son konak olan memelilerin ince bağırsağında yaşar. Proglottidler içindeki parazit yumurtaları, kesin konak dışkıyla çevreye yayılır. Ara konaklar (genellikle koyun, keçi, domuz, sığır, at, deve veya insan) tarafından yutulduktan sonra, yumurta ince bağırsakta çatlar ve açığa çıkan onkosfer bağırsak duvarını delerek dolaşım sistemi yoluyla başta karaciğer ve akciğer olmak üzere çeşitli organlara, göç eder. Bu organlarda, onkosfer yavaş yavaş büyüyen bir kiste dönüşür; kist içinde protoskoleksler ve yavru kistler oluşur. Kesin konak, enfekte olmuş ara konağın kist içeren organlarını yiyerek enfekte olur. Kesin konaklar tarafından yutulan protoskoleksler, dışarı doğru kıvrılır ve bağırsak mukozasına yapışarak 32 ila 80 gün içinde erişkin parazite dönüşür (CDC, 2023).



Şekil 6. *Echinococcus granulosus*'un yaşam döngüsü (CDC, 2019)

4.2. Alveolar ekinokokkozis yaşam döngüsü

E. multilocularis için, özellikle kıvrıl tilkiler (*Vulpes vulpes*) birincil son konaktır. Evcil köpekler, kurtlar ve rakun köpekleri (*Nyctereutes procyonoides*) dahil olmak üzere diğer köpek türleri de bu parazit için son konak olarak rol almaktadır. Birçok kemirgen ara konak olarak görev yapabilir, ancak Arvicolinae alt familyasının üyeleri (tarla fareleri, lemmingler ve ilgili kemirgenler) en tipik olanlardır (CDC, 2023).



Şekil 7. *Echinococcus multilocularis*'in yaşam döngüsü (CDC, 2019)

Echinococcus multilocularis türünün erişkin formu son konakların ince bağırsağında bulunur. Yumurta taşıyan proglottidler, son konak dışkıyla çevreye yayılır. Uygun bir ara konak tarafından yutulduktan sonra, yumurtalar ince bağırsakta çatlar ve bağırsak duvarını delerek dolaşım sistemi yoluyla başta karaciğer olmak üzere çeşitli organlara göç eden altı kancalı onkosfer serbest kalır. Onkosfer, ardışık dışa doğru tomurcuklanma ile çoğalan çok odacıklı, ince duvarlı (alveolar) bir kiste dönüşür. Bu kistlerin içinde çok sayıda protoskoleks gelişir. Son konak, enfekte olmuş ara konağın kist içeren organlarını yiyerek enfekte olur. Yutulduktan sonra, protoskoleksler dışarı doğru kıvrılır, bağırsak mukozasına yapışır ve 32 ila 80 gün içinde erişkin parazite dönüşür (CDC, 2023).

4.2. Neotropikal ekinokokkozis yaşam döngüsü

E. vogeli'nin doğal son konağı çalı köpeği (*Speothos venaticus*) ve muhtemelen evcil köpeklerdir. Orta ve Güney Amerika bölgelerinde yaşayan büyük kemirgen türleri olan Pakalar (*Cuniculus paca*) ve agutiler (*Dasyprocta spp.*) bu parazit türünün bilinen ara konaklarıdır. *E. oligarthrus*'ta, son konak vahşi neotropikal kedigiller (örneğin ocelotlar, puma, jaguarundi), ara konakları ise daha geniş bir yelpazedeki kemirgenler ve tavşanlardır (CDC, 2023).

Neotropikal etkenler, konakçı, morfoloji ve kist yapısında farklılıklar olmakla birlikte aynı yaşam döngüsünü izler. *E. vogeli*'nin yetişkinleri 5,6 mm'ye, *E. oligarthrus*'un yetişkinleri ise 2,9 mm'ye kadar uzunluğa ulaşır. Kistler genellikle kistik ekinokokkoziste bulunanlara benzer ancak çok odacıklıdır (CDC, 2023).

5. EPİDEMİYOLOJİ

5.1. Ekinokokkozisin epidemiyolojik önemi

Echinococcus türleri ve suşlarının konak spesifikliğı, gelişim farklılıkları, antijenik yapıları ve tedavi gereklilikleri hem insan hem hayvan sağlığı açısından parazitin epidemiyolojik önemini belirler ve kontrol stratejilerinin tür/spesifik olarak planlanmasını gerektirir (Thompson, 2017).

Echinococcus türleri ve suşları arasındaki konak özgülüğündeki farklılıklar, gelişimsel farklılıklara neden olur. Gelişimsel farklılıklar da *Echinococcus*'un farklı bölgelerde kontrolünü etkileyebilir. Örneğin, farklı bölgelerdeki köpekler ve vahşi hayvanlarda parazitin olgunlaşma süresi ve yumurta üretimine başlama zamanı değişebileceğinden standart tedavi aralıkları bulaşmayı önlemede yetersiz kalabilir (Thompson, 2017).

Echinococcus multilocularis, tilkiler, köpekler ve kedilerde gelişebilir ve insanlar için risk oluşturur. Mevcut epidemiyolojik verilere göre *E. equinus* insanları enfekte etmezken, *E. canadensis* insanlarda genellikle hafif veya asemptomatik enfeksiyonlara neden olur. Ayrıca serolojik tanı testlerinin çoğu *E. granulosus* için geliştirildiğinden, *E. canadensis* vakaları için pozitif sonuç vermeyebilir (Thompson, 2017).

Bazı *Echinococcus* türleri farklı ara konak türlerinde oldukça farklı gelişim göstermektedir. *Echinococcus granulosus*, koyunlarda canlı ve fertil kistler oluştururken, sığır ve domuzlarda oluşan kistler genellikle sterildir. Bu nedenle bu ara konaklar (sığır ve domuz) parazitin bulaşmasında sınırlı rol oynar (Thompson, 2017).

Echinococcus türlerinin antijenik özellikleri arasındaki farklar hem tanı yöntemlerini hem de aşı çalışmalarını

etkilemektedir. Bu doğrultuda belirli bir *Echinococcus* türü veya suşuna karşı geliştirilen bir aşının başka bir tür veya suşa karşı koruma sağlamayabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle gelecekte genotip-spesifik aşılarda geliştirilmesi gerekebilir (Thompson, 2017).

5.2. Küresel dağılım

Kistik ekinokozis, Antarktika hariç her kıtada görülen paraziter bir hastalıktır. Alveolar ekinokozis ise özellikle Çin, Rusya Federasyonu ve Avrupa ile Kuzey Amerika kıtalarındaki ülkeler olmak üzere kuzey yarımküre ile sınırlıdır (WHO, 2021).

Endemik bölgelerde, kistik ekinokozisin insan insidans oranları 100.000 kişi-yıl başına 50'nin üzerine çıkabilir ve Arjantin, Peru, Doğu Afrika, Orta Asya ve Çin'in bazı bölgelerinde %5-10 gibi yüksek prevalans seviyeleri görülebilir. Hayvanlarda ise, Güney Amerika'nın hiperendemik bölgelerindeki mezbahalarda kistik ekinokozis prevalansı kesilen hayvanların %20-95'i arasında değişmektedir (WHO, 2021).

Echinococcus granulosus sensu stricto (%39,6), *Echinococcus multilocularis* (%27) ve *Echinococcus canadensis* (%17,1) küresel ölçekte en yaygın türlerdir. *Echinococcus shiquicus*, *Echinococcus oligarthra* ve *Echinococcus vogeli* türleri ise küresel ölçekte en az bildirilmiş olan türlerdir. Coğrafik dağılım farklı tür ya da genotipler arasında farklılık gösterebilmektedir. *Echinococcus granulosus sensu stricto* Asya, Afrika, Avrupa, Avustralya ve Güney Amerika kıtalarında yaygın olmasına rağmen Kuzey Amerika'da rapor edilmemiştir. Buna karşılık *Echinococcus multilocularis*, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygındır. *E. equinus* ve *E. ortleppi* ve özellikle *E. canadensis*'in G6/G7 genotipleri frekansları yüksek olmamakla birlikte daha çok Asya, Afrika ve Avrupa'da görülmektedir. *E. canadensis*'in G8 ve G10 genotipleri Asya ve Kuzey Amerika'da

bulunurken, G10 genotipi ayrıca Avrupa’da da bildirilmiştir. Buna karşın *Echinococcus shiquicus* yalnızca Asya kıtasının özellikle Tibet Platosu’nda tespit edilirken; *Echinococcus felidis* yalnızca Afrika kıtasında görülen bir tür olarak bilinmektedir. *Echinococcus vogeli* ve *Echinococcus oligarthra* türleri ise sadece Güney Amerika kıtasında rapor edilmiştir. Tür çeşitliliği bakımından değerlendirildiğinde Asya, Avrupa ve Afrika’daki türler önemli düzeyde örtüşmektedir (Ali ve ark., 2024).

5.3. Türkiye’de ekinokokkozis

Türkiye’de *Echinococcus granulosus sensu stricto*, *E. multilocularis* ve yaygın olmamakla birlikte *Echinococcus equinus*, *Echinococcus ortleppi* ve *Echinococcus canadensis* ekinokokkozis etkenleri olarak rapor edilmiştir (Eroglu ve Ordu, 2023; Mehmoodve ark., 2020; Altintas, 2003). *E. granulosus*’un yaşam döngüsünün ağırlıklı olarak köpek-koyun döngüsünde gerçekleşmesi, Türkiye’deki çoğu koyun yetiştiricisinin bir veya iki köpek beslemesi ve çok sayıda sokak köpeği bulunması enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Kistik ekinokokkozis (CE) Türkiye genelinde görülürken, alveoler ekinokokkozis(AE) ağırlıklı olarak ülkenin doğu Anadolu bölgesinde görülmektedir. Hem CE hem de AE’nin Türkiye’de endemiktir. İnsanlarda görülen CE ve AE ile ilgili verilerin çoğu hastane kayıtlarından toplanmıştır. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre, 1987-1994 yılları arasında 21.303 hastaya kistik ekinokokkoz tedavisi veya teşhisi için ameliyat yapılmış olup, bu da yılda yaklaşık 2663 hastaya denk gelmektedir. Türkiye’de kistik ekinokokkozun tahmini cerrahi vaka oranı 100.000’de 0,87-6,6 aralığındadır. Türkiye’de evcil hayvanlar ve köpeklerde *E. granulosus* enfeksiyonunun yaygınlığı coğrafi konuma göre büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Türkiye’de evcil ve yabani hayvanlarda AE hakkında ayrıntılı bilgi yayınlanmamış olsa da *E. multilocularis*’in başlıca kesin ve ara konakçıların sırasıyla

kemirgenler ve kızıl tilkiler olduğu varsayılmaktadır (Altıntaş, 2003).

6. PATOGENEZ VE İMMÜNOPATOLOJİ

6.1. Enfeksiyonun gelişim süreci

İnsanlar *Echinococcus* türleri için anormal ara konaklardır. Enfeksiyon, insan diğer ara konak memelilere, son konak etoburların dışkılarıyla çevreye salınan yumurtaların kazara yutulması sonucu bulaşır. Yumurta içerisinde, bağırsak duvarını geçerek kan ve lenf damarları yoluyla belirli hedef bölgelere göç eden çengelli yapıdaki onkosfer bulunur. İnsanlarda en sık etkilenen organlar, *E. multilocularis* (AE) için karaciğer ve *E. granulosus* (CE) için karaciğer, akciğer ve diğer birçok bölgedir. Bu organlarda onkosfer, metasesod haline gelir ve özellikle parazitin gelişimine duyarlı bireyler için ciddi sonuçlar doğurur. Metasesod içinde, son konak memeliler için bulaşıcı olan protoskoleksler gelişebilir. Protoskolekslerin gelişimi, konak türüne ve büyük ölçüde konağın immünolojik özelliklerine bağlıdır. Eğer fertil bir metasesod uygun bir son konak tarafından yutulursa, protoskoleks bu son konağın ince bağırsağında gelişerek erişkin parazite dönüşür ve erişkin parazitler *E. multilocularis* için 4 hafta, *E. granulosus* için ise 5-6 hafta sonra parazit yumurtaları üretmeye başlar (Gottstein ve ark., 2014).

Biyolojik olarak, metasesodlar, canlı ve metabolik olarak aktif parazit dokusunu temsil eden iç germinal tabaka ve konağın immün sistem hücreleri, parankimal hücreler ve fibroblastlar gibi diğer hücrelerle doğrudan fiziksel teması sağlayan laminar tabaka olarak bilinen dış, hücresiz bir bölmeye ayrılmış sıvı dolu keseciklerdir. *E. granulosus* metasesodları genellikle kalın bir laminar tabaka ve bunun dışında konak tarafından oluşturulan lifli adventisyal tabaka ile çevrili tek bir kist şeklinde gelişir. Bu yapı, parazitin çevre dokulardan kısmen izole olmasına neden olur.

Buna karşılık *E. multilocularis* larvaları böyle bir adventisyal kapsülle çevrili değildir. Bunun yerine, parazit larvası, yavru keseciklerin dışı doğru tomurcuklanmasıyla eşeysiz olarak çoğalıp, çok sayıda küçük kesecikten oluşan bir yapı oluşturur. Böylece parazit çevre dokulara doğru infiltre olarak ve kontrolsüz bir şekilde yayılır. Bu süreç genellikle “ilerleyici tümör benzeri büyüme” olarak adlandırılır ve çoğunlukla büyük, heterojen bir parazitik kitle oluşumuna yol açar (Gottstein ve ark., 2014).

6.2. Ara konaklardaki immün yanıt

Echinococcus granulosus’un neden olduğu kistik ekinokokkozis (CE) enfeksiyonunda, ara konakta bağışıklık yanıtı parazitin gelişim evrelerine göre değişir. Enfeksiyonun başlangıç aşamasında onkosfere karşı güçlü bir immün yanıt oluşur; antikorlar, kompleman sistemi ve nötrofiller iş birliği içerisinde birçok paraziti kısa sürede öldürür. Bu güçlü bağışıklık yanıtı, birçok coğrafi bölgede yapılan çalışmalarda yüksek etkinlik gösteren EG95 aşısının geliştirilmesine temel oluşturmuştur. Enfeksiyonun ilerledikçe parazit, hem Th1 hem de Th2 yanıtlarını baskılayarak konakta uzun süre hayatta kalabilir. Dejenerasyona uğrayan kistlerde oluşan inflamasyon, canlı kistlerin çevresinde oluşan inflamasyona göre daha belirgindir. Ayrıca kistin lamine tabakası, konak ve parazit arasında molekül alışverişine izin verir ve bağışıklık yanıtını düzenleyici özellik gösterir (Manciulli ve ark., 2022).

Echinococcus multilocularis’un neden olduğu alveolar ekinokokkozis (AE) ise daha güçlü bir granülomatöz bağışıklık yanıtı oluşturur. Enfeksiyonun erken döneminde Th1 tipi yanıt baskınken, hastalığın kronik evresinde karışık Th1/Th2 yanıt gelişir. Bu süreçte IL-4, IL-5, IL-13 ve IFN- γ gibi sitokinler üretilirken özellikle IL-10 ve TGF- β gibi düzenleyici sitokinlerin artışı hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir. AE’de gelişen fibrozis

hem konak savunmasına katkıda bulunur hem de bazı klinik komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca parazit, PD-1/PD-L1 ve TIGIT gibi bağışıklık kontrol noktalarını etkileyerek bağışıklık hücrelerinin etkinliğini azaltabilir (Manciulli ve ark., 2022).

7. KLİNİK BULGULAR

7.1. Kistik ekinokokkozis

Kistik ekinokokkozisin kuluçka süresi genellikle birkaç yıl sürer ve birçok vakada, kistler fonksiyonel bozukluklara neden olacak kadar büyük bir boyuta ulaşana kadar asemptomatik kalır. İnsanlardaki birincil enfeksiyonların çoğu tek bir kistten oluşur. Hidatik kistler en sık karaciğerde, karaciğerden sonra en sık akciğerde oluşur. Daha az yaygın olmakla birlikte dalak, böbrekler, kalp, kemik ve merkezi sinir sistemin de hidatik kistler oluşur. Larva dokusunun kendiliğinden, travmaya bağlı kist yırtılması veya invaziv tedavi prosedürleri sırasında canlı parazit materyalinin salınması sonrasında yeni kistler gelişebilir (sekonder ekinokokkozis) (CDC, 2024).

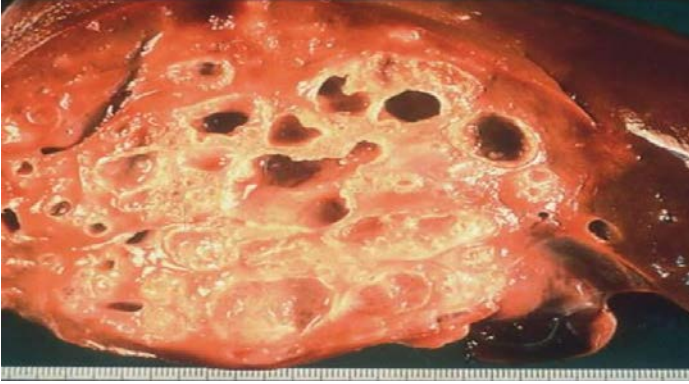
Sağ üst kadranda elle hissedilebilir bir kitle ile birlikte veya kitle olmadan karaciğer büyümesi, sağ epigastrik ağrı, bulantı ve kusma kistik ekinokokkozis enfeksiyonun semptomları arasında sayılabilir. Yırtılma veya sızıntı genellikle akut veya aralıklı alerjik belirtilere neden olur (CDC, 2024).



Şekil 8. Karaciğerde yoğun kistik ekinokokkozis enfeksiyonu makroskobik görüntüsü (Varcasia ve ark.,2011)

7.2. Alveolar ekinokokozis

Alveolar ekinokokozis en çok karaciğer ve karaciğerin genellikle sağ lobunu tutar. Ancak komşu organlara doğrudan yayılımın yanı sıra akciğerlere ve beyne hematogen metastazlar yoluyla yayılım gösterebilmektedir. Alveolar ekinokokozisin gelişimi, ara konak tarafından engellenir ve süresiz olarak proliferatif evrede kalır. Larva kitlesi görünüm ve davranış açısından maligniteye benzer. Kronik alveolar hidatik enfeksiyonlarda, lezyon, ince bir periferik yoğun lifli doku tabakasıyla kaplı, beyaz amorf bir maddeyle dolu merkezi nekrotik bir boşluktan oluşur. Tomurcuklanan ve çoğalan kist duvarının uzantısı ile konak doku doğrudan istila edilir ve çevredeki konak dokuda basınç nekrozuna neden olur. Larva kitlesini genellikle güçlü bir inflamatuvar ve lifli doku reaksiyonu çevreler. Tanı genellikle ilerlemiş ve ameliyat edilemez bir aşamaya kadar gecikir; Ölüm oranları geleneksel olarak yüksek olup %50 ile %75 arasında değişmektedir (CDC, 2024).



