



TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Editör: Doç.Dr.Tuba ÜNVER

yaz
yayınları

Tıbbi Mikrobiyoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Editör

Doç.Dr. Tuba ÜNVER

yaz
yayınları

2026

**Tıbbi Mikrobiyoloji Alanında Bilimsel
Araştırmalar**

Editör: Doç.Dr. Tuba ÜNVER

© 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 978-625-8574-97-5

Mart 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

Microbiota-Gut-Brain Axis and Synaptic Plasticity1

Esra TAŞ

**Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Artan
Antibiyotik Direnci ve Yeni Tedavi Alternatifleri37**

Muhammet Fatih AYDIN

**Ortopedik Protez Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik
Tanısı71**

Melahat GÜRBÜZ

**Çeşitli Metal Nanopartiküllerinin “Eskape”
Patojenlerinin Virülens Faktörlerine Etkisi92**

*Merve Gizem SEZENER KABAY, Asude ATALAR,
Timur GÜLHAN*

"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."

MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS AND SYNAPTIC PLASTICITY

Esra TAŞ¹

1. INTRODUCTION

The human body harbors a vast number of microorganisms that form a complex ecological community. Distinct anatomical sites - including the skin, oral cavity, respiratory tract, gastrointestinal tract, urinary tract, and reproductive system - are colonized by specific microbial communities [1]. The term microbiota refers to the ecosystem of microorganisms, including bacteria, viruses, protozoa, and fungi, that inhabit different parts of the human body. Among these, bacteria constitute the largest and most extensively studied component of the microbiota. Large-scale initiatives such as the Human Microbiome Project (HMP) and the Metagenome of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) have provided substantial data on microbial composition and abundance. According to these studies, the human body contains approximately 10-100 trillion microbial cells, and in a 70 kg individual, the total bacterial mass is estimated to be around 1-2 kg [2].

The gastrointestinal (GI) tract represents the most densely populated microbial habitat. Due to its extensive surface area - approximately 200 m² - and nutrient-rich environment, nearly 90% of the body's microorganisms reside in the gut [3]. Therefore, the human gut functions as a dynamic natural reservoir of microorganisms that continuously interact with the host [4].

¹ Arş. Gör. Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0652-5847.

Gut microorganisms perform numerous metabolic, immunological, and protective functions that are essential for host health [5]. They contribute to nutrient metabolism, modulation of immune responses, and maintenance of mucosal integrity. In addition, they prevent pathogenic colonization through competitive mechanisms such as nutrient competition, pH modification, secretion of antimicrobial peptides, and regulation of host cell signaling pathways [6,7].

Beyond these local functions, growing evidence indicates that the gut microbiota also influences brain development and neurogenesis. Communication between the gut and the brain occurs through a complex network involving the central nervous system, the enteric nervous system, the autonomic nervous system, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, as well as neural, endocrine, and immune pathways. This bidirectional communication system is referred to as the gut-brain axis.

More specifically, the interactions between gut microorganisms and this neurophysiological network are described as the microbiota-gut-brain axis [8]. Although the precise mechanisms underlying this axis are not yet fully elucidated, evidence from both animal and human studies suggests that gut microbiota plays an important role in behavior and cognitive development [9].

1.1. Communication Mechanism

The human nervous system consists of the Central Nervous System (CNS) and the Peripheral Nervous System (PNS). The CNS is composed of the brain and spinal cord, which function as the primary control centers for coordinating and regulating all body activities. The PNS comprises the nerves that originate from the brain and spinal cord and serve as the communication link between the CNS and the rest of the body.

The Autonomic Nervous System (ANS), a major component of the PNS, regulates involuntary physiological processes such as respiration, heart rate, and digestion. The ANS is divided into three anatomically and functionally distinct branches: the Sympathetic Nervous System, the Parasympathetic Nervous System, and the Enteric Nervous System (ENS). The Sympathetic Nervous System mediates the body's response to stress or increased activity by stimulating energy expenditure. For example, it accelerates heart rate and respiration and elevates blood pressure. In contrast, the Parasympathetic Nervous System predominates during periods of rest and recovery, promoting energy conservation and maintenance functions. During this state, heart rate decreases, glandular secretion is regulated, and gastrointestinal motility is modulated. The ENS, the largest component of the ANS, is uniquely equipped with intrinsic neural circuits that enable it to regulate gastrointestinal function independently of direct CNS input [10].