Şekil 9. Karaciğerde alveolar ekinokokozisin makroskobik görüntüsü (Goodfellow, 2006)

8. TANI YÖNTEMLERİ

8.1. Klinik tanı

KE’de hidatik kistler çoğunlukla uniloküler yapıda olmasına rağmen, nadiren multiloküler yapıda kistlere de rastlanmaktadır. Kistler büyüdükçe çevre doku ve organlar baskı yaparak üst karın bölgesinde ağrı, hepatomegali, kolestaz, safra yollarına bağlı siroz, karaciğer damarlarının tıkanmasıyla Budd-Chiari sendromu, portal hipertansiyon ve asite yol açabilirler. Kistlerin akciğerde yerleşmesi durumunda kronik öksürük, dispne, balgan, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi belirtiler görülebilir. Kistin enfekte olmasıyla akciğer absesi gelişebilir (Yılmaz ve Babür, 2007).

Rutin laboratuvar testleri genellikle ekinokokozis tanısı için spesifik değildir, tek başına tanı koydurmaz. Fakat bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde artış gözlenebilmektedir (transaminazlar ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde artış çok sık görülmektedir). Kistin safra yollarına açıldığı durumlarda ise hiperbilirubinemi gelişebilmektedir ve bu durum, GGT, alkilen fosfataz (ALP) ve amilaz artışlarında geçici yükselmelerle birlikte seyretmektedir (Yılmaz ve Babür, 2007).

8.2. Görüntüleme yöntemleri

Ekinokokozis tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılabilir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında parazitin tanısında en çok kullanılanı USG’dir. Bu durum USG’nin hem ucuz hem de kolay erişilebilir olmasından kaynaklanmaktadır. USG duyarlılığı yüksek(%90-95) bir yöntemdir. USG kullanımında kız kistlerin varlığında iç ayrışma görülebilir, ayrıca kistler aktif ya da inaktif olarak sınıflandırılabilir. USG yönteminin serolojik testler desteklenmesi tanı değerini arttıracaktır (Parlak, 2021).

BT ve MRG yöntemleriyle kistler hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilebilir. USG ile kıyaslandığında daha yüksek duyarlılığa sahip olan bu yöntemler, kistlerin yerini ve sayısını, kız kistlerin mevcudiyetini, ayrıca rüptüre ya da kalsifiye kistlerin durumunu belirleyebilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme, BT'ye göre daha maliyetli olmasına rağmen kistlerin tanısında açık bir üstünlüğü yoktur. Bilgisayarlı tomografi; kistlerin sayısını, yerleşimini ve boyutunu belirlemede ve karaciğer dışında oluşmuş kistlerin tespitinde USG'ye göre daha avantajlıdır. Ayrıca BT tedavi takibinde ve nükslerin saptanmasında da kullanılabilir. BT ve MRG, özellikle beyin gibi diğer bölgelerdeki lezyonların tanısında daha değerlidir (Parlak, 2021).

8.3. Serolojik yöntemler

Parazitin tanısında enzim bağlı immünosorbent assay (ELISA), indirekt hemagglütinasyon (IHA), indirekt immünfloresan (IFA), kompleman fiksasyon, lateks agglütinasyon, çift difüzyon immünoelektroforez, enzim bağlı immünoelektrodifüzyon ,radyoimmünoassay ve immünoblot gibi serolojik testler kullanılabilir. Bu testler primer tanıda hem de tedavi sonrası takipte kullanılabilir (Parlak, 2021).

Tüm bu serolojik testler arasında en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olanı ELISA'dır. ELISA ve IHA tanı için ilk taramada en sık kullanılan yöntemlerdir. Birden fazla testin birlikte kullanılması tanı doğruluğunu artırır (Parlak, 2021).

Kistin canlılığına ve yerleşimi serolojik testin sonucunu etkileyebilir. AE enfeksiyonlarındaki serolojik test sonuçları, KE enfeksiyonlarındakilere göre daha duyarlı ve özgündür. Özellikle AE'nin karaciğer tutulumlarında test sonucu genellikle pozitifdir (Parlak, 2021).

Pozitif IHA testi anlamlıdır; ancak negatif sonuç durumunda hastalık dışlanmaz. Ayrıca bu testlerle kistlerin sayısı ve boyutu arasında bir ilişki yoktur. Antikor pozitifliği karaciğer

kistlerinde, akciğer kistlerine göre daha yüksektir. Ayrıca serolojik test sonucu kemik kistlerinde genellikle pozitifken; beyin, göz ve dalak kistlerinde çoğunlukla negatiftir (Parlak, 2021).

8.4. Moleküler tanı

Moleküler yöntemler, insanlarda kistik ekinokokkozis (KE) tanısında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Kesilmiş hayvanlardan elde edilen kist örnekleri kullanılarak hayvanlarda KE tanısı için PCR protokolleri geliştirilmiştir. Ancak kist rüptüre olmadıkça insan serumunda parazite ait DNA genellikle saptanamaz.

Kist rüptürü durumunda, hastaların idrarında da paraziter DNA tespit edilebilmiştir. Bununla birlikte bu durum nadirdir ve çoğu hasta için klinik açıdan sınırlı bir kullanım alanına sahiptir

9. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

9.1. Kistik ekinokokkozis tedavisi

Kistik ekinokokkozis; cerrahi tedavi, PAIR (Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration) tekniği, antiparaziter ilaç tedavisi ve "izle ve bekle" (watch and wait) yaklaşımı olmak üzere dört temel yaklaşımla tedavi edilebilmektedir (WHO, 2021).

Cerrahi tedavi, KE için geleneksel olarak birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiştir. Radikal veya konservatif olmak üzere çeşitli cerrahi teknikler önerilmiştir (Manciullia ve ark., 2022).

1980'lerin sonlarından itibaren, hem kistik hem de alveolar ekinokokkozis (AE) enfeksiyonlarına etkili yeni bir ilaç grubu kullanılmaya başlanmıştır. Hasta insanların kullanımına sunulan benzimidazol sınıfı bu ilaçlar mebendazol (MBZ) ve

albendazoldur. Ancak kısa sürede yalnızca medikal tedavinin tüm KE kistlerini tedavi edemediği anlaşılmıştır (Manciullia ve ark., 2022). Bu nedenle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmuş ve perkütan girişimler geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan yöntem, PAIR (Ponksiyon, Aspirasyon, Enjeksiyon, Reaspirasyon) tekniğidir. Bu teknikte ultrason eşliğinde kist perkütan olarak delinir, ardından kist içeriği aspire edilir. Daha büyük kistler (>10 cm) için perkütan kateterizasyon yöntemine dayalı ikinci bir perkütan teknik de geliştirilmiştir (Manciullia ve ark., 2022).

"İzle ve bekle" (watch and wait) yaklaşımı ise aktif tedavi (cerrahi, PAIR veya antiparaziter ilaç) uygulanmaksızın, hastanın belirli aralıklarla görüntüleme ve klinik muayene ile takip edilmesi esasına dayanan konservatif bir yönetim stratejisidir. Bu yaklaşım, her kist için uygun değildir. Kistlerin, komplike olmayan inaktif kistler olması durumunda tercih edilir (WHO,2025).

9.2. Alveolar ekinokozis tedavisi

AE tedavisi, hastalığın invaziv (yayılıcı) yapısı nedeniyle zordur ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Cerrahi tedavi, yalnızca AE lezyonlarının radikal olarak çıkarılmasının mümkün olduğu durumlarda bir seçenek olarak değerlendirilir ve bu durum hastaların yalnızca yaklaşık üçte birinde mümkündür (Manciullia ve ark., 2022). AE tedavisinde tek başına cerrahi yeterli değildir; ilaç tedavisi de en az cerrahi kadar önemli, hatta çoğu hastada esas tedavidir (Manciullia ve ark., 2022).

Tüm hastalarda benzimidazol tedavisine (örneğin albendazol veya mebendazol) mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Bu tedavi çoğu zaman sürekli uygulanır ve genellikle hastanın yaşamı boyunca devam ettirilmesi gerekir (Manciullia ve ark., 2022).

10. KORUNMA VE KONTROL

Echinococcus türlerinin kontrolü, türe özgü biyolojik döngülere müdahale ve birbiriyle ilişkili birden fazla disiplin, kurum ve sektörün organize bir şekilde çalışmasıyla mümkündür. Kırsal ve sosyoekonomik açıdan dezavantajlı bölgeler başta olmak üzere hastalığın sürveyans verilerinin yetersizliği kontrol yöntemlerinin planlanmasını zorlaştırmaktadır (WHO, 2021).

10.1. Kistik ekinokozis kontrol stratejileri

KE biyolojik döngüsünde son konak köpekler, ara konak çoğunlukla koyunlardır. Kontrol yöntemlerinin başarısı döngüdeki bu konakları kapsamıyla mümkündür. Son konağa ilaç tedavisi, koyunlarda aşılama, kesimhane atık yönetimi ve toplum eğitimi ile farkındalık oluşturularak bulaş zinciri kırılabilir (WHO, 2021). Daha önceki kontrol programları, köpeklere belirli aralıklarla prazikuantel uygulanmasına dayalıydı. Daha çok Güney Amerika’da yürütülen kontrol programları kısmi başarı sağlamasına rağmen hastalığın tekrar ortaya çıkması programların sonlandırılmasına yol açmıştır (Manciulli ve ark., 2022). Ancak yakın zamanda *E. granulosus* için EG95 aşısı kullanıma sunulmuş ve aşının oldukça başarılı sonuç verdiği tespit edilmiştir (Manciulli ve ark., 2022). Kuzuların aşılama, köpeklere prazikuantel tedavisi ve yaşlı koyunların sürüden çıkarılmasının birlikte uygulandığı bir kontrol programı ile insanlarda görülen kistik ekinokozisin 10 yıldan kısa sürede erdike edilebileceği öngörülmektedir (WHO, 2022).

10.2. Alveolar ekinokozis kontrol stratejileri

Döngüde hem ara konak hem de kesin konak olarak yaban hayatı türlerinin varlığı, kontrol programlarını çok karmaşık bir duruma sokmaktadır. Yabani kemirgenleri avlayan evcil kedi ve köpeklere düzenli ilaç tedavisi uygulanması insanlara bulaş riskini azaltacaktır. Tilkilerin ve başıboş evcil son konakların itlaf

edilmesi uygulanabilir bir yöntem olsa da pratikte başarı sağlamaz. Bir diğer yöntem doğaya tilkiler ve başıboş son konakların yiyebileceği içinde parazit ilacı barındıran yemler bırakılmasıdır. Avrupa ve Japonya’da bu yöntemin uygulamaları başarılı sonuçlar vermiştir. Ancak ilaçlı yemlerin yıllarca ve düzenli olarak binlerce km²lik alanlara dağıtılmasının yüksek maliyetli olması, ilaçlama bırakıldığı anda hastalığın tekrar yayılması yöntemin sürdürülebilirliğini ve maliyet-fayda etkinliğini tartışmalı yapmaktadır (WHO, 2022).

11. SONUÇ

Ekinokokkozis, insan ve hayvan sağlığı açısından önemli sonuçlara yol açan, farklı *Echinococcus* türlerinin neden olduğu zoonotik bir paraziter hastalıktır. Hastalığın klinik ve epidemiyolojik özellikleri, etken türüne ve parazitin yaşam döngüsündeki konaklara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Özellikle kistik ve alveolar ekinokokkozis, farklı biyolojik özellikleri ve klinik seyirleri nedeniyle önemli halk sağlığı sorunları oluşturmaktadır.

Echinococcus türlerinin taksonomik ve genetik çeşitliliğinin ortaya konması, hastalığın epidemiyolojisinin anlaşılması ve uygun tanı, tedavi ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bunun yanında, hastalığın yaşam döngüsünde insan, evcil hayvanlar, yaban hayatı ve çevre arasındaki etkileşimlerin bulunması, ekinokokkozisin kontrolünde yalnızca insan sağlığına odaklanan yaklaşımların yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

Ekinokokkozisin kontrolünde erken tanı ve uygun tedavinin yanı sıra, kesin ve ara konaklara yönelik uygulamalar, kesimhane atıklarının uygun şekilde uzaklaştırılması, toplumun bilinçlendirilmesi ve düzenli sürveyans çalışmaları önem taşımaktadır. Bu nedenle hastalığın etkin biçimde önlenmesi ve

kontrolü için insan, hayvan ve çevre sağlığını birlikte ele alan One Health yaklaşımının benimsenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Ali, R., Nazeer, S., Elahi, M. M. S., Idu, E. G., Zhang, H., Mahmoudvand, H., ... & Yang, J. (2024). Global distribution and definitive host range of *Echinococcus* species and genotypes: a systematic review. *Veterinary Parasitology*, 331, 110273. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2024.110273>
- Al-Khalidi, K. A. H., Al-Abodi, H. R., Jabbar, H. K., & Hmood, B. A. (2020). *Echinococcus granulosus*. In Overview on Echinococcosis. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90708>
- Altintas, N. (2003). Past to present: echinococcosis in Turkey. *Acta tropica*, 85(2), 105-112. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(02\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(02)00213-9)
- Alvi, M. A., & Alsayeqh, A. F. (2022). Food-borne zoonotic echinococcosis: A review with special focus on epidemiology. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1072730. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1072730>
- Barosi, R., & Umhang, G. (2024). Presence of *Echinococcus* eggs in the environment and food: a review of current data and future prospects. *Parasitology*, 151(13), 1416-1431. <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182024000945>
- Casulli, A., Massolo, A., Saarma, U., Umhang, G., Santolamazza, F., & Santoro, A. (2022). Species and genotypes belonging to *Echinococcus granulosus sensu lato* complex causing human cystic echinococcosis in Europe (2000–2021): a systematic review. *Parasites & vectors*, 15(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05197-8>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019, July 15). *Echinococcosis*. DPDx—Laboratory identification of

parasites of public health concern.
<https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2024). *Clinical overview of echinococcosis*.
<https://www.cdc.gov/echinococcosis/hcp/clinical-overview/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2024). *Echinococcosis*.
<https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/index.html>

D'Alessandro, A., & Rausch, R. L. (2008). New aspects of neotropical polycystic (*Echinococcus vogeli*) and unicystic (*Echinococcus oligarthrus*) echinococcosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), 380-401.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00050-07>

Díaz, A., Casaravilla, C., Irigoín, F., Lin, G., Previato, J. O., & Ferreira, F. (2011). Understanding the laminated layer of larval *Echinococcus* I: structure. *Trends in Parasitology*, 27(5), 204-213.
<https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.12.012>

Eckert, J. (2007). Historische Aspekte der Echinococcose—einer uralten, aber noch immer relevanten Zoonose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 149(1), 5-14.

Eckert, J., Gemmell, M. A., Meslin, F. X., Pawlowski, Z. S., & World Health Organization. (2001). WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organisation for Animal Health.

Eroglu, F., & Ordu, M. (2023). Isolation of Cystic Echinococcosis Causative Agents of *Echinococcus equinus* and *Echinococcus ortleppi* Species from Humans in the

- Central Anatolia Region of Türkiye. *Mikrobiyoloji bulteni*, 57(2), 264-273.
- Goodfellow, M., Shaw, S., & Morgan, E. (2006). Imported disease of dogs and cats exotic to Ireland: *Echinococcus multilocularis*. *Irish Veterinary Journal*, 59(4), 214. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-59-4-214>
- Gottstein, B., Wang, J., Blagosklonov, O., Grenouillet, F., Millon, L., Vuitton, D. A., & Müller, N. (2014). *Echinococcus* metacestode: in search of viability markers. *Parasite* (Paris, France), 21, 63. <https://doi.org/10.1051/parasite/2014063>
- Hüttner, M., Nakao, M., Wassermann, T., Siefert, L., Boomker, J. D., Dinkel, A., ... & Ito, A. (2008). Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* (Cestoda: Taeniidae) from the African lion. *International Journal for Parasitology*, 38(7), 861-868. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.10.013>
- Ismael SS, Mustafa SI, Anwar KB. (2024). Using of nanoparticles in treating of hydatid disease in domestic animals. *Eur J Theor Appl Sci*. 2(2):624-34. [https://doi.org/10.59324/ejtas.2024.2\(2\).54](https://doi.org/10.59324/ejtas.2024.2(2).54)
- Issa AR, Alberfkani MI, Swar SO, Mero WMS and Arif SH, 2022. Cystic echinococcosis. In: Abbas RZ, Khan A, Liu P and Saleemi MK (eds), *Animal Health Perspectives*, Unique Scientific Publishers, Faisalabad, Pakistan, Vol. I, pp: 128-136. <https://doi.org/10.47278/book.ahp/2022.17>
- Manciulli, T., Vola, A., & Brunetti, E. (2022). *Echinococcus*. In N. Rezaei (Ed.), *Encyclopedia of Infection and Immunity* (Vol. 1, pp. 475–486). Elsevier.

- Manterola, C., Rivadeneira, J., Pogue, S. D., & Rojas, C. (2023). Morphology of *Echinococcus granulosus* Protoscolex. *International Journal of Morphology*, 41(2), 646-653.
- McManus, D. P. (2013). Current status of the genetics and molecular taxonomy of *Echinococcus* species. *Parasitology*, 140(13), 1617-1623. <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182013000802>
- Mehmood, S., Simsek, S., Celik, F., Kesik, H. K., Kilinc, S. G., & Ahmed, H. (2020). Molecular survey on cattle and sheep hydatidosis and first detection of *Echinococcus canadensis* (G6/G7) in sheep in Turkey. *Parasitology*, 147(9), 1055-1062. <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182020000785>
- Meléndez, R. D. (2022). *Neotropical Echinococcosis: a review*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.106163>
- Moro, P. L., & Schantz, P. M. (2006). Echinococcosis: historical landmarks and progress in research and control. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 100(8), 703–714. <https://doi.org/10.1179/136485906X112257>
- Nkenguye, W. (2024). Unveiling the silent threat: echinococcosis in Tanzania and the imperative of knowledge, attitudes, and practices. *IJS Global Health*, 7(2), e0429. <https://doi.org/10.1097/GH9.0000000000000429>
- Özcel, M. A., Özbel, Y., & Ak, M. (2007). Özcel'in tıbbi parazit hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği.
- Parlak, E. (2021). Echinococcosis. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, 10(1), 47-47. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2021.47>
- Periago, M. V. (2023). “Echinococcosis”. *Parasitologia*, 3(1), 13-14. <https://doi.org/10.3390/parasitologia3010002>

- Rahman, W. A., Elmajdoub, L. E., Noor, S. A. M., & Wajidi, M. F. (2015). Present status on the taxonomy and morphology of *Echinococcus granulosus*: A review. *Austin J Vet Sci Anim Husb*, 2(2), 1013.
- Romig, T., Ebi, D., & Wassermann, M. (2015). Taxonomy and molecular epidemiology of *Echinococcus granulosus sensu lato*. *Veterinary parasitology*, 213(3-4), 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.07.035>
- Shiferaw, F., Bekele, W., Giro, B., & Mequanint, Y. (2018). Epidemiology and economic importance of hydatidosis in domestic animal and human in Ethiopia-A Review. *J Vet Sci Technol*, 9(6), 563. <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000563>
- Tuerkan, T., Abulaiti, A., Tulahong, A., Zhang, R., Shao, Y., & Aji, T. (2025). Global, regional and national burden of echinococcosis in 204 countries and territories from 1990 to 2021: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *Journal of infection and public health*, 18(8), 102810. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102810>
- Thompson, R. C. A. (2017). Biology and systematics of *Echinococcus*. *Advances in parasitology*, 95, 65-109. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.07.001>
- Thompson, R. A. (2020). The molecular epidemiology of *Echinococcus* infections. *Pathogens*, 9(6), 453. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060453>
- Varcasia, A., Tanda, B.C., Giobbe, M.L., Solinas, C., Pipia, A.P., Malgor, R., Carmona, C., Garippa, G., & Scala, A. (2011). Cystic echinococcosis in Sardinia: farmers' knowledge and dog infection in sheep farms. *Veterinary parasitology*,

181(2-4), 335-40.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.006>

World Health Organization. (2021, May 17). *Echinococcosis*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>

World Health Organization. (2022). *Strengthening echinococcosis prevention and control*.
<https://www.who.int/activities/strengthening-echinococcosis-prevention-and-control>

World Organisation for Animal Health (WOAH). (2022). Chapter 3.1.6. Echinococcosis (infection with *Echinococcus granulosus* and with *E. multilocularis*). In Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. WOAH.

World Health Organization. (2025). WHO guidelines for the treatment of patients with cystic echinococcosis. World Health Organization.
<https://doi.org/10.2471/9789240110472>

Yılmaz, G. R., & Babür, C. (2007). Diagnosis of Echinococcosis. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 64(3), 35-44.
<https://izlik.org/JA62BD72DB>

CANDIDOZYMA AURIS (CANDIDA AURIS): EPİDEMİYOLOJİ, LABORATUVAR TANISI VE ANTİFUNGAL DİRENÇ

Demet TİMUR¹

1. GİRİŞ

Candidozyma auris, klinik kullanımda hâlen yaygın olarak *Candida auris* adıyla bilinen, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar açısından önem taşıyan bir fungal patojendir. *C. auris*'in klinik önemi yalnızca invaziv enfeksiyonlara yol açabilmesiyle sınırlı değildir. İnsan derisinde uzun süre kolonize olabilmesi, sağlık kuruluşlarındaki çevresel yüzeylerde varlığını sürdürebilmesi, hastalar arasında yayılabilmesi ve farklı antifungal ilaç sınıflarına karşı direnç geliştirebilmesi, *C. auris*'i enfeksiyon kontrolü açısından da önemli bir etken hâline getirmektedir. Bu özellikler nedeniyle *C. auris* yönetiminde doğru laboratuvar tanısı, klinik değerlendirme, antifungal duyarlılığın izlenmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin birlikte yürütülmesi gerekmektedir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2026c; World Health Organization [WHO], 2022).

C. auris ilk kez 2009 yılında Japonya'da bir hastanın dış kulak yolundan elde edilen izolatın yeni bir tür olarak tanımlanmasıyla bildirilmiştir (Satoh ve ark., 2009). Bununla birlikte, daha sonraki retrospektif değerlendirmelerde 1996 yılında Güney Kore'de kan dolaşımından elde edilmiş bir

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bursa, Türkiye, ORCID: 0000-0002-2475-5956.

izolatın *C. auris* olduğu belirlenmiş ve bu izolat türün bilinen en eski örneği olarak bildirilmiştir (Lee ve ark., 2011). İzleyen yıllarda gerçekleştirilen moleküler ve genomik çalışmalar, farklı coğrafi bölgelerde genetik olarak ayrılmış kladların bulunduğunu ve türün çok sayıda ülkede sağlık hizmetleriyle ilişkili salgınlara yol açabildiğini ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü, antifungal direnç ve halk sağlığı açısından taşıdığı önem nedeniyle *C. auris*'i kritik öncelikli fungal patojenler arasında sınıflandırmıştır (WHO, 2022). Güncel taksonomik düzenlemeler sonucunda tür için *Candidozyma auris* adı kullanılmaya başlanmış olmakla birlikte, *Candida auris* adı klinik uygulamada, laboratuvar raporlamasında ve sürveyans kaynaklarında yaygınlığını korumaktadır (Salmanton-García, Nóbrega de Almeida ve Colombo, 2026).

Bu bölümde *C. auris*'in epidemiyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri, kolonizasyon ile invaziv enfeksiyon arasındaki ilişki, laboratuvar tanısında güncel yaklaşımlar, antifungal duyarlılık testlerinin yorumlanması, direnç mekanizmaları ve enfeksiyon kontrolü ele alınmaktadır. Türkiye'den güncel sürveyans verileri ve farklı merkez deneyimleri de küresel verilerle birlikte değerlendirilerek, klinik mikrobiyoloji laboratuvarının erken tanı ve salgın kontrolündeki merkezi rolü vurgulanmaktadır.

2. EPİDEMİYOLOJİ VE SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ YAYILIM

2.1. Küresel Yayılım ve Kladlar

C. auris'in küresel yayılımı, tek bir coğrafi odaktan yayılan klasik salgın modelinden farklıdır. Günümüzde altı ana klad tanımlanmıştır: klad I (Güney Asya), klad II (Doğu Asya), klad III (Güney Afrika), klad IV (Güney Amerika), klad V (İran) ve klad VI (Singapur). Bu kladlar arasında hem coğrafi

dağılım hem de antifungal duyarlılık özellikleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle yalnız tür düzeyinde tanımlama değil, özellikle salgınların araştırılmasında moleküler epidemiyoloji ve genomik sürveyans giderek daha fazla önem kazanmaktadır (da Silva ve ark., 2025; Salmanton-García ve ark., 2026).

Sağlık kuruluşlarında yayılımı kolaylaştıran temel özellikler deride kalıcı kolonizasyon, sık temas edilen yüzeylere çevresel saçılım ve bazı dezenfektanlara karşı görece toleranstır. Kolonize veya enfekte bir hastanın odasında yatak kenarı, korkuluk, tıbbi cihazlar ve daha uzak yüzeylerden *C. auris* izole edilebilmesi, çevre temizliğinin yalnız görünür kirle sınırlı tutulamayacağını göstermektedir. CDC, *C. auris* üzerinde etkinliği gösterilmiş dezenfektanların kullanılmasını ve özellikle yalnız kuaterner amonyum bileşiklerine dayanan ürünlere güvenilmemesini önermektedir (CDC, 2026h).

2.2. Kolonizasyon, Enfeksiyon ve Riskli Hasta Grupları

C. auris ile kolonizasyon enfeksiyon anlamına gelmez. *C. auris* deride belirti oluşturmada kolonize olabilir; buna karşın kolonize hastalar çevreye mikroorganizma yaymaya devam edebilir (Chowdhary, Lionakis ve Chauhan, 2026). Kolonizasyonun süresi kesin olarak bilinmemektedir; kolonizasyon aylarca, bazı hastalarda ise çok daha uzun süre devam edebilmektedir. Etkinliği kanıtlanmış standart bir dekolonizasyon yaklaşımı bulunmamaktadır ve kolonizasyonun saptanması tek başına tedavi endikasyonu oluşturmaz (CDC, 2026c). Bununla birlikte, kolonize hastalar enfeksiyon kontrolü açısından önemini korumaktadır.

İnvaziv *C. auris* enfeksiyonu riski, sağlık kuruluşlarında uzun süre kalan, santral venöz kateter veya ventilatör gibi invaziv cihazları bulunan ve geniş spektrumlu antibakteriyel

veya antifungal tedavi alan hastalarda artmaktadır (CDC, 2026c; A. Kaya ve ark., 2025). Deride kolonize olan *C. auris*, deri bütünlüğünün bozulduğu alanlardan veya invaziv girişimler sırasında vücuda ulaşabilir. Bu nedenle invaziv cihazların gerekliliğinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve uygun aseptik bakımın sürdürülmesi önemlidir (CDC, 2026e).

3. KOLONİZASYON TARAMASI VE ÖRNEKLEME

Kolonizasyon taramasının amacı, belirti vermeden *C. auris* taşıyan hastaları saptayarak kurum içindeki yayılımın önlenmesine katkı sağlamaktır. Hangi hastaların taranacağı yerel epidemiyoloji, bilinen olgularla temas ve önceki sağlık hizmeti maruziyeti dikkate alınarak belirlenmelidir. Güncel CDC yaklaşımında, tarama amacıyla her iki aksilla ve kasık bölgesinin tek bir eküvyonla birlikte örneklenmesi önerilmektedir. *C. auris* farklı anatomik bölgelerden de izole edilebilmekle birlikte, kolonizasyon taramasında aksilla-kasık bölgesi başlıca örneklem alanı olarak kullanılmaktadır (CDC, 2026b, 2026j). Kolonizasyon taramasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tercih edilen yöntem olmakla birlikte, moleküler testlerin bulunmadığı laboratuvarlarda alınan sürüntü örnekleri kültür temelli yöntemlerle, örneğin kromojenik besiyerlerine ekilerek değerlendirilebilir (CDC, 2026f).

Tarama sonucunun yorumlanmasında kolonizasyon ile enfeksiyon birbirinden ayrılmalıdır. Solunum yolu örnekleri veya idrarda *C. auris* saptanması, enfeksiyon belirti veya bulguları olmadığı sürece tek başına antifungal tedavi endikasyonu oluşturmaz. Tedavi kararı, örnek kaynağı ve hastanın klinik bulguları birlikte değerlendirilerek verilmelidir (CDC, 2026d).

4. LABORATUVAR TANISI

4.1. Kültür ve Fenotipik Yöntemler

Kültür, *C. auris* izolatının elde edilmesini sağlayarak tür tanımlama, antifungal duyarlılık testi ve gerektiğinde ileri epidemiyolojik incelemelerin yapılmasına olanak verir. Bununla birlikte, bazı fenotipik ve biyokimyasal tanımlama sistemlerinde *C. auris*; *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*, *C. lusitaniae* veya farklı maya türleri olarak hatalı biçimde tanımlanabilir. Bu nedenle kullanılan tanımlama sisteminin *C. auris*'i kapsayan güncel bir veri tabanına sahip olması önemlidir. Özellikle beklenmeyen tanımlama sonuçlarında veya epidemiyolojik olarak ilişkili olguların kümelenmesinden şüphelenildiğinde, sonuçların ileri yöntemlerle doğrulanması gerekir (CDC, 2026g; Chowdhary ve ark., 2026).

Kromojenik besiyerleri *C. auris* için ön tanıda yardımcı olabilir; ancak koloni görünümü tek başına kesin tür tanımlaması için yeterli değildir. Güvenilir tanımlama için güncel veri tabanlarına sahip matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) sistemleri veya moleküler yöntemler kullanılmalı; gerektiğinde izolatlar ileri tanımlama amacıyla referans laboratuvara gönderilmelidir (CDC, 2026g).

4.2. MALDI-TOF MS ve Moleküler Tanı

Güncel referans veri tabanlarına sahip MALDI-TOF MS sistemleri, *C. auris*'in diğer *Candida* türlerinden güvenilir biçimde ayrılmasını sağlar. Tanımlama başarısı kullanılan referans kütüphanesine bağlı olduğundan, *C. auris*'i içermeyen veya yetersiz veri tabanları tanımlama güçlüğüne yol açabilir. Bu nedenle MALDI-TOF MS sistemlerinde güncel ve doğrulanmış referans kütüphanelerinin kullanılması önemlidir (CDC, 2026g).

Gerçek zamanlı PCR, kolonizasyon taramasında *C. auris*'in hızlı saptanması için tercih edilen moleküler yöntemdir (CDC, 2026f). Bu testlerin performansı, kullanılan yöntem ile örnek hazırlama ve nükleik asit ekstraksiyon basamaklarından etkilenebilmektedir. Bu nedenle moleküler test sonuçları, kullanılan yöntemin özellikleri ve laboratuvarın doğrulama süreçleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Wong ve ark., 2025).

Tam genom dizileme, *C. auris*'te rutin tür tanımlamasından çok moleküler epidemiyoloji ve sürveyans amacıyla kullanılmaktadır. Genomik analizler izolatlar arasındaki genetik ilişkilerin, klad dağılımının ve antifungal dirençle ilişkili mutasyonların değerlendirilmesine katkı sağlar. Bu verilerin epidemiyolojik bilgilerle birlikte yorumlanması, salgınların kökeni ve yayılımının anlaşılmasını kolaylaştırır (da Silva ve ark., 2025; Salmanton-García ve ark., 2026).

5. ANTİFUNGAL DUYARLILIK VE DİRENÇ

5.1. Duyarlılık Testlerinin Yorumlanması

C. auris için antifungal duyarlılık sonuçlarının yorumlanması, diğer klinik açıdan önemli maya türlerine göre daha karmaşıktır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından *C. auris* için rezafungine özgü bir duyarlılık kırılma noktası tanımlanmış olmakla birlikte, diğer antifungaller için CDC geçici eşik değerler önermektedir (CDC, 2026a). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından amfoterisin B, anidulafungin ve mikafungin için klinik kırılma noktaları; rezafungin ve flusitozin için ise epidemiyolojik eşik değerler (epidemiological cutoff values, ECOFF) belirlenmiştir (Arendrup ve ark., 2026). Ticari duyarlılık testlerinde bazı antifungaller için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri yönetime göre farklılık

gösterebildiğinden, sonuçlar test sistemi dikkate alınarak yorumlanmalıdır (Arendrup ve ark., 2026; CDC, 2026a).

C. auris için antifungal duyarlılık sonuçlarının yorumlanmasında kullanılan direnç eşikleri farklılık göstermektedir. CDC'nin geçici direnç eşiklerine göre flukonazol için MİK ≥ 32 $\mu\text{g/mL}$, amfoterisin B için ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, anidulafungin ve mikafungin için ise ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ direnç sınırı olarak kullanılmaktadır (CDC, 2026a). EUCAST değerlendirmesinde amfoterisin B için MİK $\leq 0,001$ mg/L duyarlı (S), > 2 mg/L dirençli (R) olarak sınıflandırılır; bu iki sınır arasında kalan izolatlar duyarlı, artmış maruziyet (I) kategorisinde yer alır. Anidulafungin ve mikafungin için ise MİK $\leq 0,25$ mg/L duyarlı, $> 0,25$ mg/L dirençli kabul edilmektedir (Arendrup ve ark., 2026).

Birimlerin sayısal karşılığı aynıdır (1 $\mu\text{g/mL}$ = 1 mg/L); farklılık kullanılan yorum ölçütlerinden kaynaklanır. Örneğin amfoterisin B için 2 mg/L sonucu CDC ölçütüyle dirençli değerlendirilirken, EUCAST yorumunda duyarlı, artmış maruziyet (I) kategorisinde yer alır. Bu nedenle iki yorum sistemi doğrudan birbirinin yerine kullanılmamalıdır (Arendrup ve ark., 2026; CDC, 2026a).

Flukonazol direnci *C. auris* izolatlarında yaygın olarak görülmekte ve birçok seride yüksek oranlarda bildirilmektedir. Amfoterisin B ve özellikle ekinokandin direnci daha düşük sıklıkta görülmekle birlikte klinik önem taşımaktadır (da Silva ve ark., 2025). Ekinokandinlerin erişkin invaziv *C. auris* enfeksiyonlarında başlangıç tedavisinde önerilen başlıca antifungal grup olması, bu ilaçlara karşı gelişen direncin önemini artırmaktadır (CDC, 2026d).

Amfoterisin B için bildirilen direnç oranları kullanılan duyarlılık test yöntemi ve yorumlama kriterlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Siopi ve ark. (2023), Sensititre

YeastOne kolorimetrik MİK sonuçlarının CLSI referans mikrodilüsyon yöntemine göre daha yüksek değerler verebildiğini ve CDC tarafından önerilen geçici amfoterisin B kırılma noktası kullanıldığında direnç oranlarının olduğundan yüksek değerlendirilebileceğini göstermiştir (CDC, 2026a; Siopi ve ark., 2023). EUCAST yorumlama kriterleri referans mikrodilüsyon yöntemine dayandığından, ticari sistemlerden elde edilen MİK sonuçlarına bu eşikler uygulanmadan önce kullanılan sistemin referans yöntemle uyumu doğrulanmalıdır (Arendrup ve ark., 2026).

5.2. Azol ve Amfoterisin B Direnci

Azol direnci, ilacın hedef enzimi olan lanosterol 14 α -demetilazı kodlayan *ERG11* genindeki değişiklikler ve *CDR1* gibi ilaç dışı atım pompalarının artmış ekspresyonuyla ilişkili olabilir. Amfoterisin B direncinde ise ergosterol biyosentez yolundaki değişiklikler rol oynayabilir; *ERG6* mutasyonları klinik izolatlarda dirençle ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizmalar, ticari test sistemlerinden kaynaklanabilen görünürde yüksek MİK sonuçlarından ayrı değerlendirilmelidir (Chowdhary ve ark., 2026).

5.3. Ekinokandin Direnci ve FKS Mutasyonları

Ekinokandin direnci çoğunlukla *FKS1* geninin sıcak nokta (hot spot, HS) bölgelerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Direnç tedavi öncesinde bulunabileceği gibi ekinokandin maruziyeti sırasında da gelişebilir; *FKS1* HS bölgelerindeki mutasyonların tedavinin ilk iki haftası içinde bile ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Seri izolatlarda MİK artışı veya mikrobiyolojik yanıtsızlık saptanması durumunda duyarlılığın yeniden değerlendirilmesi bu nedenle önem taşır. Klinik izolatlarda *FKS1* HS mutasyonlarının zaman içinde birikebildiğini gösteren çalışmalar, tedavi sırasında direnç gelişiminin yalnız teorik bir olasılık olmadığını ortaya

koymaktadır (Arendrup ve ark., 2026; da Silva ve ark., 2025; Tian ve ark., 2024).