1.1.1. Autonomic Nervous System

In coordination with the ENS and under modulation by the CNS, the ANS plays a central role in maintaining physiological homeostasis and regulating endocrine, motor, autonomic, and behavioral functions. Components of the microbiota-gut-brain axis communicate bidirectionally within this network, interacting in both antagonistic and synergistic ways through ANS pathways [11]. Together with the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the ANS forms an extensive and integrated communication system linking the brain and the gut, thereby contributing to the regulation of host physiological balance.

Through neuronal and neuroendocrine signaling, the ANS mediates CNS-modulated changes in GI function [12]. It regulates fundamental GI processes, including intestinal motility and permeability, epithelial fluid balance, luminal osmolarity,

bile secretion, carbohydrate metabolism, mechanical protection of mucosa, bicarbonate and mucus production, mucosal immune responses, and intestinal fluid handling [13].

Visceral signals originating from the gut are transmitted via the ANS to the CNS, where they are processed and integrated into responses necessary for survival. This processing involves complex positive and negative feedback mechanisms that influence peripheral organ function [14]. As the most direct neurological link between the gut and the brain, the ANS enables rapid adjustments in intestinal physiology through direct innervation of target organs in both health and disease states [15].

Direct and indirect interactions between the ENS and the microbiota may occur through modulation by the ANS. The sympathetic and parasympathetic branches influence ENS neurocircuits, thereby altering gastrointestinal motility patterns. These motility changes can subsequently affect the transit and availability of prebiotics and probiotics - including resistant starches, dietary fibers, and other essential microbial substrates - delivered to the small intestine and colon [16].

Local GI responses can be triggered by autonomic activation, afferent sensory feedback from the gut, as well as cognitive and emotional modulation mediated by the CNS [17]. In addition, microbes communicate through metabolites that resemble host signaling molecules, enabling interaction with intestinal ANS synapses [18]. Neuromodulatory metabolites derived from the microbiota include tryptophan precursors and metabolites, serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), γ -aminobutyric acid (GABA), and catecholamines. Several studies have demonstrated that the microbially modulated metabolite 4-ethylphenylsulfate is sufficient to induce anxiety-like behavior in mice [19–21].

Collectively, these findings suggest that gut autonomic nerves transmit sensory information to the brain in response to local microbial metabolite stimulation, thereby providing a direct pathway for microbiota-mediated neural signaling.

1.1.1.1. The Vagus Nerve

The vagus nerve, the tenth cranial nerve, represents the most rapid and direct neural pathway connecting the intestine and the brain [22]. Approximately 80% of its fibers are afferent and 20% are efferent, enabling the transmission of vital sensory information from the GI, respiratory, and cardiovascular systems to the brain, while also providing efferent feedback to internal organs [23].

Depending on their anatomical location and functional characteristics, vagal afferents are well suited to detect mechanical and chemical stimuli, including stretch, tension, bacterial metabolites, gut hormones, and neurotransmitters. Due to the broad range of receptors expressed by these afferents, they are considered polymodal, as they respond to diverse mechanical, chemical, and hormonal signals [24]. However, accumulating evidence indicates that distinct vagal afferent subpopulations are selectively responsive to specific stimuli, such as mechanical stretch or gut hormones.

The vago-vagal anti-inflammatory reflex involves vagal efferent fibers that regulate circulating levels of proinflammatory cytokines, primarily via pathways originating from the dorsal motor nucleus of the vagus in the medulla oblongata. Impaired parasympathetic control of intestinal motility has been associated with increased small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and enhanced bacterial translocation. Moreover, vagal activation has been linked to acute stress responses, which may disrupt local microbiota regulation [25].