Pan-dirençli izolatların ve ekinokandin direncinin giderek daha fazla bildirilmesi, yayılımın izlenmesi ve uygun tedavi kararlarının yönlendirilmesi açısından antifungal direnç sürveyansının önemini artırmaktadır (CDC, 2026c). Yeni antifungal ajanlar ve farklı hedeflere yönelik moleküller umut verici seçenekler sunmaktadır. Rezafunginin *C. auris*'e karşı etkinliği in vitro çalışmalar, deneysel enfeksiyon modelleri ve farmakokinetik/farmakodinamik analizlerle desteklenmekte; klinik kullanımına ilişkin olgu düzeyinde deneyimler de bildirilmektedir. Bununla birlikte, *C. auris* enfeksiyonlarındaki etkinliğini değerlendiren kapsamlı klinik veriler henüz sınırlıdır (Keck ve ark., 2025; Locke ve ark., 2025). Dirençli enfeksiyonlarda tedavi seçimi, antifungal duyarlılık sonuçları ve hastanın klinik yanıtı birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır (CDC, 2026d).

6. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Antifungal tedavi kolonizasyon için değil, klinik enfeksiyon için uygulanmalıdır. Yalnızca invaziv olmayan bir örnekte *C. auris* saptanan ve enfeksiyon bulgusu bulunmayan hastalarda eradikasyon amacıyla antifungal tedavi önerilmez. Erişkinlerde ve iki aydan büyük çocuklarda ekinokandinler başlangıç tedavisinin temelini oluşturur. Ekinokandin direnci saptanan ya da beş günlük ekinokandin tedavisine rağmen klinik iyileşme göstermeyen hastalarda liposomal amfoterisin B alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Yenidoğanlar ve iki aydan küçük bebeklerde ise başlangıç tedavisinde amfoterisin B deoksikolat önerilmektedir (CDC, 2026d).

C. auris enfeksiyonlarının genel yönetimindeki birçok yaklaşım, diğer invaziv maya enfeksiyonlarında uygulanan

yaklaşımlarla benzerlik gösterir. İnvaziv cihazların gerekliliği düzenli olarak değerlendirilmeli ve artık gerekli olmayan cihazlar mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır. Bununla birlikte, *C. auris*'in uzun süre kolonize kalabilmesi ve sağlık hizmeti ile ilişkili yayılım gösterebilmesi nedeniyle klinik iyileşme, enfeksiyon kontrol önlemlerinin sonlandırılması için tek başına yeterli değildir (CDC, 2026h).

7. ENFEKSİYON KONTROLÜ VE SÜRVEYANS

C. auris saptandığında sonuç enfeksiyon kontrol ekibine gecikmeden bildirilmelidir. Kolonize ve enfekte hastalar bulaşın önlenmesi açısından benzer enfeksiyon kontrol önlemleri gerektirir. Hastanelerde standart önlemlere ek olarak temas önlemleri uygulanmalıdır. Mümkün olduğunda tek kişilik oda kullanılması, el hijyenine uyum, uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve ortak tıbbi cihazların hastaya özel ayrılması veya etkili biçimde dezenfekte edilmesi temel uygulamalardır. Tek bir negatif kolonizasyon taraması kolonizasyonun sonlandığını göstermez; temas önlemleri hastanede yatış süresince sürdürülmelidir. Hastanın başka bir sağlık kuruluşuna devredilmesi durumunda *C. auris* durumunun karşı kuruma önceden bildirilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin kesintisiz sürdürülmesine katkı sağlar (CDC, 2026h, 2026i).

Çevre temizliğinde *C. auris*'e karşı etkinliği gösterilmiş dezenfektanlar tercih edilmelidir. Bazı yaygın dezenfektanların *C. auris* üzerindeki etkinliği yetersiz olabileceğinden, ürün seçimi yalnızca genel fungisidal etkinlik bilgisine dayandırılmamalıdır (CDC, 2026h).

C. auris saptandığında doğrulanmış sonuçlar ilgili halk sağlığı birimine gecikmeden bildirilmelidir. Kolonizasyon taramasının kapsamı ve uygulanacak tarama stratejisi, yerel

epidemiyolojik durum ve olgular arasındaki epidemiyolojik bağlantılar dikkate alınarak halk sağlığı birimleriyle koordinasyon içinde belirlenmelidir (CDC, 2026i).

Türkiye’de *C. auris* verileri Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar (SHİE) Sürveyansı kapsamında değerlendirilmektedir. Eylül 2024’ten itibaren Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı verilerine ek olarak “SHİE Dışı *C. auris* Bildirim Formu” da kullanılmaya başlanmıştır; bu yolla SHİE kapsamı dışında kalan enfeksiyonların, kolonizasyonların ve tarama sonuçlarının izlenmesi amaçlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025).

Laboratuvar sürveyansı enfeksiyon kontrolünün önemli bir bileşenidir. *C. auris*’in bazı fenotipik ve otomatik tanımlama sistemlerinde farklı maya türleri olarak yanlış tanımlanabilmesi, erken saptanmasını ve yayılımın kontrolünü güçleştirebilir. Bu nedenle tanımlama sistemlerinde güncel veri tabanlarının kullanılması ve şüpheli veya olağan dışı maya tanımlamalarının gerektiğinde ileri yöntemlerle doğrulanması önemlidir (CDC, 2026g). *C. auris* izolatlarında antifungal duyarlılığın değerlendirilmesi de dirençli izolatların saptanması açısından önem taşımaktadır (CDC, 2026a).

8. TÜRKİYE’DEN GÜNCEL DENEYİM

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre Türkiye’de *C. auris* ilk kez 2019 yılında İstanbul’daki bir üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitesinde izole edilmiştir. İzleyen yıllarda bildirimler artmış ve olgular farklı illerdeki çok sayıda sağlık kuruluşundan bildirilmeye başlanmıştır. Sağlık Bakanlığının 1 Eylül-30 Kasım 2024 dönemine ait ulusal sürveyans verilerinde 28 ilden 116 hastane tarafından toplam 515 *C. auris* bildirimi yapılmıştır; bunların

237'si sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon, 278'i ise SHİE dışı bildirim olarak sınıflandırılmıştır. Bu bulgular, söz konusu dönemde *C. auris*'in Türkiye'de belirli merkezlerle sınırlı olmadığını göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025).

Türkiye'den yayımlanan sınırlı moleküler epidemiyoloji verileri, *C. auris* izolatlarında klad I ile ilişkili profillerin öne çıktığını göstermektedir. İstanbul'dan elde edilen 44 klinik izolatın klad tanımlamaya yönelik ClaID PCR sistemiyle değerlendirildiği bir çalışmada, izolatların 39'unda (%88,6) klad I ile ilişkili moleküler profil saptanırken diğer araştırılan kladlarla uyumlu amplifikasyon profili belirlenmemiştir (Şenol ve ark., 2026). Adana'da bildirilen hastane salgınında genotiplendirilen izolatların tamamı klad I içinde yer almış; bu klad içerisinde birbirine genetik olarak yakın üç farklı genotip saptanmıştır (Spruijtenburg ve ark., 2026). Türkiye'de klad dağılımının ulusal düzeyde ortaya konabilmesi için farklı bölgelerden izolatların dâhil edildiği ve genomik yöntemlerin kullanıldığı daha kapsamlı sürveyans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Yakın tarihli Türkiye çalışmaları, farklı merkezlerde *C. auris* enfeksiyonlarının yüksek antifungal direnç oranları ve önemli mortalite ile seyredebileceğini göstermektedir. İstanbul'da kan kültürlerinden *C. auris* izole edilen 31 yoğun bakım hastasının değerlendirildiği bir seride, duyarlılık sonucu bulunan 30 izolatın 18'inde (%60) flukonazol direnci saptanmıştır (B. Kaya, Tekol, Bombacı ve Demirhan, 2026). Ankara'da 52 *C. auris* kandidemisi olgusunu içeren bir çalışmada 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite %46,2 olarak bildirilmiştir. Flukonazol duyarlılık sonucu bulunan 25 izolatın 24'ünde (%96) direnç saptanmış; çalışmada kullanılan sınıflandırmaya göre %8,7 pan-direnç bildirilmiştir (A. Kaya ve ark., 2025). Adana'da 119 kandidemi olgusunu kapsayan klonal

hastane salgınında 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite %54 olarak bulunmuş, tüm izolatlarda flukonazol direnci gösterilmiş ve ekinokandin direnci bulunan iki hastanın izolatlarında *FKS1* S639P mutasyonu doğrulanmıştır (Spruijtenburg ve ark., 2026). Bu bulgular, Türkiye’de *C. auris* için antifungal direnç ile sağlık kuruluşu içi yayılımın birlikte izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

9. SONUÇ

C. auris, laboratuvar tanısı, klinik yönetim ve enfeksiyon kontrolünün birlikte ele alınmasını gerektiren önemli bir sağlık hizmeti ile ilişkili patojendir. Kalıcı kolonizasyonu ve çevresel yüzeylerde uzun süre varlığını sürdürebilmesi bulaş riskini artırırken, bazı fenotipik ve otomatik tanımlama sistemlerinde ortaya çıkabilen yanlış tanımlamalar erken saptamayı ve kontrol önlemlerinin zamanında uygulanmasını güçleştirebilir. Güncel veri tabanlarına sahip MALDI-TOF MS sistemleri güvenilir tür tanımlamasına katkı sağlarken, moleküler yöntemler doğrulama, kolonizasyon taraması ve moleküler epidemiyolojik incelemelerde kullanılabilir. Antifungal duyarlılık testleri ise dirençli izolatların saptanması ve direnç eğilimlerinin izlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Klinik enfeksiyonlarda ekinokandinler ilk basamak tedavi seçeneği olmayı sürdürmekle birlikte, ekinokandin dirençli ve pan-dirençli izolatların bildirilmesi antifungal direnç sürveyansının önemini artırmaktadır. Kolonizasyonun tek başına antifungal tedavi endikasyonu oluşturmaması, buna karşılık kolonize hastalarda enfekte hastalara benzer enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, *C. auris* yönetimindeki temel ayrımlardan biridir. *C. auris* kontrolünde erken ve doğru tanı, uygun kolonizasyon taraması, antifungal duyarlılığın değerlendirilmesi ve etkili çevre dezenfeksiyonu birlikte

yürütülmelidir. Hasta transferlerinde *C. auris* kolonizasyonu veya enfeksiyonuna ilişkin bilginin devralan sağlık kuruluşuna zamanında aktarılması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin kesintisiz sürdürülmesi açısından önem taşır.

KAYNAKÇA

- Arendrup, M. C., Guinea, J., Arikan-Akdagli, S., Meijer, E. F. J., Meis, J. F., Buil, J. B., . . . Meletiadis, J. (2026). How to interpret MICs of amphotericin B, echinocandins and flucytosine against *Candida auris* (*Candidozyma auris*) according to the newly established European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints. *Clinical Microbiology and Infection*, 32(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.07.002>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2026a, October 1). *Antifungal susceptibility testing*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/laboratories/antifungal-susceptibility-testing.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2026b, June 26). *C. auris screening: Patient swab collection*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/screening-hcp/c-auris-screening-patient-swab-collection-1.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2026c, February 26). *Clinical overview of Candida auris*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/clinical-overview/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2026d, October 6). *Clinical treatment of C. auris infections*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/clinical-care/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2026e, September 28). *Colonization and invasive infection prevention*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/infection-control/invasive-infection-prevention.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2026f, October 1). *Guidance for detection of C. auris colonization*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/laboratories/detection-colonization.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2026g, September 30). *Identification of C. auris*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/laboratories/identification-of-c-auris.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2026h, September 30). *Infection control guidance: Candida auris*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/infection-control/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2026i, September 29). *Infection control: Prevention and response*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/infection-control/prevention-response.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2026j, October 1). *Screening recommendations*. Retrieved October 7, 2026, from <https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/screening-hcp/index.html>

- Chowdhary, A., Lionakis, M. S., & Chauhan, N. (2026). *Candida auris*: Host interactions, antifungal drug resistance, and diagnostics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 90(1), e00187-22. <https://doi.org/10.1128/membr.00187-22>
- da Silva, K. J. G., Lucini, F., dos Santos, R. A. C., Santos, D. A., Meis, J. F., Melhem, M. S. C., . . . Rossato, L. (2025). How does antifungal resistance vary in *Candida (Candidozyma) auris* and its clades? Quantitative and qualitative analyses and their clinical implications. *Clinical Microbiology and Infection*, 31(7), 1146–1156. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.04.003>
- Kaya, A., Eser, F., Hasanoglu, I., Kayaaslan, B., Bozkurt, A., Tezer Tekce, A. Y., . . . Guner, H. R. (2025). Risk factors associated with *Candida auris* candidemia: A single-centre retrospective case-control study. *Epidemiology & Infection*, 153, e131. <https://doi.org/10.1017/S0950268825100721>
- Kaya, B., Tekol, S. D., Bombacı, E., & Demirhan, R. (2026). *Candida auris* as an emerging threat in intensive care units: A single-center retrospective study. *IJID Regions*, 19, 100865. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2026.100865>
- Keck, J. M., Dare, R. K., Jenkins, M. B., Rico, J. C., Grisham, L., McDonald, J., . . . Bradsher, R. W. (2025). It's here, it's there, there's fungi everywhere: A case series utilizing rezafungin for invasive candidiasis. *Infectious Diseases and Therapy*, 14(4), 889–895. <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01120-7>

- Lee, W. G., Shin, J. H., Uh, Y., Kang, M. G., Kim, S. H., Park, K. H., & Jang, H.-C. (2011). First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9), 3139–3142. <https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11>
- Locke, J. B., Andes, D., Flanagan, S., Redell, M., Ong, V., Aram, J. A., . . . Thompson, G. R., III. (2025). Activity of rezafungin against *Candida auris*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 80(6), 1482–1493. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf124>
- Salmanton-García, J., Nóbrega de Almeida, J., Jr., & Colombo, A. L. (2026). *Candidozyma auris* (formerly *Candida auris*): Resistant, long lasting, and everywhere. *Clinical Microbiology and Infection*, 32(3), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.12.022>
- Satoh, K., Makimura, K., Hasumi, Y., Nishiyama, Y., Uchida, K., & Yamaguchi, H. (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*, 53(1), 41–44. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>
- Şenol, F. F., Aşçı Toraman, Z., Vural, U., Çelik, Z., Akkaya, Y., Çilkız, M., . . . Kılıç, İ. H. (2026). Field evaluation of the ClaID PCR system reveals predominance of clade I-associated molecular profiles among clinical *Candida auris* isolates recovered in İstanbul, Türkiye. *Antibiotics*, 15(7), 692. <https://doi.org/10.3390/antibiotics15070692>

- Siopi, M., Peroukidou, I., Beredaki, M. I., Spruijtenburg, B., de Groot, T., Meis, J. F., . . . Meletiadis, J. (2023). Overestimation of amphotericin B resistance in *Candida auris* with Sensititre YeastOne antifungal susceptibility testing: A need for adjustment for correct interpretation. *Microbiology Spectrum*, 11(3), e04431-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04431-22>
- Spruijtenburg, B., Unal, N., Melchior do Prado, C., Meis, J. F., Bingöl, O., Toyran, T., . . . Meijer, E. F. J. (2026). Clonal *Candida auris* candidemia outbreak in a tertiary care center with the first echinocandin-resistant isolates reported in Türkiye. *International Journal of Infectious Diseases*, 171, 109045. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2026.109045>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2025). *Sağlık hizmetlerinde Candida auris*. Retrieved August 29, 2026, from https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Afisler-Brosurler/2025/Ek_Saglik_Hizmetlerinde_C._auris.pdf
- Tian, S., Wu, Y., Li, H., Rong, C., Wu, N., Chu, Y., . . . Shang, H. (2024). Evolutionary accumulation of *FKS1* mutations from clinical echinocandin-resistant *Candida auris*. *Emerging Microbes & Infections*, 13(1), 2377584. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2377584>
- Wong, R. C. W., Lee, A. L. H., Cheung, I. Y. Y., Chow, V. C. Y., Ip, M., & Lai, C. K. C. (2025). Current updates on molecular diagnostic assays used for detection of *Candida auris*: A systematic review. *Diagnostics*, 15(2), 140. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15020140>

World Health Organization. (2022). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*. Retrieved August 29, 2026, from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>

TORQUE TENO VİRÜSÜ

Yeşim TOK¹

Selçuk KAYA²

1. GİRİŞ

Torque teno virüsü (TTV), *Anelloviridae* ailesine mensup; küçük, zarfsız ve dairesel tek zincirli bir DNA virüsüdür. 1997'deki keşfinden bu yana TTV; olağanüstü yaygınlığı, dikkat çekici genetik çeşitliliği ve insan bağışıklık sistemiyle olan kendine özgü ilişkisi nedeniyle bilimsel çevrelerce giderek artan oranda ilgi görmüştür. Yapılan çalışmalar, TTV'nin dünya nüfusunun büyük bir kısmını enfekte ettiğini ve belirli bir insan hastalığıyla kesin bir ilişki gösterilememesine rağmen, yaşam boyu kalıcı enfeksiyonlar oluşturduğunu ortaya koymuştur.

Moleküler tanı ve metagenomik dizileme alanındaki gelişmeler, TTV'ye dair anlayışımızı, hepatit ile ilişkili olduğu varsayılan bir virüsten insan viromunun yaygın olarak tespit edilen bir bileşenine dönüştürmüştür. Viral DNA'nın çok sayıda doku ve vücut sıvısında saptanabilmesi, virüsün yaygın bir dağılıma ve çoklu bulaşma yollarına sahip olduğunu düşündürmektedir. TTV'nin patojenik rolü belirsizliğini korusa da, giderek artan kanıtlar viral replikasyonun konak bağışıklığı tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiğini göstermektedir.

Son yıllarda, TTV viral yükünün bağışıklık yeterliliğinin temsili (surrogate) bir belirteci olarak potansiyel kullanımına

¹ Doç. Dr. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ORCID: 0000-0003-4970-9216.