Evidence from vagotomy studies, as well as investigations of vagus nerve stimulation (VNS), further supports the role of the vagus nerve in mood regulation. In clinical practice, VNS is used in the treatment of refractory depression and has also been applied in chronic pain, Crohn's disease, and certain forms of epilepsy. In rodent models, VNS has been shown to increase adult hippocampal neurogenesis, modulate the release of norepinephrine, serotonin (5-HT), and dopamine in brain regions associated with anxiety and depression, and improve depressive-like behaviors by enhancing hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression under chronic stress conditions [26].

Moreover, a recent study in mice demonstrated that activation of GI vagal afferents influences reward-related behavior, further reinforcing the concept that vagal signaling plays a significant role in behavioral regulation [27].

1.1.2. Enteric Nervous System

The ENS plays a central role in coordinating essential intestinal functions, including motility and the regulation of fluid movement. Within the framework of gut-brain signaling, the ENS communicates with the CNS via intestinofugal neurons projecting to the sympathetic ganglia. Sensory information is transmitted through extrinsic primary afferent neurons along spinal and vagal pathways. Together, these intrinsic and extrinsic neural circuits provide routes through which luminal factors - potentially including microbiota-derived signals - can influence not only gastrointestinal function but also CNS activity [28].

Recent evidence has provided mechanistic insight into how the microbiota modulates ENS function, highlighting a role for serotonin (5-HT) in this process. Colonization of germ-free (GF) mice increased enteric neuronal 5-HT levels and upregulated 5-HT₄ receptor expression. In contrast, colonization

of GF mice lacking tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) did not restore enteric neuronal numbers to those observed in conventionally colonized or Tph1 transgenic mice. Furthermore, a reduction in Nestin⁺ neural precursor cells was detected, indicating impaired neurogenesis [29].

Beyond its responsiveness to colonization by complex or simplified microbial communities, the ENS also responds to specific bacterial strains and their bioactive components, providing further insight into the microbial mechanisms that modulate ENS function. For instance, *Bacteroides fragilis* has been shown to influence ENS activity, potentially through its capsular exopolysaccharide. Likewise, a strain of *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) appears to exert its effects via a G protein-coupled receptor-mediated signaling pathway [30]. Using similar experimental approaches, the same research group further demonstrated that microbiota-derived short-chain fatty acids (SCFAs), particularly butyrate, as well as epithelial-derived serotonin (5-HT), can modulate ENS activity. These findings underscore potential molecular mechanisms through which the microbiota communicates with and regulates enteric neural circuits [31].

The ENS plays a central role in mediating alterations in gastrointestinal motility arising from diet-microbe interactions [32]. Importantly, ENS abnormalities are associated with severe and potentially life-threatening GI disorders, including Hirschsprung's disease and neuropathic chronic intestinal pseudo-obstruction. Emerging evidence also implicates ENS dysfunction in CNS-related conditions such as autism spectrum disorder (ASD), Alzheimer's disease, and Parkinson's disease [33]. Further research is needed to clarify the extent to which microbiota contributes to the initiation and progression of ENS-associated pathologies.

1.1.3. Immune System and Neuroimmunity

The GI tract contains the highest concentration of immune cells in the body. Accordingly, one of the primary functions of the single-cell epithelial layer lining the gut is to limit direct contact between the microbiota and underlying visceral tissues. This barrier function is achieved in part through the secretion of a protective, viscous mucus layer by epithelial goblet cells. The luminal-mucosal interface represents the principal site of host-microbe interaction, where molecular exchange across the mucus layer and epithelium primes and regulates immune responses.

In addition to serving as a physical barrier, the intestinal epithelium comprises multiple specialized cell types, including enterocytes, secretory cells, chemosensory cells, and components of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) [34,35].

As discussed previously, accumulating evidence indicates that microbiota-host interactions at the intestinal level stimulate the release of cytokines, chemokines, neurotransmitters, neuropeptides, and microbial metabolites. These mediators may enter the bloodstream or lymphatic circulation or directly influence neural pathways. In this context, microbiota-microglia interactions have recently emerged as a key mechanism underlying microbiota-immune-brain communication.

CNS is composed of various cell types, including neurons and glial cells. Among the glial populations, microglia are unique in both their developmental origin and functional properties. They contribute not only to adaptive immune responses through interactions with CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes that infiltrate the nervous system during infection or inflammation but also serve as the primary innate immune cells of the CNS.