² Prof. Dr., İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8637-6345.

yönelik ilgi artmıştır. Solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli, HIV enfeksiyonu, kanser tedavisi ve diğer immünsüpresif durumları kapsayan çalışmalar, TTV kinetiği ile immünsüpresyon derecesi arasında güçlü ilişkiler olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak TTV, immünsüpresyonun net durumunu değerlendirmede ve kişiselleştirilmiş klinik yönetime yön vermede en umut verici biyobelirteçlerden biri olarak öne çıkmıştır.

2. TORQUE TENO VİRÜSÜ'NÜN KEŞFİ VE DEVAMINDAKİ ÇALIŞMALAR

TTV'nin keşfi, bilinen hepatit virüsleriyle açıklanamayan transfüzyon sonrası hepatit vakalarına yönelik araştırmalara dayanmaktadır. 1997 yılında, Nishizawa ve arkadaşları, ameliyat sırasında kan nakli yapılan ve işlemiden yaklaşık 9-11 hafta sonra serum alanin-aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme görülen 58 yaşındaki Japon bir hastada, daha önce bilinmeyen bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsü tanımladılar. Virüs başlangıçta, indeks hastanın baş harflerinden yola çıkılarak "T.T. virüsü" olarak adlandırıldı. Daha sonra, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) virüsün adını "*Torque Teno Virüsü*" olarak değiştirdi. "Torque" ifadesi viral dairesel DNA genomunun burulma (torsiyon) konfigürasyonuna atıfta bulunurken, "teno" kısmı Latince "ince" anlamına gelen *tenuis* kelimesinden türetilmiştir. Araştırmacılar, temsili fark analizi ve moleküler klonlama tekniklerini kullanarak, yaklaşık 3,8 kilobaz (kb) uzunluğunda yeni bir dairesel DNA genomunu karakterize ettiler [1].

Nishizawa ve arkadaşlarının virüs üzerine yazılan ilk makalesi, geleneksel tanı yöntemleriyle tespit edilemeyen tamamen yeni bir viral ajanı ortaya koyduğu için viroloji alanında önemli bir dönüm noktası oluşturdu. Keşfin ardından, dünya

genelindeki araştırmacılar TTV enfeksiyonunun prevalansını ve klinik önemini belirlemeye çalıştılar. TTV genomu sadece hepatit hastalarında değil, aynı zamanda sağlıklı kan bağışçılarında ve herhangi bir karaciğer hastalığı bulgusu olmayan bireylerde de tespit edildi [2]. Bu gözlemler, TTV'nin hepatite neden olan bir etken olduğu yönündeki ilk hipotezin sorgulanır hale gelmesine neden oldu. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testlerinin hassasiyeti arttıkça, TTV enfeksiyonunun tahmini prevalansı da önemli ölçüde yükseldi. Araştırmacılar, enfeksiyonun yaşamın çok erken dönemlerinde kazanıldığını ve yetişkin nüfusun önemli bir kısmında (bazı bölgelerde %80'i aşan oranlarda) TTV DNA'sının tespit edilebildiğini belirlediler. Yaşam boyu viral DNA eliminasyonunun mümkün olup olmadığını belirlemek için yeterli kanıt bulunmamakla birlikte, elde edilen bulgular TTV'nin yalnızca karaciğer hastalığıyla ilişkili nadir bir patojenden ziyade, yaygın bir insan virüsü olduğunu göstermiştir [3].

TTV araştırmalarındaki en dikkat çekici keşiflerden biri, virüsün olağanüstü genetik heterojenliği idi. 1990'ların sonu ve 2000'lerin başında yürütülen dizileme çalışmaları, geniş çaplı nükleotit varyasyonuna sahip çok sayıda genotipin varlığını ortaya koymuştur [2]. Bu çeşitlilik başlangıçta tahmin edilenden çok daha fazlaydı ve standart tanısal testlerin geliştirilmesine yönelik çabaları zorlaştırdı. İlgili başka virüslerin de tanımlanmasıyla birlikte araştırmacılar, TTV'nin daha geniş bir viral grubun üyesi olduğunu fark ettiler. Bu durum; *Torque Teno Virus (TTV)*, *Torque Teno Mini Virus (TTMV)* ve *Torque Teno Midi Virus (TTMDV)* türlerini içeren *Anelloviridae* familyasının oluşturulmasına yol açtı [3]. Bu taksonomik çerçevenin oluşturulması, söz konusu virüsler arasındaki evrimsel ilişkilerin anlaşılmasında önemli bir ilerleme sağladı.

2010'lu yıllarda metagenomik dizileme teknolojilerinin ortaya çıkışı, TTV'ye dair algıyı değiştirdi. TTV, yalnızca potansiyel bir patojen olarak görülmek yerine, normal insan

viromunun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmeye başlandı [4]. Çalışmalar; TTV'nin kan, tükürük, solunum yolu salgıları, dışkı, meni, anne sütü ve çeşitli dokular dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik örnekte tespit edilebildiğini göstermiştir [3]. Virüsün yaygın dağılımı, enfeksiyonun yaşamın erken dönemlerinde edinildiğini ve çoğu bireyde kronik olarak varlığını sürdürdüğünü düşündürmüştür.

Ayrıca araştırmacılar, TTV viral yüklerinin bağışıklık fonksiyonuna göre dalgalanmalar gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Organ nakli alıcılarında, HIV enfeksiyonu olan hastalarda ve immünsüpresif tedavi gören bireylerde yüksek viral yükler bildirilmiştir [4]. Bu bulgular, TTV'ye bağışıklık yeterliliğinin bir göstergesi (surrogate belirteç) olarak duyulan ilgiyi artırmıştır.

Yaklaşık otuz yıllık araştırmalara rağmen, hiçbir spesifik hastalık kesin olarak yalnızca TTV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir. Karaciğer hastalığı, solunum yolu bozuklukları, otoimmün durumlar ve kanser ile olası ilişkiler çok sayıda çalışmada incelenmiş olsa da, kesin nedensellik ilişkileri henüz kanıtlanamamıştır [2].

Günümüzde TTV'nin en umut verici klinik uygulaması, bağışıklık sisteminin izlenmesi alanındadır. Çeşitli çalışmalar, TTV viral yükünün nakil alıcılarındaki immünsüpresyon derecesiyle ilişkili olduğunu göstermiş; bu da virüsü, immünsüpresif tedavinin kişiye özel yönetimi açısından potansiyel bir biyobelirteç haline getirmiştir [3].

3. TTV GENOMİK YAPISI, REPLİKASYON DÖNGÜSÜ VE VİROLOJİSİ

TTV; dairesel, tek zincirli ve negatif yönelimli bir DNA (-ssDNA) genomuna sahip, küçük (30-32 nm), zarfsız ve ikozahedral kapsidli bir virüstür; *Anelloviridae* ailesine

mensuptur [5]. İnsanlar arasında yaygın olarak bulunmasına rağmen, biyolojisinin, hücresel tropizminin ve patojenik potansiyelinin birçok yönü henüz tam olarak anlaşılamamıştır [2].

3.1. Genomik Yapı

TTV genomu yaklaşık 3,6–3,9 kb uzunluğundadır ve kovalent kapanan bağlarla dairesel, tek zincirli bir DNA molekülünden oluşur [1]. Genom, yüksek oranda korunmuş bir translasyonu gerçekleştirmeyen bölge (UTR) ve değişken kodlanan bölgeler içerir. UTR, guanin ve sitozin nükleotitleri bakımından zengindir ve viral replikasyon ile transkripsiyonda rol oynayan düzenleyici unsurları (örneğin; sap-ilmek yapıları) barındırır [6].

Kodlanan bölge, birbiriyle örtüşen çeşitli açık okuma çerçeveleri (ORF) içerir; bunlar arasında en büyüğü ve üzerinde en çok çalışılanı ORF1'dir. ORF1, majör kapsid proteinini (Cap) kodlar ve TTV izolatları arasında gözlemlenen dikkat çekici genetik çeşitliliğe katkıda bulunan; ayrıca konak etkileşimi ve immün modülasyonda rol oynayan yüksek değişkenlikli bölgeleri (HVR) bünyesinde barındırır [7]. ORF2, ORF3 (apoptozu indükleyen protein) ve ORF4 tarafından kodlanan ek proteinlerin ve daha küçük, alternatif olarak kırpılmış transkriptlerin; kesin işlevleri tam olarak tanımlanmamış olsa da viral replikasyon, konak hücresel yolların modülasyonu, apoptoz ve immün sistemden kaçış süreçlerinde rol oynadığı düşünülmektedir [4].

TTV'nin en dikkat çekici özelliklerinden biri, olağanüstü genetik heterojenliğidir. Bazı genomik bölgelerde %50'yi aşan nükleotit dizisi farklılıkları gösteren 40'tan fazla genotip ve çok sayıda tür tanımlanmıştır [8]. Bu çeşitlilik, standart tanısal testlerin geliştirilmesi ve genotipe özgü hastalık ilişkilerinin belirlenmesi çabalarını zorlaştırmıştır.

3.2. Replikasyon Döngüsü

Virüsün rutin üretimi için etkili bir hücre kültürü sistemi henüz oluşturulamadığından, TTV'nin replikasyon döngüsü tam olarak aydınlatılamamıştır [9]. Mevcut bilgiler öncelikle moleküler çalışmalardan ve enfekte insan dokularının analizlerinden elde edilmiştir. Enfeksiyon, spesifik hücresel reseptörleri henüz bilinmemekle birlikte, duyarlı konak hücrelere viral tutunma ve giriş (endositoz veya doğrudan penetrasyon) ile başlar [2]. Girişin ardından viral genom çekirdeğe taşınır; burada konak DNA polimerazları, tek zincirli viral DNA'yı çift zincirli bir replikatif ara ürüne dönüştürür [10].

Transkripsiyon, konak RNA polimeraz II aracılığıyla gerçekleştirilir ve kapsamlı alternatif kırılma (splicing) süreçleri sonucunda çok sayıda haberci RNA (mRNA) üretilir [11]. Bu transkriptler, virüsün varlığını sürdürmesi ve replikasyonu için gerekli olan yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlar. Viral DNA replikasyonunun, diğer dairesel DNA virüsleri için tanımlanana benzer bir "yuvarlanan halka" (rolling-circle) mekanizmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir [12].

Yeni sentezlenen viral genomlar, çekirdek içinde yavru virionlar halinde paketlenir. Virüsün hücreden çıkışına dair kesin mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, olgun virionlar daha sonra enfekte hücrelerden salınır [2]. Pek çok akut viral enfeksiyonun aksine, TTV genellikle konağın yaşamı boyunca süren, kalıcı bir enfeksiyon oluşturur [13].

3.3. Virolojik Özellikler

TTV, olağanüstü geniş bir doku dağılımı sergiler. Viral DNA; periferik kan mononükleer hücrelerinde, kemik iliğinde, karaciğerde, akciğerde, böbrekte, dalakta, tükürük bezlerinde, solunum yolu salgılarında, semen sıvısında, anne sütünde ve dışkıda tespit edilmiştir [3]. Bu denli yaygın dağılım; parenteral (çoklu kan transfüzyonu almış hemofili hastaları, hemodiyaliz

hastaları, organ nakli alıcıları ve intravenöz ilaç kullanıcılarında risk daha yüksektir), vertikal, cinsel, solunum yolu ve fekal-oral bulaşma dahil olmak üzere çoklu bulaşma yollarına işaret etmektedir. Plazma viremi düzeyleri 10^1 ila 10^9 DNA kopya/ml arasında büyük değişkenlik gösterir ve farklı türlerle eş zamanlı enfeksiyonlar (koenfeksiyon) yaygındır [14].

TTV virolojisinin en ilgi çekici yönlerinden biri, konakçı bağışıklık sistemiyle olan ilişkisidir. Viral yükler, bağışıklık sistemi sağlam (immünokompetan) bireylerde genellikle düşüktür; ancak immünsüpresif tedavi gören, solid organ nakli veya hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda ya da ileri evre HIV enfeksiyonu olanlarda önemli ölçüde artar [15].

4. TTV'NİN KLİNİK VİROLOJİ LABORATUVAR TANISI

Virüs; eritrositler ve trombositler dışındaki dokularda, hücrelerde ve çeşitli vücut sıvılarında; ayrıca nazofarinks ve boğazdan alınan sürüntü örneklerinde tespit edilebilir. Virüs; mononükleer hücreler, karaciğer hücreleri, kemik iliği hücreleri ve özellikle T lenfositler gibi belirli hücre tiplerinde çoğalır. Karaciğer, lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, pankreas, akciğerler ve tiroid bezinden alınan biyopsi örneklerinde veya plazmada TTV enfeksiyonu tanısı koymak için; antikor düzeylerinin belirlenmesi (TTV enfeksiyonu sonrasında kanda beliren ilk antikorlar genellikle enfeksiyondan 10-21 hafta sonra ortaya çıkar ve 5-11 hafta içinde kademeli olarak kaybolur) gibi immünolojik testler veya çok daha hassas olan kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) testleri uygulanabilir. CE-IVDR onay sürecini tamamlamış olan qPCR testleri artık ticari olarak mevcuttur.

TTV DNA'sının tespit edilmesinde kullanılan yöntemlerde; test edilen numunenin türü (plazma veya tam kan)

ve kullanılan spesifik PCR testleri veya primerler gibi faktörler, TTV DNA'sının saptanmasını etkileyebilir. Başlangıçta, TTV enfeksiyonunun teşhisinde N22 (ORF1) hedef bölgesini çoğaltmak için primerler kullanılıyordu. Bu bölge virüsün genetik materyalinde büyük değişkenlik gösterebildiğinden, çoğaltma işlemi için bu bölgenin kullanılması TTV tespit oranının düşük olmasına yol açabilmekteydi. Bunun yerine, günümüzde yaygın olarak, farklı virüs tipleri arasında daha kararlı bir yapıya sahip olan UTR (çevrilmeyen bölge) hedef bölgesi kullanılmaktadır.

5. TTV İMMÜNOLOJİSİ

TTV, insanlarda en yaygın görülen virüslerden biridir ve sağlıklı insan viromunun, özellikle de akciğer viromunun önemli bir bileşenini oluşturur. Dünya nüfusunun büyük bir kısmını enfekte etmesine rağmen, TTV belirli bir hastalıkla kesin olarak ilişkilendirilmemiştir. Bunun yerine, giderek artan kanıtlar TTV'nin konak bağışıklık sistemiyle dinamik bir denge içinde var olduğunu göstermekte; bu da onu viral kalıcılık, bağışıklık regülasyonu ve konak-virüs etkileşimlerini incelemek için değerli bir model haline getirmektedir [16].

5.1. TTV'ye Karşı Doğal Bağışıklık Yanıtı

Doğal bağışıklık sistemi, TTV enfeksiyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur. Virüsün girişini takiben, viral genomdan üretilen patojenle ilişkili moleküler desenler (PAMP); Toll benzeri reseptörler (TLR) ve hücre içi DNA algılama yolları dahil olmak üzere desen tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınabilir [17]. Bu reseptörlerin aktivasyonu, tip I interferonların (IFN- α ve IFN- β) ve pro-enflamatuar sitokinlerin üretimine yol açan sinyal kaskadlarını tetikler.

Bununla birlikte, birçok akut viral enfeksiyonun aksine, TTV genellikle enflamatuar yanıtları minimal düzeyde tetikler.

Bu gözlem, virüsün doğal bağışıklık sistemi tarafından tanınmaktan kaçınmak veya bu tanınmayı modüle etmek üzere mekanizmalar geliştirdiğini ve böylece konak içinde uzun süreli varlığını sürdürdüğünü düşündürmektedir [4]. Kesin moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, çeşitli çalışmalarda TTV proteinlerinin sitokin sinyal yollarına müdahale edebileceğini ve antiviral yanıtları azaltabileceğini öne sürülmüştür [6].

5.2. Adaptif Bağışıklık Yanıtı

Adaptif bağışıklık, TTV replikasyonunun kontrol altına alınmasında hayati bir rol oynar. Enfekte bireylerde hem humoral hem de hücrel bağışıklık yanıtları tetiklenmektedir [18]. TTV proteinlerine karşı gelişen antikorlar yaygın olarak gözlemlenmekte olup, bu durum viral antijenlerin bağışıklık sistemi tarafından sürekli olarak tanındığını göstermektedir. Yine de, antikor yanıtları enfeksiyonu tamamen ortadan kaldırmak için yeterli görünmemekte ve viral kalıcılık yaşam boyu sürmektedir [3].

Hücre aracılı bağışıklığın, viral yükün düzenlenmesinde özellikle önemli olduğuna inanılmaktadır. T lenfositler, enfekte hücreler tarafından sunulan viral peptitleri tanır ve viral replikasyonun baskılanmasına katkıda bulunur. Çeşitli çalışmalar, T-hücresi yeterliliği ile TTV viral yükü arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiş; bu da etkili hücrel bağışıklığın, virüsün tamamen temizlenmesini sağlayamasa da viral replikasyonu sınırladığını düşündürmüştür [19].

5.3. Bağışıklık Modülasyonu ve Kalıcı Enfeksiyon

TTV enfeksiyonu, viral replikasyon ve konak bağışıklık kontrolü arasında ince bir dengeye sahip etkileşimi düşündüren, ömür boyu süren kalıcılıkla karakterizedir [2]. Görünür hastalığa neden olan klasik patojenik virüslerin aksine, TTV, konakla kommensal benzeri bir ilişki kuruyor gibi görünmektedir. Viral

kalıcılık; kapsamlı genetik çeşitlilik, viral transkriptlerin alternatif eklenmesi ve bağışıklık aracılı temizlemeyi sınırlayan bağışıklık kaçınma stratejileri ile kolaylaşır [7].

Son çalışmalar, TTV'nin bağışıklık homeostazını aktif olarak etkileyebileceğini öne sürmüştür. Bazı viral proteinler, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyal iletimini ve sitokin üretimini modüle edebiliyor gibi görünmektedir ve potansiyel olarak hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık yanıtlarını etkileyebilir [20]. Bu gözlemlerin klinik önemi belirsizliğini korusa da, TTV'nin karmaşık immünobiyojisini ve insan bağışıklık ortamını şekillendirmedeki potansiyel rolünü vurgulamaktadır.