Activated microglia express pattern recognition receptors, including Toll-like receptors (TLRs), CD14, and mannose receptors, all of which are involved in the recognition of

pathogen-associated molecular patterns [36]. Microglia, which are resident immune cells of the CNS, exhibit remarkable plasticity. Upon activation, they release a broad spectrum of cytokines and chemokines, express numerous antigen-presenting markers, modulate neurotransmitter systems, and undergo significant morphological changes. Beyond their classical immune functions, activated microglia play a critical role in neuronal processes, including synaptic remodeling and the refinement of neuronal network signaling [37].

Recent findings indicate that a diverse GI microbiota is necessary for the proper maturation and functional maintenance of microglia. In contrast, the absence of a complex microbiota - as observed in GF models - results in impaired microglial maturation, altered activation states and differentiation patterns, morphological abnormalities, and a compromised immune response to bacterial or viral infection [38]. Importantly, these phenotypic alterations were reversed following recolonization of the gut microbiota after six weeks of cohabitation between control and GF mice. Collectively, these observations demonstrate that a healthy and diverse GI microbiota is essential for maintaining microglial integrity and supporting optimal brain function throughout life [39].

1.1.4. Enteroendocrine Signaling

Enteroendocrine cells (EECs) constitute approximately 1% of the epithelial cell population in the GI tract. Despite their relatively low abundance, the pleiotropic effects of the signaling molecules they secrete make them essential for the maintenance of intestinal homeostasis. To date, ten distinct types of EECs have been identified, each coordinating responses to changes in luminal nutrient content alongside metabolic and behavioral regulation [40].

Among the best-characterized EEC subtypes are enteroendocrine L cells and enterochromaffin cells, which are particularly abundant in the distal small intestine and colon - regions that harbor the highest density of bacterial taxa. These cells are capable of directly sensing luminal components, including bacterial metabolites, through their apical surface. Notably, their relatively long lifespan may allow the GI submucosa to integrate microbial-derived signals into local communication networks involving the ENS, enteric glial cells, and immune cells [41].

1.1.4.1. Enteroendocrine L cells

Enteroendocrine L cells secrete glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY) in the postprandial state. Receptors for these peptides are expressed locally on enteric neurons and vagal afferents, as well as centrally within the CNS, including the brainstem and hypothalamus [42]. Notably, in the distal intestine, activation of L cells is largely driven by bacterial metabolites [43]. Because bacterial fermentation of undigested nutrients persists between meals, microbial metabolites can sustain colonic L cell activity and promote the secretion of anorexigenic hormones for several hours after food intake. This basal release of GLP-1 and PYY is considered important in the regulation of appetite, body weight, and metabolic homeostasis, as obesity is generally associated with reduced circulating levels of both peptides [44].

Modulation of the gut microbiota's fermentation capacity through chronic dietary supplementation with prebiotics or probiotics has demonstrated beneficial effects in preclinical models of obesity and diabetes, including reduced food intake, decreased body weight, and improved glucose tolerance. Certain prebiotics - such as the polysaccharide inulin, fructooligosaccharides (FOS), and galactooligosaccharides

(GOS) - have been shown to enhance GLP-1 and PYY production [45]. In addition, specific *Lactobacillus* strains have been reported to stimulate GLP-1 secretion both in vitro and in vivo.

Collectively, these findings underscore the importance of bacterial metabolites and appropriate nutritional modulation in maintaining metabolic health and demonstrate that gut microbiota can directly influence GLP-1 and PYY secretion [45,46].

1.1.4.2. Enterochromaffin cells (ECs)

ECs synthesize the majority of the body's serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) from dietary tryptophan. Released 5-HT activates a diverse family of receptors located on intrinsic and extrinsic afferent nerve fibers within the GI tract, thereby mediating multiple gastrointestinal functions, including intestinal peristalsis, electrolyte secretion, pain perception, and inflammatory responses [47].

Studies conducted in GF mice have demonstrated that specific intestinal bacterial strains - particularly spore-forming *Clostridia* taxa - can upregulate colonic tryptophan hydroxylase 1 (TPH1), the rate-limiting enzyme in serotonin (5-HT) biosynthesis [48].

1.1.5. Neurotransmitters

Early studies conducted in the 1990s demonstrated that bacteria can sense and respond to host-derived neuroendocrine signaling molecules, including norepinephrine and epinephrine. These findings further suggested that the microbiota may influence host behavior through mechanisms associated with the gut-brain axis [49].

Since then, accumulating evidence has demonstrated that the microbiota not only responds to host-derived signals but also actively synthesizes several key neuroactive compounds, including 5-HT and γ -aminobutyric acid (GABA), which are

closely associated with host mood, behavior, and cognitive function. Importantly, many of these host - and microbiota - derived neuroactive molecules also function as critical signaling mediators at the intestinal interface, thereby contributing to the dynamic and bidirectional communication network that underlies host-microbiota interactions.

1.1.5.1. Catecholamines

Catecholamines are synthesized from the amino acid tyrosine in chromaffin cells of the adrenal medulla, as well as in the brain and sympathetic neurons, and include dopamine, norepinephrine, and adrenaline. Their secretion increases in response to stressors such as exercise, hypoglycemia, and myocardial infarction. Catecholamines play diverse roles in host physiology, ranging from mediating the stress-induced “fight or flight” response to modulating gut integrity, host motivational behavior, and decision-making processes [50]. Elevated catecholamine levels can exert chemotactic effects on bacteria, potentially enhancing their migration toward the intestinal mucosa [51]. In addition, catecholamines can function as siderophores, facilitating the release of iron from host iron-binding proteins and thereby increasing iron availability to support bacterial growth [52].

Notably, several bacterial species residing in the human GI tract can produce catecholamines that are chemically identical to those synthesized by the host. For example, members of the *Escherichia* genus, including intestinal commensal strains, produce norepinephrine [53], whereas certain *Bacillus* species have been shown to synthesize both norepinephrine and dopamine [54]. Although catecholamines exert diverse effects on host cell types within the GI tract, the physiological significance of bacterially derived catecholamines remains largely unclear and warrants further investigation.

1.1.5.2. GABA (gamma-aminobutyric acid)

GABA is the principal inhibitory neurotransmitter of the CNS, and both GABA and its receptors are widely distributed throughout the mammalian host [55]. Substantial evidence associates alterations in GABAergic neurotransmission with a range of CNS disorders, including behavioral disturbances, pain syndromes, and sleep dysregulation, as well as with disruptions in key ENS functions such as intestinal motility, gastric emptying, nociception, and acid secretion. Several common bacterial taxa, particularly members of the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* genera, have been reported to produce GABA [56]. Among these, *L.rhamnosus* JB-1 is one of the most extensively studied strains. Its administration in mice has been shown to attenuate depressive - and anxiety-like behaviors in a vagus nerve - dependent manner, accompanied by region-specific alterations in cerebral GABA receptor expression and GABAergic signaling [57].

In humans, emerging evidence suggests that modulation of the gut microbiota may influence GABA levels. Dietary interventions can alter microbiome composition and metabolic activity. Notably, ketogenic diets increase cerebrospinal fluid GABA levels in children with drug-resistant epilepsy, an effect associated with clinical improvement [58]. Similarly, a recent fecal microbiota transplantation study reported that GABA was the most significantly altered metabolite in obese individuals receiving allogeneic transplants from metabolically impaired donors, correlating with improved insulin sensitivity [59].

1.1.5.3. Histamine

Histamine is a biogenic amine synthesized from histidine by histidine decarboxylase. This enzymatic pathway is conserved in mammals and certain bacterial taxa, representing an important mechanism of host-microbe communication [60]. Notably, vagal afferents can respond to histamine, suggesting a potential

pathway through which microbiota-derived histamine may interact with the host nervous system. Although the gut microbiota includes bacterial strains capable of producing histamine, the precise impact of microbiota-derived histamine on host physiology remains unclear. For example, strains of *Morganella morganii* and *Escherichia coli* have been shown to produce biogenic amines, including histamine [61].