6. BAĞIŞIKLIK İZLEMİNDE BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK TORQUE TENOVİRÜSÜ

Bağışıklık sisteminin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, modern klinik tıbbın en büyük zorluklarından biri olmaya devam etmektedir. Solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), immünsüpresif tedavi, kemoterapi veya HIV enfeksiyonu tedavisi gören hastalarda klinisyenler; aşırı immünsüpresyon riskleri ile yetersiz bağışıklık kontrolü tehlikeleri arasında sürekli bir denge gözetmek zorundadır. Aşırı immünsüpresyon hastaları fırsatçı enfeksiyonlara, malignitelere ve tedaviye bağlı komplikasyonlara yatkın hale getirirken; yetersiz immünsüpresyon greft reddi, greft-konak hastalığı (GVHD), bağışıklık aracılı doku hasarı veya tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabilir [21].

Bağışıklık izlemine yönelik mevcut yaklaşımlar; lenfosit sayıları, CD4+ T-hücresi ölçümleri, sitokin profili oluşturma, immünfenotipleme, immünsüpresif ilaç düzeyleri ve patojene özgü bağışıklık testleri dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar ve

klinik parametrelere dayanmaktadır. Ancak bu yöntemler, hastanın genel bağışıklık yeterliliği hakkında yalnızca kısmi bilgi sağlar ve immünsüpresyonun net durumunu doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Öte yandan, nakledilen dokudaki bağışıklık yanıtın gerçek dengesini değerlendirmek amacıyla biyopsi (invaziv bir yöntem) yapılması, olası ciddi komplikasyonlar nedeniyle çoğu vakada mümkün olmamaktadır [22-24].

Çok sayıda çalışma, çeşitli immünsüpresyon durumlarında TTV kinetiğini değerlendirmiştir. Medina ve arkadaşları gerçekleştirdikleri sistematik derlemede, 3000'den fazla katılımcıyı içeren 33 çalışmayı analiz etmiş ve önemli sınırlamalar ile tutarsızlıklar mevcut olsa da, TTV'nin bir immünsüpresyon biyobelirteci olarak kayda değer bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varmıştır [21]. Önemli bir husus olarak, çalışmalar TTV viral yükünün tek bir immünolojik yoldan ziyade bağışıklık fonksiyonunun kümülatif etkisini yansıttığını göstermektedir. Bu özellik, TTV'yi bağışıklık sisteminin yalnızca belirli bileşenleri hakkında bilgi sağlayan CD4+ hücre sayıları veya sitokin konsantrasyonları gibi geleneksel bağışıklık belirteçlerinden ayırmaktadır [4]. Nakil tıbbında "net immünsüpresyon" kavramı giderek daha fazla ilgi görmektedir. Klinisyenler, bireysel bağışıklık parametrelerini ayrı ayrı ölçmek yerine, bağışıklık yeterliliğinin çeşitli yönlerini tek bir ölçülebilir değerde birleştirebilen biyobelirteçler aramaktadır. TTV viral yükü, bu rolü üstlenme konusunda en umut verici adaylardan biri olarak öne çıkmıştır [19]. Viral replikasyonun, başta T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler olmak üzere hücresel bağışıklık yanıtları tarafından sürekli olarak kontrol altında tutulduğu görülmektedir. İmmün sistem kontrolü zayıfladığında viral replikasyon artmakta ve buna bağlı olarak dolaşımdaki viral yükler yükselmektedir [4]. TTV replikasyonu, immünsüpresif tedavilere karşı oldukça duyarlıdır. Transplantasyon alıcılarında yapılan çalışmalar; viral yük ile takrolimus, kortikosteroidler,

antitimosit globulin, mikofenolat mofetil ve melfalan gibi ajanlara maruz kalma durumları arasında güçlü ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur [21]. Bu gözlemler, TTV'nin immünsüpresif müdahalelerin kümülatif etkilerini yansıtan biyolojik bir sensör işlevi gördüğünü düşündürmektedir.

6.1. TTV ve Solid Organ Nakli

Tüm klinik gözlemler arasında, TTV'nin bir immün izlem aracı olduğunu destekleyen en güçlü kanıtlar solid organ nakli (SOT) alanından gelmektedir. Böbrek, karaciğer, akciğer, kalp ve pankreas nakli alıcılarını kapsayan çoğu çalışma, nakil ve immünsüpresif tedaviye başlanmasının ardından TTV viral yükünde önemli bir artış olduğunu göstermiştir [21].

Nakil öncesinde TTV viral yükleri tipik olarak 3 ila 4 log₁₀ kopya/mL arasında değişmekteydi. Nakil sonrasında viral yükler çarpıcı biçimde artmış ve sıklıkla nakil sonrası ilk üç ay içinde 6 ila 9,5 log₁₀ kopya/mL arasındaki değerlere ulaşmıştır [21].

Jaksch ve arkadaşları, TTV viral yükünün takrolimus maruziyeti ile ilişkili olduğunu ve akciğer naklinden sonra önemli ölçüde arttığını göstermiştir [25]. Benzer şekilde, Maggi ve ark. nakil sonrası erken dönemde TTV viremisinde kademeli artışlar gözlemlemiş ve yüksek viral yüklerin sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonunu öngörebileceğini öne sürmüştür [26]. Fernandez-Ruiz ve ark., TTV viral yükü ile CD3+, CD4+ ve CD8+ T-hücre sayıları arasında anlamlı ters korelasyonlar bildirmiş ve bu durum, TTV'nin immünsüpresyon yoğunluğunu yansıttığı görüşünü desteklemiştir [27].

Çeşitli araştırmacılar, enfeksiyöz komplikasyon riski artmış hastaları belirleyebilecek eşik değerler önermiştir. Yüksek TTV viral yükleri aşırı immünsüpresyona ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığa işaret edebilirken; düşük viral yükler yetersiz immünsüpresyona ve allogreft reddi riskinin artmasına işaret edebilir [19,27].

Yaklaşık 300 böbrek nakli alıcısında TTV yükünün ve immünsüpresyonun izlendiği, randomize kontrollü, girişimsel ve çok uluslu bir çalışmanın sonuçları yakın zamanda sunulmuştur. Bu çalışma, böbrek nakli alıcılarında TTV yükünün, immünsüpresyonun başlatılmasından 3-4 ay sonra zirveye ulaştığını göstermiştir. Bu bulgu, TTV kinetiği analizinin, nakil sonrası takip sürecinde immünsüpresif ilaç doz ayarlamalarının izlenmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir [28]. SOT alıcılarında risk yönetimi, ilk yıl boyunca aylık izleme sağlanabilir. Bununla birlikte, elde edilen sonuçlar tamamen tutarlı olmamıştır. Bazı çalışmalar, TTV viral yükü ile rejeksiyon atakları, fırsatçı enfeksiyonlar veya konvansiyonel immün parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptayamamıştır. Bu farklılıkların; hasta popülasyonlarındaki, immünsüpresif rejimlerdeki, örneklem zamanlamalarındaki ve laboratuvar yöntemlerindeki çeşitliliklerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür [21].

6.2. TTV ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

TTV'nin bir immün biyobelirteç olarak rolü, HSCT alıcılarında da kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bu popülasyonu inceleyen çalışmalar, hem nakil öncesinde hem de sonrasında tutarlı bir şekilde yüksek TTV prevalansı bildirmiştir [21].

SOT alıcılarına benzer şekilde, HSCT hastaları da nakil sonrasında viral yükte önemli artışlar sergilemiştir. Viral yükteki zirve değerler sıklıkla nakilden sonraki +60. ve +100. günler arasında görülmüş ve genellikle solid organ alıcılarında gözlemlenen değerleri aşmıştır. HSCT sürecinde risk yönetimi; +15 ila +60. günler arasında 15-30 günlük aralıklarla, +100. gün ve sonrasında ise aylık veya üç aylık aralıklarla yapılan ölçümlerle sağlanabilir [21].

Çeşitli çalışmalar, TTV viral yükü ile lenfosit sayıları, T-hücres fonksiyonu ve immün yeniden yapılanma (rekonstitüsyon) arasında ters yönlü korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Mouton ve ark., nakil sonrasındaki kademeli immün iyileşmenin, TTV düzeylerinde gözlemlenen dalgalanmaların çoğunu açıkladığını öne sürmüştür. Gilles ve ark. ayrıca, akut GVHD gelişen hastaların, nakil sonrası seyri komplikasyonsuz ilerleyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek TTV viral yüklerine sahip olduğunu göstermiştir [21]. Dahası, yüksek TTV viral yükleri daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Pradier ve ark., sürekli yüksek TTV düzeylerine sahip hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu bildirmiş ve TTV'nin basit bir immün izlemin ötesinde prognostik bir değere sahip olabileceğini öne sürmüştür [21].

6.3. HIV Enfeksiyonunda TTV

TTV replikasyonu ile HIV ilişkili immün yetmezlik arasındaki ilişki yirmi yılı aşkın bir süredir araştırılmaktadır. HIV enfeksiyonu, TTV-konakçı etkileşimlerini incelemek için benzersiz bir model sunar; çünkü CD4+ T lenfositlerin ilerleyici kaybı, değişen derecelerde immün disfonksiyona yol açar. Sistematik derlemeye dahil edilen çeşitli çalışmalar, HIV ile enfekte bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek TTV viral yükleri sergilediğini göstermiş ve TTV replikasyonunun immün yeterlilikten güçlü bir şekilde etkilendiği hipotezini desteklemiştir [21].

Shibayama ve ark., sağlıklı kan donörlerinde %91 olan TTV saptanma oranına kıyasla, daha önce tedavi almamış HIV enfeksiyonlu hastalarda bu oranın %99'a yaklaştığını bildirmiştir. Daha da önemlisi, CD4+ sayısı 100 hücre/mm³'ün altında olan hastalar, daha yüksek CD4+ sayısına sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek TTV viral yükleri sergilemiştir [29].

Benzer bulgular daha sonra, TTV viral yükü ile CD4+ T-hücresi sayıları arasında ters yönlü korelasyonlar gözlemleyen Honorato ve ark. ile Schmidt ve ark. tarafından da bildirilmiştir [30,31].

Antiretroviral tedavinin (ART) TTV replikasyonu üzerindeki etkisi, TTV'nin bir immün biyobelirteç olarak yararlılığını destekleyen ilave kanıtlar sunmaktadır. Madsen ve ark., yüksek derecede aktif antiretroviral tedaviye (HAART) başlanmasının ardından TTV viral yükünde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiş ve viral yük dinamiklerinin fonksiyonel immün iyileşmeyi yansıtabileceğini öne sürmüştür [24]. İlginç bir şekilde, TTV düzeylerindeki azalmalar bazen CD4+ hücre sayılarında kayda değer bir artış olmaksızın da gerçekleşmiş; bu durum, TTV'nin geleneksel laboratuvar belirteçleri tarafından yeterince yansıtılmayan daha geniş kapsamlı immün iyileşme süreçlerini yakalayabilme olasılığını gündeme getirmiştir.

Bununla birlikte, tüm çalışmalar TTV viral yükü ile CD4+ sayıları arasında tutarlı ilişkiler ortaya koymamıştır. Bazı araştırmacılar istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar saptayamamış ve mutlak CD4+ hücre sayılarının dışındaki faktörlerin de TTV replikasyon dinamiklerine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür [21]. Bu bulgular, konak-virüs etkileşimlerinin karmaşıklığını vurgulamakta ve TTV'nin izole immünolojik parametrelerden ziyade bütüncül immün fonksiyonu yansıtabileceğine işaret etmektedir.

6.4. Onkoloji ve Kanser İmmünoterapisinde TTV

TTV'nin immün biyobelirteç olarak rolü, özellikle kemoterapi ve immünoterapi alan hastalarda, son zamanlarda onkolojide de araştırılmaktadır. Kanser hastaları, sıklıkla hem malignitenin kendisinden hem de hastalık ilerlemesini kontrol etmek için kullanılan tedavilerden kaynaklanan immün sistem düzenlenme bozuklukları ile karşı karşıya kalırlar.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen melanom hastalarında yapılan bir çalışmada, TTV, tedaviye başlamadan önce bireylerin yaklaşık %70'inde saptandı. Bununla birlikte, tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli hastalar arasında TTV viral yükünde anlamlı bir fark gözlenmedi [21]. Bu bulgular, TTV'nin melanomda immünoterapiye yanıtları tahmin etmek için yeterince hassas olmayabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer kanseri hastalarında daha cesaret verici sonuçlar bildirilmiştir. Sawata ve ark., ilerleyici kanserli hastalarda TTV viral yüklerinin önemli ölçüde arttığını, başarılı kemoterapinin ise azalan viral yüklerle ilişkili olduğunu göstermiştir [32]. Ayrıca, eş zamanlı idiyopatik pulmoner fibrozlu hastalarda sürekli olarak daha yüksek viral yükler gözlemlenmiştir; bu da TTV'nin kronik inflamasyon ve immün düzensizliğin kümülatif etkisini yansıtabileceğini göstermektedir.

Mevcut kanıtlar sınırlı olsa da, bu çalışmalar TTV'nin kanser hastalarında bağışıklık yeterliliğini ve tedaviyle ilişkili bağışıklık değişikliklerini izlemek için bir biyobelirteç olarak faydalı hale gelebileceğini düşündürmektedir. TTV'nin onkolojideki rolünü netleştirmek için daha büyük hasta kohortlarını içeren ek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇ

Torque Teno Virüsü (TTV), şu anda araştırılmakta olan en umut vadeden bağışıklık yeterliliği biyobelirteçlerinden biri olarak ortaya çıkmıştır. Şimdiye kadarki kanıtlar, TTV viral yükünün, solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli, HIV enfeksiyonu ve kanser tedavisi de dahil olmak üzere çeşitli klinik süreçlerde, bağışıklık baskılanması durumlarında sürekli olarak arttığını ve bağışıklık iyileşmesi sırasında azaldığını göstermektedir. Şu anda en güçlü kanıt, TTV viral yükünün

bağışıklık baskılayıcı maruziyet, enfeksiyon riski, bağışıklık yeniden yapılanması ve bazı çalışmalarda greftle ilgili sonuçlarla ilişkili olduğu nakil tıbbında mevcuttur. Çelişkili sonuçlar devam etse ve metodolojik standardizasyon hala eksik olsa da, TTV, yaygınlık, patojenik olmama, nicel ölçülebilirlik ve bağışıklık durumundaki değişikliklere duyarlılık gibi geleneksel bağışıklık biyobelirteçlerine göre çeşitli benzersiz avantajlar sunmaktadır.

REFERANSLAR

1. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. Identification of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;241(1):92–97.
2. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2009;331:1–20.
3. Spandole S, Cimponeriu D, Berca LM, Mihăescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Archives of Virology*. 2015;160(4):893–908.
4. Maggi F, Bendinelli M. Human anelloviruses and the central nervous system. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20(6):392–407.
5. ICTV Report Consortium. Anelloviridae. *Journal of General Virology*. 2023.
6. Kakkola L, Hedman K, Qiu J, Pintel D. Molecular biology of the human anelloviruses. *Future Virology*. 2012;7(7):637–654.
7. Biagini P. Classification of TTV and related viruses (Anelloviridae). *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2009;331:21–33.
8. Ninomiya M, Nishizawa T, Takahashi M, ve ark. Identification and genomic characterization of highly divergent TT virus species. *Virology*. 2008;379:330–338.
9. de Villiers EM, Borkosky SS, Kimmel R, ve ark. The diversity of anelloviruses in human tissues. *Arch Virol*. 2011;156:1961–1969.

10. Qiu J, Pintel DJ. Biology of non-enveloped circular DNA viruses. *Adv Virus Res.* 2014;90:203–222.
11. Kaminski A, Hino S, Miyata H. Alternative splicing and gene expression in Torque Teno Virus. *Virology.* 2004;326:1–10.
12. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, ve ark. Molecular and biophysical characterization of TT virus. *Virology.* 1999;259:73–81.
13. Thom K, Petrik J. Progression towards chronic infection and persistence of TTV. *J Clin Virol.* 2007;40:1–7.
14. Focosi D, Macera L, Boggi U, Maggi F. Short history of Torque Teno Virus and current knowledge. *Transpl Infect Dis.* 2016;18:1–10.
15. Görzer I, Haloschan M, Jaksch P, ve ark. Plasma Torque Teno Virus load and immune suppression after transplantation. *J Infect Dis.* 2014;210:1541–1548.
16. Focosi D, Macera L, Boggi U, Maggi F. Torque Teno Virus (TTV) as a marker of immune competence and a guide for individualization of immunosuppression. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2014;19(6):657–665.
17. Rocchi J, Ricci V, Albani M, ve ark. Innate immune sensing of anelloviruses and host responses. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:845321.
18. Hino S, Miyata H. Torque Teno Virus (TTV): current status. *Reviews in Medical Virology.* 2007;17(1):45–57.
19. Görzer I, Jaksch P, Kundi M, ve ark. Pre-transplant plasma Torque Teno Virus load and immune competence. *Journal of Infectious Diseases.* 2015;211(3):485–489.

20. Zheng H, Ye L, Fang X, ve ark. Torque Teno Virus proteins and modulation of host immune signaling pathways. *Virology Journal*. 2007;4:145.
21. Medina JB, Vieira e Silva FF, Caixeta RAV, ve ark. Torque teno virus as a marker of immune status in immunocompromised patients: A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*. 2025;55:e70068.
22. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, ve ark.. Monitoring of immunosuppression with Torque Teno Virus viral load in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69:2046–2054.
23. Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E. Torque Teno Virus as a biomarker for immune monitoring after transplantation. *Transplant International*. 2022;35:10309.
24. Madsen HO, Eugen-Olsen J, Kirk O, ve ark. TTV viral load and immune reconstitution after HAART. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;186:1718–1722.
25. Jaksch P, Kundi M, Görzer I, ve ark. Torque Teno Virus kinetics after lung transplantation. *Transplantation*. 2018;102:815–822.
26. Maggi F, Focosi D, Statzu M, ve ark. Early post-transplant TTV kinetics and CMV reactivation. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20:e12845.
27. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, ve ark. TTV DNA kinetics identify kidney transplant recipients at increased risk of immunosuppression-related complications. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69:2046–2054.
28. Herkner F, Haupenthal F, Kapps S, ve ark. Statistical analysis plan for TTVguideIT—a multicentre, patient- and assessor-blinded, non-inferiority, randomised and

controlled phase II trial to compare standard and Torque Teno virus-guided immunosuppression in kidney transplant recipients in the first year after transplantation. *Trials*. 2026; 26: 432.

29. Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, ve ark. Inverse relationship between TTV load and CD4 count in HIV infection. *J Med Virol*. 2001;65:11–17.
30. Honorato RV, Braz-Silva PH, Ortega KL, ve ark. TTV in HIV-positive individuals and AIDS-related Kaposi sarcoma. *Viruses*. 2022;14:1215.
31. Schmidt C, Kahlert CR, Schüpbach J, ve ark. TTV load and immune recovery during antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1341.e1–1341.e8.
32. Sawata T, Nakao M, Hasegawa S, ve ark. TTV viral load dynamics in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Med*. 2021;10:5678–5686.