1.1.5.4. Serotonin

Serotonin (5-HT) is a key neurotransmitter synthesized from tryptophan via the enzyme tryptophan hydroxylase (TPH). It plays a central role in the regulation of numerous physiological processes, including GI secretion and peristalsis, respiration, vasoconstriction, behavior, and broader neurological functions. Notably, 90-95% of total body 5-HT is localized within the GI tract, predominantly in epithelial enterochromaffin cells (ECs).

Although the mechanisms are not yet fully elucidated, growing evidence indicates that the gut microbiota can modulate the host GI serotonergic system [62]. It has long been recognized that *Clostridium perfringens*, a member of both human and rodent microbiota, influences intestinal 5-HT production [63]. More recently, *C. perfringens* has been shown to regulate host colonic 5-HT synthesis through modulation of host TPH1 expression [64].

Given the extensive involvement of the serotonergic system in a wide range of behavioral and somatic disorders, understanding how the microbiota influences 5-HT signaling along the microbiota-gut-brain axis is of critical importance.

1.1.6. Branched Chain Amino Acids (BCAAs)

Branched-chain amino acids (BCAAs), including valine, leucine, and isoleucine, are classified as essential amino acids because they cannot be synthesized de novo and must therefore

be obtained through dietary intake. BCAAs participate directly and indirectly in numerous biochemical processes within both the PNS and the CNS. These processes include protein synthesis, insulin secretion, energy metabolism, regulation of brain amino acid uptake, and modulation of immune responses in humans and animals. In addition, BCAAs function as important nitrogen donors in various metabolic pathways. Although essential for normal physiological function, excessive levels of BCAAs are considered neurotoxic and may lead to significant tissue damage within the CNS [65]. BCAAs and other large neutral amino acids readily cross the blood-brain barrier, where they undergo transamination or are transported to neurons for metabolic utilization. Beyond their systemic roles, BCAAs also contribute to gut development, regulation of nutrient transporter expression, and immune-related functions.

Intestinal bacteria can produce BCAAs at relatively high rates compared with other amino acids. Microbiota-derived metabolites associated with BCAA metabolism include branched-chain fatty acids such as valerate, isobutyrate, and isovalerate. However, it remains unclear whether microbial production of these compounds significantly alters host BCAA homeostasis, although changes in circulating amino acid profiles have been observed in GF animals [66].

1.1.7. Bile Moieties

Bile acids are classically recognized for their essential role in facilitating the absorption of dietary lipids and fat-soluble vitamins from the intestinal lumen. Beyond this digestive function, bile acids are now appreciated as versatile signaling molecules within the GI tract. Through activation of the nuclear farnesoid X receptor (FXR) and the membrane-bound G protein-coupled receptor TGR5, bile acids regulate systemic lipid,

cholesterol, and glucose metabolism, as well as overall energy balance and immune homeostasis [67].

Emerging evidence suggests that bidirectional communication between the host bile acid system and the gut microbiota may contribute to neural modulation along the microbiota-gut-brain axis. From the host perspective, bile acids help restrain bacterial overgrowth within the GI tract, in part due to their direct antimicrobial properties related to membrane-disrupting activity. Conversely, intestinal bacteria modify bile acid composition through deconjugation and transformation reactions, thereby shaping the circulating bile acid pool.

In the context of microbiota-gut-brain signaling, bile acids play a particularly important role in maintaining GI barrier integrity and regulating immune status. Preservation of epithelial integrity is essential not only for intestinal health but also for CNS homeostasis. Accordingly, microbiota-induced alterations in bile acid composition may modulate gut-brain axis communication through inflammatory signaling pathways.

Supporting this concept, recent findings demonstrate that impaired bile acid deconjugation is associated with compromised gut barrier function and altered behavior in a mouse model of ASD. These changes were accompanied by a significant reduction in the relative abundance of bile acid-metabolizing bacterial taxa [68].

1.1.8. Short-Chain Fatty Acids

Short-chain fatty acids (SCFAs) are among the most extensively studied microbiota-derived metabolites and consist predominantly (>95%) of acetate, propionate, and butyrate. SCFAs participate in a wide range of host physiological processes, including regulation of GI function, blood pressure, circadian rhythms, and neuroimmune activity. Although their

systemic effects are well documented, their specific roles in brain physiology and behavior have only recently gained attention.

Emerging evidence suggests that microbiota-derived SCFAs can influence brain function through both direct and indirect mechanisms. Acetate, for example, has been detected in the cerebrospinal fluid, indicating that it can cross into the CNS. Moreover, microbiota-derived acetate has been shown to reach the brain and modulate PNS signaling. In contrast, given the relatively low circulating concentrations of propionate and butyrate, their ability to directly affect the brain remains uncertain. Nevertheless, experimental findings indicate that even low concentrations of propionate can alter blood-brain barrier permeability, suggesting that physiologically relevant levels of SCFAs may influence CNS function [69].

Data from GF mice further demonstrate that SCFAs contribute to maintaining CNS homeostasis. Notably, brain regions such as the hippocampus and striatum appear particularly sensitive to intestinally derived SCFAs, supporting a potential role in learning, cognition, and reward-related behaviors. In experimental models, supplementation with a mixture of the principal SCFAs (acetate, propionate, and butyrate) in drinking water attenuated long-term psychosocial stress-induced HPA axis hyperactivity, reduced intestinal permeability, and improved anhedonia-like behavior in mice. SCFA administration also reduced anxiety and depressive-like behaviors in behavioral tests, although these effects were diminished in animals previously exposed to severe psychosocial stress. These behavioral improvements were accompanied by decreased expression of the mineralocorticoid receptor in the hypothalamus, hippocampus, and colon, as well as reduced expression of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors 1 and 2 in the colon [70]. Collectively, these findings implicate SCFAs in stress-related

disorders and reinforce their central role in microbiota-gut-brain axis communication.

Altered SCFA levels have also been reported in several human disorders characterized by changes in brain physiology and behavior. Reduced fecal SCFA concentrations have been observed in conditions such as anorexia nervosa and Parkinson's disease, while animal studies have linked decreased GI SCFA levels to Alzheimer's disease and, in some cases, chronic stress. Conversely, elevated SCFA levels have been associated with obesity, chronic psychosocial stress in children, and ASD. However, recent evidence indicates that fecal acetate and butyrate levels may be reduced in children with ASD, highlighting the complexity and context-dependent nature of SCFA alterations [69].

Taken together, these data underscore the potential significance of SCFAs in microbiota-gut-brain axis signaling, although further mechanistic and longitudinal studies are required to clarify their precise role in human health and disease.

1.1.9. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis

HPA axis is one of the principal neuroendocrine systems in the human body and represents a major non-neuronal communication pathway within the microbiota-gut-brain axis. It is best recognized as the primary neuroendocrine regulator of the stress response [71].

Following disruption of homeostasis, corticotropin-releasing factor (CRF) is secreted from the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus, stimulating the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the anterior pituitary gland. ACTH enters the systemic circulation and targets the adrenal cortex, leading to the secretion of glucocorticoids. These hormones are subsequently distributed throughout the body and exert widespread physiological effects. Within the brain,

glucocorticoids bind to high-affinity mineralocorticoid receptors and lower-affinity glucocorticoid receptors, thereby modulating neural activity and contributing to feedback regulation of the HPA axis [72].

Seminal research linking the gut microbiota to HPA axis function emerged from studies in GF mice. In response to restraint stress, male GF mice exhibited an exaggerated HPA axis response characterized by elevated plasma corticosterone levels. These findings suggest that microbial colonization during early life is critical for the proper maturation and regulation of stress responsivity. Although the microbiota modulates HPA axis activity, the relationship is bidirectional. In animal models of chronic stress accompanied by HPA axis dysregulation, significant alterations in gut microbiota composition have been observed [73].

The HPA axis interacts extensively with both neuronal and non-neuronal communication pathways connecting the gut and the brain. Notably, functional interactions exist between the vagus nerve and the HPA axis. Furthermore, immune-HPA axis cross-talk plays a central role in stress-related and inflammatory disorders, underscoring the integrative nature of microbiota-gut-brain signaling. In animal models of psychological stress, increased intestinal permeability and translocation of commensal bacteria have been reported [74]. Activation of mucosal immune responses through exposure to bacteria or bacterial antigens beyond the epithelial barrier induces proinflammatory cytokine secretion, which in turn stimulates HPA axis activation.