DNA DİZİLEME TEKNOLOJİLERİNİN EVRİMİ: SANGER'DEN YENİ NESİL TEKNOLOJİLERE

Mehmet ATÇA¹

Ahmet ÇALIŞKAN²

1. GİRİŞ

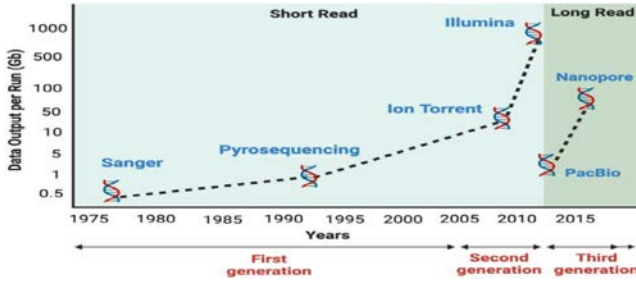
DNA dizileme, biyolojik örneklerde nükleotidlerin sırasının belirlenmesini içerir ve genomların nasıl işlediğini anlamının temelini oluşturur. Dizileme bilgisi, modern biyolojik araştırmaların büyük bir kısmının temelini oluşturmakta ve çok çeşitli araştırma ve klinik uygulamalar için vazgeçilmezdir. DNA ve RNA dizileme teknikleri ve teknolojileri 50 yılı aşkın sürede geliştirilmiştir ve günümüzde mevcut olan birçok teknik ilerleme, İnsan Genom Projesi'nin başlatılmasıyla hız kazanmıştır. NGS ilk kez 2005 yılında ticari kullanıma sunulmuş ve genetik analiz kullanılan alanlarda adeta devrim yaratmıştır. NGS, tek seferde binlerce gene ve birden fazla örneğe ait analiz yapılmasına olanak tanır ve genomun çok çeşitli özelliklerinin keşfi ile analizini sağlar. Düşük miktarda örnek gereksinimi, yüksek doğruluk oranı ve düşük frekanslı varyantları tespit edebilme yeteneği gibi önemli avantajlara sahiptir.

¹ Arş. Gör. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, ORCID:0009-0007-6778-7935.

² Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, ORCID: 0000-0002-1156-3787.

2. DNA DİZİLEMENİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Son kırk yılda DNA dizileme teknolojilerindeki gelişmeler üç nesil altında incelenmektedir. Birinci nesil dizileme, DNA analizinin temelini oluşturan Sanger yöntemine dayanmaktadır. İkinci nesil dizileme teknolojileri ise Illumina ve Ion Torrent gibi platformlarla yüksek verimli ve büyük ölçekli paralel dizilemeyi mümkün kılmıştır. Günümüzde kullanılan üçüncü nesil dizileme teknolojileri ise Pacific Biosciences (PacBio) ve Oxford Nanopore Technologies gibi platformlar aracılığıyla uzun okuma ve tek molekül dizileme yetenekleri sunmaktadır.



Şekil 1. Dizileme Teknolojilerinin Nesilleri

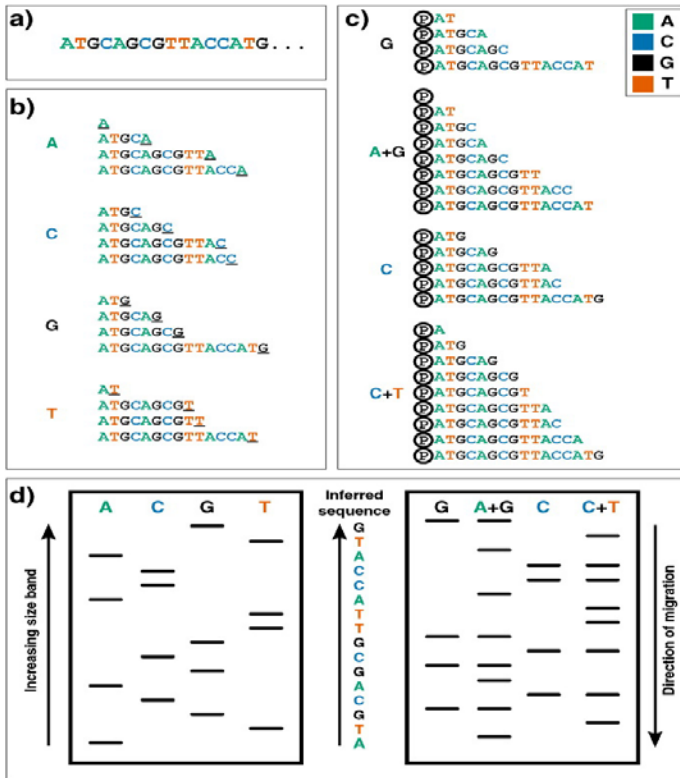
3. BİRİNCİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİLERİ

3.1. İlk Nükleik Asit Dizileme Yaklaşımları

DNA ve RNA dizilemeye yönelik ilk çalışmalar, nükleik asitlerin kimyasal ya da enzimatik yöntemlerle küçük parçalara ayrılarak analiz edilmesine dayanıyordu. Bir nükleik asidin ilk dizilmesi, 1964 yılında Robert Holley tarafından gerçekleştirilmiş ve *Saccharomyces cerevisiae* kaynaklı alanin tRNA dizilenmiştir. Daha sonra Walter Gilbert ve Allan Maxam, bakteriyofaj PhiX174'ün dizilenmesini sağlayan kimyasal parçalama yöntemini geliştirmiştir.

3.2. Sanger Dizileme Yöntemi

Dizileme alanındaki en büyük ilerleme, Frederick Sanger'ın geliştirdiği zincir sonlandırma yönteminin ortaya çıkmasıyla sağlanmıştır. Bu teknik, DNA sentezi sırasında zincir uzamasını durduran dideoksinükleotidleri kullanarak birkaç yüz baz uzunluğunda dizilerin okunmasını sağlamıştır. Sanger yöntemi kısa sürede yaygınlaşmış ve DNA ile RNA'nın daha hızlı dizilenmesine olanak tanıyarak moleküler biyolojide önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1987 yılında ABD'de geliştirilen ilk ticari otomatik dizileme cihazı olan Applied Biosystems ABI 370, floresan işaretli dideoksinükleotidler ve kapiller elektroforez kullanarak bu yöntemi otomatik hale getirmiş; böylece dizileme hızını ve doğruluğunu artırmıştır.



Şekil 2. Sanger Dizileme

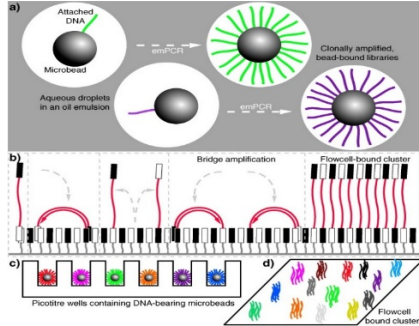
4. İKİNCİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİLERİ

4.1. İkinci Nesil Dizileme Teknolojileri ve Temel Prensipleri

İkinci nesil dizileme yöntemleri, binlerce hatta milyonlarca DNA parçasını aynı anda dizileyebilme özelliği sayesinde DNA dizileme alanında büyük bir ilerleme sağlamıştır. Bu yöntemler, paralel dizileme yapabilmeleriyle Sanger yönteminden ayrılır. Yaygın platformlardan biri olan Roche 454, pirodizileme prensibine dayanır ve DNA'ya nükleotid eklendiğinde açığa çıkan pirofosfatı tespit ederek diziyi belirler. Bir diğer yöntem olan Ion Torrent ise DNA sentezi sırasında ortaya çıkan hidrojen iyonlarını (H^+) ölçerek dizileme yapar. Yaygın olarak kullanılan Illumina platformu, geri dönüşümlü boya sonlandırıcılarına dayanan sentezle dizileme yöntemini kullanır. Bir diğer teknoloji olan SOLiD sistemi ise DNA dizisini belirlemek için ligasyon temelli bir yaklaşım uygular.

4.2. Avantajları

Bu ikinci nesil dizileme teknolojileri, DNA dizilemenin hızını ve verimini önemli ölçüde artırmıştır. Böylece tüm genom dizilemesi, transkriptom analizi ve hedefli dizileme gibi uygulamalar mümkün hale gelmiş; genetik varyasyonların incelenmesi, hastalık araştırmaları ve kişiselleştirilmiş tıp alanlarında önemli ilerlemeler sağlanmıştır.



Şekil 3. İkinci Nesil Dizileme

5. ÜÇÜNCÜ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİLERİ

5.1. Üçüncü Nesil Dizilemenin Temel Özellikleri

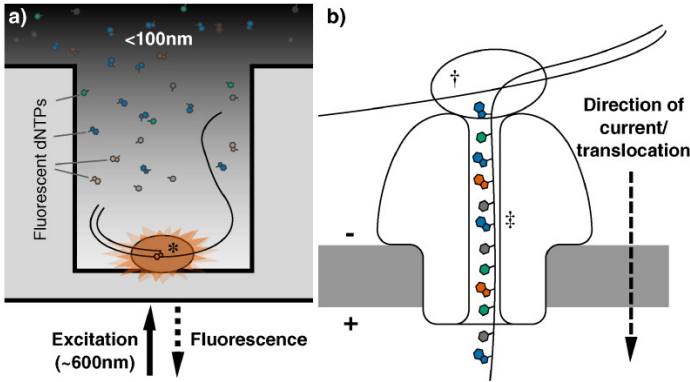
Üçüncü nesil dizileme teknolojileri, DNA dizileme alanındaki en güncel gelişmeleri temsil etmekte olup önceki nesillerin sınırlamalarını aşan yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Bu teknolojiler, uzun okuma kapasitesi sağlayarak, önceki yöntemlere kıyasla çok daha büyük DNA fragmanlarının dizilenmesine olanak tanır.

5.2. Pacific Biosciences Dizileme

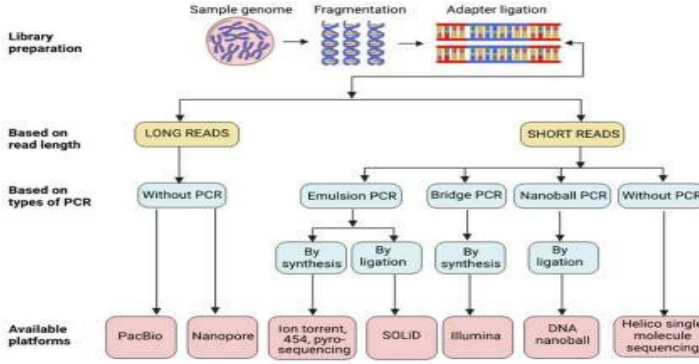
Pacific Biosciences Dizileme, floresan işaretli nükleotidler kullanarak tek molekül gerçek zamanlı (SMRT) dizileme yapar. Uzun DNA parçalarının okunmasına olanak sağlar ve uzun okuma gerektiren çalışmalarda avantaj sunar.

5.3. Oxford Nanopore Dizileme

Oxford Nanopore Dizileme, DNA'nın bir nanopordan geçerken oluşturduğu elektrik akımı değişimlerini ölçerek diziyi belirler. Uzun okuma uzunlukları, taşınabilir cihazlar ve gerçek zamanlı analiz imkânı sunar.



Şekil 4. Üçüncü Nesil Dizileme



Şekil 5. Farklı platformlar ve prensiplere sahip çeşitli NGS teknolojilerine genel bakış.

6. YENİ NESİL DİZİLEME (NGS) YÖNTEMLERİ

6.1. NGS'nin Temel Özellikleri

Günümüzde kullanılan yeni nesil dizileme (NGS) yöntemlerinin çoğu, temel enzimatik prensip açısından Frederick Sanger tarafından geliştirilen Sanger dizilemesine dayanır. Ancak temel fark şudur; Sanger yönteminde DNA sentezi ve oluşan parçaların ayrılması ayrı aşamalarda yapılırken, NGS teknolojilerinde bu işlemler eş zamanlı olarak gerçekleştirilir. NGS cihazları, DNA sentezi sırasında oluşan sinyalleri anlık olarak kaydeder ve aynı anda çok sayıda DNA parçasını dizileyebilir. “Massively parallel” terimi, milyonlarca hatta milyarlarca DNA parçasının aynı anda dizilenebilmesini ifade eder.

Geleneksel Sanger dizileme yöntemi; tek baz değişikliklerini ve küçük insersiyon/delesyonları saptayabilir. Ancak submikroskopik delesyonlar ve kopya sayısı değişikliklerini belirlemede yetersiz kalabilir. Bu tür değişikliklerin tespiti için genellikle Fluorescence in situ hybridization (FISH), mikrodizin (microarray) veya Array comparative genomic hybridization gibi ek yöntemlere ihtiyaç

duyulur. Buna karşılık, NGS teknolojileri uygun biyoinformatik analizlerle bu verilerin çoğunu tek bir çalışmada elde etmeyi mümkün kılar. Sanger dizileme günümüzde hâlâ DNA dizi analizinde altın standart olarak kabul edilse de, uzun sonuç süresi ve yüksek maliyet gibi dezavantajlara sahiptir.

6.2. NGS İş Akışı

6.2.1. Örnek ve Kütüphane Hazırlama

NGS iş akışı, doku örneğinden bir dizileme kütüphanesi hazırlanması ile başlar. Öncelikle kullanılacak teste bağlı olarak DNA ve/veya RNA ekstrakte edilir ve saflaştırılır. PCR kullanılarak ilgi duyulan bölgeler çoğaltılır ve bir amplicon dizileme kütüphanesi oluşturulur. Kütüphane tek bir örnekten hazırlanabileceği gibi birden fazla örnek birleştirilerek karışık kütüphane de oluşturulabilir.

6.2.2. Şablon Oluşturma

Dizileme kütüphanesi hazırlandıktan sonra, dizilemeye hazırlık amacıyla bir şablon oluşturulur. Bu süreç genellikle otomatikleştirilebilir. Kütüphane katı bir yüzeye yerleştirilir ve burada ek amplifikasyon yapılır. Ion Torrent teknolojisinde bu yüzey yarı iletken (semiconductor) bir mikroçiptir. Bu mikroçip, kütüphanedeki her bir ampliconun bağımsız olarak okunmasını sağlar.

6.2.3. Dizileme

Şablon hazır olduktan sonra, çip dizileme cihazına yüklenir ve dizileme işlemi başlatılır. Bu süreçte kütüphanedeki her ampliconun dizisi okunur ve elde edilen veriler daha sonraki analizler için dijital olarak bilgisayara aktarılır.

6.2.4. Veri Analizi ve Sonuçların Yorumlanması

Entegre analiz yazılımları, amplicon dizileme verilerini birleştirir ve tespit edilen varyantları belirler. Karar destek

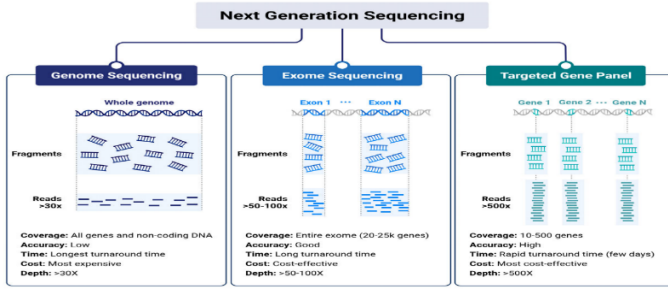
araçları kullanılarak, dizilerde saptanan gen varyantları; bilinen biyobelirteçler, ilişkili tedaviler, klinik çalışmalar ve kılavuzlar içeren veri tabanlarıyla eşleştirilir.

6.3. Sanger Dizilemeye Karşı Yeni Nesil Dizileme

Biesecker ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları çalışmada, DNA varyantlarının doğrulanmasında kullanılan Sanger dizilemenin bazı durumlarda NGS'ye göre daha fazla hata yapabildiği gösterilmiştir. Klinik uygulamada NGS ile saptanan pozitif bulguları doğrulamak için sıkça kullanılan Sanger yöntemi; uzun sonuç süresi ve yüksek maliyet gibi dezavantajlara sahiptir. Buna karşılık NGS'nin daha doğru ve güvenilir sonuçlar verebildiği bildirilmiştir. NGS'nin en önemli avantajlarından biri, aynı anda milyonlarca kısa DNA parçasını dizileyebilmesi ve elde edilen verilerin elektroforez gerektirmeden doğrudan analiz edilebilmesidir.

7. NGS TABANLI DİZİLEME YAKLAŞIMLARI

Tüm genom dizilemesi (Whole-Genome Sequencing, WGS) ve tüm ekzom dizilemesi (Whole-Exome Sequencing, WES), keşif temelli araştırma soruları için daha uygundur. Buna karşılık, hedefli NGS, bilinen varyantların veya nadir allellerin incelenmesinde tercih edilir.



Şekil 6. Tüm Ekzom Dizileme (WES) ve Tüm Genom Dizileme (WGS) Karşılaştırması

7.1. Tüm Genom Dizilemesi (WGS)

Tüm genom dizilemesi (WGS), ekzonlar, kodlamayan bölgeler ve yapısal varyantlar dahil tüm genomu detaylı şekilde inceleyen en kapsamlı dizileme yöntemidir. WGS kütüphaneleri genellikle genomik DNA'nın parçalanması veya enzimatik sindirimi ile hazırlanır. WGS, analiz edilen genom dizisine ilişkin ön bilgi gerektirmez. Hastalıklarla ilişkili yeni genetik varyasyonların keşfi, de novo genom montajı, mikrobiyal dizileme ve kopya sayısı ile anöploidi belirlenmesine yönelik düşük kapsamlı genom dizilemesi için en uygun yöntemidir.

WGS, keşif araştırmalarını ve insan sağlığı çalışmalarını önemli ölçüde ilerletmiş olsa da, genomun bazı karmaşık bölgeleri bu yaklaşımla analiz edilmesi zor alanlardır. Ayrıca yüksek maliyet, yoğun biyoinformatik gereksinimi ve popülasyon temelli veri yanlışlıkları önemli sınırlamalardır. Bu nedenle, özellikle belirli hastalık bölgelerine odaklanan çalışmalarda, ekzom dizilemesi ve hedefli gen panelleri daha maliyet-etkin bir alternatif olarak tercih edilmektedir.

7.2. Hedefli Dizileme

Hedefli NGS yaklaşımı, genomla ilgili mevcut bilgiyi kullanarak belirli gen veya bölgeleri zenginleştirip dizilemeyi amaçlar. Bu sayede araştırmacılar, çalışmalar açısından en ilgili olan belirli genlere veya genomik bölgelere odaklanabilir. Bu yöntem sayesinde, dizilenmesi zor bölgeler veya sınırlı örneklerde zorlu genomik bölgelerde yeterli dizileme kapsamı elde etmek mümkün hale gelmiştir. Sadece ihtiyaç duyulan bölgelerin dizilenmesi, daha az hesaplama ve veri depolama gerektir, maliyeti düşürür ve iş akışını kısaltır. Ayrıca, düşük allel frekanslı nadir varyantları tespit etmeyi kolaylaştırır ve tek seferde daha fazla örneğin analiz edilmesine imkân vererek hızlı sonuç alınmasını sağlar.

Whole-exome sequencing (WES) ve hedefe özgü paneller, en yaygın iki hedefli dizileme yaklaşımıdır.

WES, genomun %1'ini oluşturan yaklaşık 20.000 genlik protein kodlayan ekzonları analiz ederek araştırmacıların hastalıkla ilişkili bölgelere odaklanmasını sağlar.

Hedefe özgü NGS panelleri, en esnek seçenektir çünkü genomdaki herhangi bir gen veya bölgeyi dizilebilecek şekilde tasarlanabilir; yapısal varyasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri ve RNA transkript analizi de eklenebilir. WES veya WGS'ye kıyasla hedefli paneller daha küçük ve yönetilebilir veri setleri üretir, analiz yükünü azaltır, maliyet ve zaman açısından daha avantajlıdır ve klinik araştırmalarda tercih edilir.

Belirli genomik bölgeler için zenginleştirilmiş hedefli NGS kütüphaneleri iki teknik kullanılarak hazırlanabilir

7.2.1. Hibritizasyon Yakalama

Belirli DNA bölgelerini seçmek için tamamlayıcı problemlerin kullanıldığı bir yöntemdir. Problemler, örnekteki hedef DNA'ya bağlanarak istenen bölgelerin ayrılmasını sağlar. İki temel uygulama şekli vardır.

Array-tabanlı yöntemde problemler katı bir yüzeye bağlıdır. DNA örneği bu yüzeye eklenir. Hedef DNA problemlere bağlanır, bağlanmayanlar yıkanarak uzaklaştırılır. Yüzeyde kalan hedef DNA alınır ve dizileme için çoğaltılır.

Çözelti-tabanlı yöntemde problemler çözelti içinde serbesttir ve genellikle biyotinle işaretlidir. Hedef DNA'ya bağlandıktan sonra, streptavidin kaplı manyetik boncuklarla tutulur. Safılaştırılan DNA daha sonra amplifiye edilerek dizilemeye hazırlanır.

7.2.3. Amplikon tabanlı zenginleştirme

DNA veya cDNA örneğinden ilgi duyulan bölgeleri çoğaltmak üzere dikkatle tasarlanmış multiplex PCR yöntemini kullanır. Bu iş akışı, hibridizasyon yakalama yöntemine göre çok daha kısadır. Multiplex PCR sonrasında oluşan amplikon kütüphanesi örnekten saflaştırılır, barkod içeren dizileme adaptörleri ile ligate edilir ve dizilemede kullanılır.

7.2.4. Amplikon Tabanlı Zenginleştirmenin Avantajları

PCR özgülüğü sayesinde düşük miktardaki örneklerden hedef gen bölgeleri zenginleştirilebilir. FFPE doku, ince iğne aspiratları veya dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) gibi çok az miktarda DNA ve/veya RNA içeren sınırlı örnek kaynakları artık biyobelirteç keşfi ve retrospektif klinik çalışmalar için dizilenebilir.

Amplikon tabanlı zenginleştirme, genomda yüksek derecede benzer (homolog) iki bölgeyi ayırt edebilir. PCR primerleri, istenen bölgeyi spesifik olarak hedefleyecek şekilde tasarlanabilir. Buna karşılık, hibridizasyon yakalama yöntemi bu tür benzer bölgeleri ayırt etmekte zorlanır ve özgül olmayan zenginleştirmeye yol açabilir. Örneğin, PTEN geni hücre büyümesi ve bölünmesini kontrol eden bir tümör baskılayıcı genidir ve kanserde en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir. PTENP1 ise dizi olarak çok benzer bir psödogen olup, başlatıcı metiyonin kodonundaki bir mutasyon nedeniyle normal PTEN proteininin sentezini engeller. Doğru geni ayırt edebilmek kanser araştırmalarında kritik öneme sahiptir. Aynı durum, genomda yaygın olan dinükleotid ve trinükleotid tekrarları gibi düşük kompleksiteli bölgeler için de geçerlidir.

Amplikon tabanlı zenginleştirme, bilinen insersiyonları ve füzyon olaylarını daha iyi tespit eder. Hibridizasyon yakalama yöntemi, bilinen referans genoma karşı tamamlayıcı problemler

geliştirilmesini gerektirir. Bu nedenle bilinmeyen genetik mutasyonlar hibridizasyonu bozabilir ve hedef bölgenin zenginleştirilememesine yol açabilir. Bu durum, özellikle birbirine yakın çok sayıda varyant içeren bölgelerde önemlidir. T hücre immün repertuarı gibi yüksek değişkenlik gösteren bölgeler, amplikon tabanlı yöntemlerle daha etkili şekilde dizilenebilir ve immünoterapi için öngörücü biyobelirteçlerin keşfinde araştırmacılara önemli bir araç sağlar.

8. NGS’İN KLİNİK MİKROBİYOLOJİDE KULLANIMI

8.1. Tüm Genom Dizilemenin (WGS) Klinik Mikrobiyolojide Kullanımı

Tüm genom dizileme, bir mikroorganizmanın tüm genomunun dizilenmesi ve analiz edilmesidir. Bakteri ve mantarlarda genellikle önce organizmanın kültüre edilmesi ve izole edilmesi, ardından DNA’nın çıkarılması gerekir. Bu durum, kültürü zor olan mikroorganizmalar için önemli bir sınırlamadır. Virüslerde ise çoğu zaman doğrudan örnekten dizileme yapılabilir.

Kültürlenebilen ve izole edilebilen mikroorganizmalar üzerinde yapılan WGS, organizmanın tanımlanmasına, epidemiyolojik amaçlar için organizmanın tiplendirilmesine ve organizmanın olası antimikrobiyal direncinin saptanmasına yardımcı olmak için uygulanabilir. Kültürlenen bakterilerin tanımlanmasının ilk adımları için geleneksel klinik mikrobiyoloji yöntemleri arasında temel morfolojik gözlemler, biyokimyasal testler ve matris destekli lazer desorpsiyon-iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) ile tanımlama yer almaktadır; ikincisi, WGS'ye kıyasla hala çok doğru ve hızlıdır. Bununla birlikte, özellikle zor üreyen organizmalar ve anaerobik bakterilerde MALDI-TOF MS'nin tür tanımlamasını güvenilir bir

şekilde yapamadığı durumlar vardır. Çoğu durumda, cins düzeyinde tanımlama yeterlidir, ancak türler arasındaki antibiyotik duyarlılık profili farklılıkları nedeniyle tür tanımlamasının zorunlu olduğu bazı durumlar vardır.

Belirli bir izolatu tiplendirmek için WGS ile kullanılan birçok farklı biyoinformatik yaklaşım vardır ve ana yaklaşımlardan biri çoklu lokus dizi tiplendirmesi (MLST) olarak bilinir. Bu yaklaşım, belirli bir bakteri türü için bir dizi “housekeeping” gen (bakteriye bağlı olarak 5-7 gen) kullanır ve bir bakteri izolatının diğerine ne kadar yakın olduğunu karşılaştırmak için bu genlerdeki mutasyonları kullanır. Sekans tiplerinin belirlenmesiyle MLS, WGS analizi kullanılarak organizmaların tiplendirilmesi için uzun zamandır altın standart olmuştur. Ancak 2014 yılında Leekitcharoenphon ve arkadaşları, 18 adet *Salmonella enterica* serovar Typhimurium izolatını PFGE ve dört farklı biyoinformatik yöntemle karşılaştırmış ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP) analizinin izolatları %100 uyumla doğru salgın kümelerine ayırabildiğini göstermiştir. Bu nedenle günümüzde birçok laboratuvar, tüm genomu değerlendirdiği için epidemiyolojik izlemde SNP analizini tercih etmektedir.

Klinik laboratuvarlarda, WGS, hastane enfeksiyonlarını önleme programlarında hastane içindeki salgınları belirleyebilme ve takip edebilme yeteneği sayesinde değerli olduğunu kanıtlamıştır. Yayınlanan çalışmaların büyük bir kısmı, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Clostridiodes difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* ve çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* gibi ciddi çoklu ilaca dirençli organizmaların salgınlarının takibine yardımcı olmuştur.

WGS, bir mikroorganizmanın tüm direnç genlerini analiz ederek genotipik antimikrobiyal direnç profilini ortaya koyar. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*,

Pseudomonas aeruginosa ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi klinik açıdan önemli mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalar, WGS'nin antimikrobiyal direnç tahminindeki potansiyelini açıkça göstermektedir. Bu çalışmaların ortak bulgusu, WGS ile elde edilen genotipik direnç verilerinin, kültüre dayalı fenotipik direnç sonuçlarıyla büyük ölçüde uyumlu olduğudur. Bu durum, WGS'nin mevcut yöntemlere güçlü bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut teknolojik ve pratik sınırlamalar nedeniyle WGS, klasik yöntemlerin tamamen yerini almaktan ziyade, onları tamamlayan ve geliştiren bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Mantar tanısında WGS kullanımı bakterilere göre daha sınırlıdır; ancak morfolojik tanının subjektif olabildiği durumlarda avantaj sağlayabilir. Özellikle çok ilaca dirençli *Candida auris*, standart yöntemlerle sıklıkla yanlış tanımlanmakta; WGS hem doğru tanımlama hem de küresel epidemiyolojik izlem açısından önemli rol oynamaktadır. Ayrıca *Aspergillus fumigatus*'ta azol direncinin TR34/L98H mutasyonu ile ilişkisi WGS ile gösterilmiştir.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında NGS teknolojilerinin uygulanması açısından en doğrudan kullanılabilir yaklaşım, tüm genom dizileme (WGS)'dir. Bir koloninin doğrudan plak üzerinden WGS ile analiz edilmesi, geleneksel mikrobiyolojik yöntemlere kıyasla çok daha kapsamlı veri sağlar. WGS, yalnızca mikroorganizmanın tanımlanmasına ve antimikrobiyal direnç profilinin belirlenmesine olanak tanımakla kalmaz, aynı zamanda izolatlar arasındaki genetik ilişkilerin karşılaştırılmasını sağlayarak salgınların tespiti ve takibine de katkıda bulunur. Bu özellikleriyle WGS, mevcut laboratuvar iş akışını tamamen değiştirmekten ziyade onu tamamlayan ve bazı durumlarda geliştiren bir teknoloji olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, NGS'nin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına

entegrasyonunda WGS, uygun ve rasyonel bir başlangıç noktası olarak değerlendirilmektedir.

8.2. Doğrudan Örnekten Metagenomik Dizileme

Klinik mikrobiyolojide NGS'nin geleceği değerlendirildiğinde, klinik örneklerden doğrudan metagenomik dizilemenin uygulanması, kültür aşamasını ortadan kaldırması açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Bu yaklaşım, işlem süresini belirgin şekilde kısaltarak sağlık hizmeti sağlayıcılarına daha hızlı ve zamanında sonuçlar sunma potansiyeline sahiptir.

Klinik örneklerden patojen tespiti için iki temel metagenomik NGS yaklaşımı bulunmaktadır.

İlk yaklaşım, hedefli veya derin amplikon dizileme olarak adlandırılır ve belirli patojen gruplarını (örneğin bakteriler veya mantarlar) ya da spesifik patojenleri (örneğin HIV veya SARS-CoV-2) çoğaltmak amacıyla özgül primerlerin kullanıldığı bir zenginleştirme yöntemine dayanır.

İkinci yaklaşım ise “shotgun” metagenomik dizilemedir. Bu yöntemde, klinik örnekten elde edilen tüm DNA veya RNA doğrudan dizilenir ve potansiyel patojenlerin tanımlanması biyoinformatik analizler aracılığıyla gerçekleştirilir. Shotgun yaklaşımı, önceden hedef belirlemeye gerek duymadan geniş kapsamlı bir tarama imkânı sunarak farklı ve beklenmeyen patojenlerin tespitine olanak sağlar.

Hedefli dizileme, belirli bir organizma veya organizma grubunu seçip çoğaltarak dizileme yapılan bir yöntemdir. Bu seçim, kütüphane hazırlamadan önce veya sonra yapılabilir ve genellikle PCR amplifikasyonu veya prob hibridizasyonu ile gerçekleştirilir.

9. MİKROBİYOLOJİDE NGS’NİN GELECEĞİ

NGS, günümüzde klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmakla birlikte, yüksek maliyet ve uzman personel gereksinimi nedeniyle ağırlıklı olarak büyük referans laboratuvarları ve akademik merkezlerde uygulanabilmektedir. Ancak gelecekte bu durumun değişmesi beklenmektedir.

Yeni nesil dizileme teknolojilerinin maliyeti, ilk nesil dizileme yöntemlerine kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Bu eğilimin devam etmesiyle birlikte NGS’nin daha ekonomik hale gelerek çok daha fazla laboratuvar da rutin kullanıma girmesi öngörülmektedir. Ayrıca işlem süresinin de giderek kısalarak kültüre dayalı yöntemlerle rekabet edebilir düzeye ulaşması beklenmektedir. Önümüzdeki beş yıl içinde en önemli gelişmelerin özellikle shotgun metagenomik dizileme için biyoinformatik analiz alanında gerçekleşeceği düşünülmektedir.

Güncel uygulamalarda klinik örneklerde birden fazla patojenin tespiti mümkün olsa da, virüsler hariç olmak üzere çoğu durumda patojenlerin tam genomlarının oluşturulması her zaman mümkün olmamaktadır.

10. SONUÇ

DNA dizileme teknolojileri, ilk kimyasal ve enzimatik yöntemlerden milyonlarca DNA molekülünün paralel olarak analiz edildiği yeni nesil platformlara ve tek molekül düzeyinde uzun okumalar üreten teknolojilere doğru önemli bir değişim geçirmiştir. Sanger dizileme yüksek doğruluğu ve hedefe yönelik uygulamalardaki kullanılması nedeniyle önemini korurken, yeni nesil dizileme yüksek işlem kapasitesiyle genomik araştırmaların ölçeğini büyük ölçüde genişletmiştir. Uzun okuma teknolojileri ise genomların daha önce çözülmesi güç olan yapısal özelliklerinin incelenmesine olanak sağlamıştır.

Kısa ve uzun okuma teknolojilerinin birlikte kullanılması ve dizileme verilerinin modern biyoinformatik yöntemlerle entegre edilmesi, gelecekte genomik araştırmaların temel yönelimlerinden biri olmaya devam edecektir.

KAYNAKÇA

- Akintunde O, Tucker T, Carabetta VJ. The Evolution of Next-Generation Sequencing Technologies. *Methods Mol Biol.* 2025;2866:3-29. doi: 10.1007/978-1-0716-4192-7_1. PMID: 39546194.
- Barba M., Czosnek H., Hadidi A. Historical Perspective, Development and Applications of Next-Generation Sequencing in Plant Virology. *Viruses.* 2013;6:106–136. doi: 10.3390/v6010106.
- Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 2016 Jan;107(1):1-8. doi: 10.1016/j.ygeno.2015.11.003. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26554401; PMCID: PMC4727787.
- Hilt EE, Ferrieri P. Next Generation and Other Sequencing Technologies in Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. *Genes (Basel).* 2022 Aug 31;13(9):1566. doi: 10.3390/genes13091566. PMID: 36140733; PMCID: PMC9498426.
- Köser C.U., Ellington M.J., Cartwright E.J., Gillespie S.H., Brown N.M., Farrington M., Holden M.T., Dougan G., Bentley S.D., Parkhill J., et al. Routine use of microbial whole genome sequencing in diagnostic and public health microbiology. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002824. doi: 10.1371/journal.ppat.1002824.
- Leekitcharoenphon P., Nielsen E.M., Kaas R.S., Lund O., Aarestrup F.M. Evaluation of whole genome sequencing for outbreak detection of *Salmonella enterica*. *PLoS ONE.* 2014;9:e87991. doi: 10.1371/journal.pone.0087991.
- Leong, I. U. S., Skinner, J. R., & Love, D. R. (2014). Application of Massively Parallel Sequencing in the Clinical Diagnostic Testing of Inherited Cardiac

Conditions. *Medical Sciences*, 2(2), 98-126.
<https://doi.org/10.3390/medsci2020098>.

Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E., Morelli G., Russell J.E., Urwin R., Zhang Q., Zhou J., Zurth K., Caugant D.A., et al. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95:3140–3145. doi: 10.1073/pnas.95.6.3140.

Pervez M.T., Hasnain M.J.U., Abbas S.H., Moustafa M.F., Aslam N., Shah S.S.M. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. *BioMed Res. Int.* 2022 doi: 10.1155/2022/3457806.

Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, Thakare RP, Banday S, Mishra AK, Das G, Malonia SK. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology (Basel)*. 2023 Jul 13;12(7):997. doi: 10.3390/biology12070997. Erratum in: *Biology (Basel)*. 2024 Apr 24;13(5):286. doi: 10.3390/biology13050286. PMID: 37508427; PMCID: PMC10376292.

Schuster S.C. Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat. Methods*. 2008;5:16–18. doi: 10.1038/nmeth1156.

Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol*. 2018 Apr;122(1):e59. doi: 10.1002/cpmb.59. PMID: 29851291; PMCID: PMC6020069.

Su M., Satola S.W., Read T.D. Genome-Based Prediction of Bacterial Antibiotic Resistance. *J. Clin. Microbiol.* 2019;57:e01405-18. doi: 10.1128/JCM.01405-18.

Thermo Fisher Scientific. Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Insight Research Assay. <https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/sequencing/dna-sequencing/microbial-sequencing/microbial-identification-ion-torrentnext-generation-sequencing/viral-typing/coronavirus-research.html>.

Zhao Y, Zhang W, Zhang X. Application of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Nov 15;14:1458316. doi: 10.3389/fcimb.2024.1458316. PMID: 39619659; PMCID: PMC11604630.

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ALANINDA
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER**

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