Conversely, in the absence of an established microbiota, members of the Toll-like receptor family exhibit reduced or absent expression in the gut, potentially compromising appropriate neuroendocrine responses to pathogenic challenges [75].

Although considerable progress has been made in understanding the link between the microbiota and HPA axis activity, further mechanistic and translational studies are required to fully elucidate the complexity and clinical implications of this bidirectional interaction.

1.2. Synaptic Plasticity

Neuroplasticity is a fundamental feature of neural function in both the GI tract and the brain and therefore constitutes a central component of microbiota-gut-brain communication. However, the extent to which the microbiota can induce persistent long-term neuroplastic changes in the host gut or brain remains incompletely understood.

A well-established approach for assessing the long-term impact of microbial influences on gut innervation and brain neural networks is the evaluation of synaptic plasticity. Plasticity refers to sustained functional adaptations within a system in response to activity or environmental stimuli. At the synaptic level, it involves alterations in synaptic strength, whereby increases or decreases in neuronal activity result in long-lasting changes in synaptic efficacy across neural networks [76].

Although numerous studies have examined synaptic plasticity in the CNS, accumulating evidence suggests that comparable neuronal plastic changes also occur within the ENS.

1.2.1. Synaptic Plasticity in the CNS

CNS synaptic plasticity encompasses the cellular, molecular, and physiological mechanisms that underpin cognitive and emotional behavioral phenotypes, most notably learning and memory [77]. Within the brain, activity-dependent modification of synaptic connections is considered fundamental to the consolidation of transient experiences into stable memory engrams [78]. The sustained activity-induced enhancement of

synaptic strength is defined as long-term potentiation (LTP), a core experimental and conceptual model of learning-related plasticity.

LTP is widely accepted as a hallmark of intact brain function and is consistently impaired in numerous rodent models of neurodegenerative disease. Decreases in LTP are frequently associated with cognitive decline and are considered a robust functional correlate of disrupted neurophysiological integrity. Alterations in synaptic plasticity may arise from presynaptic or postsynaptic mechanisms, as well as from extrinsic modulatory influences, including hormonal or inflammatory signals. These changes may be transient, leading to short-term modulation of synaptic responsiveness, or long-lasting, resulting in sustained alterations in synaptic efficacy that persist for months or even longer [79].

Importantly, synaptic plasticity in the CNS is particularly susceptible to disruption in neurological and psychiatric conditions characterized by cognitive and affective dysfunction. Mechanisms contributing to plasticity-related alterations include synaptic remodeling, synaptogenesis, axonal sprouting and pruning, dendritic restructuring, and neurogenesis. Accumulating evidence indicates that many of these processes are modulated by gut microbial signals within the microbiota-gut-brain axis [80].

The hippocampus, a critical structure for learning and memory, is especially sensitive to glucocorticoids. Certain steroid metabolites, including the pro-hormone 11β -hydroxyandrostenedione (11β -OHAD), may be influenced by microbiota-associated metabolic pathways. Upon binding to receptors in the CA1 region of the hippocampus, glucocorticoids initiate a range of intracellular signaling cascades that can modulate synaptic function and, under conditions of prolonged or excessive exposure, contribute to neuronal damage [9].

1.2.1.1. Germ-free animal studies of CNS and the implications for synaptic plasticity and behavior

GF animals have been used to investigate the role of the microbiota in CNS synaptic plasticity. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a key protein involved in synaptic plasticity. Beyond its roles in synaptogenesis and neurogenesis, BDNF has been shown to contribute to the recovery of long-term potentiation in aged rats when overexpressed. BDNF is also considered to play a significant role in anxiety and depression in humans. In GF mice, BDNF expression has been reported to be reduced in the cortex and hippocampus compared with conventionally colonized animals.

The gut microbiota has been shown to modulate BDNF expression in the brainstem and hypothalamus, with significant differences observed between conventionally raised and GF mice. Furthermore, immunohistochemical analyses have demonstrated reduced BDNF expression in the CA1 region of the hippocampus in stressed GF mice compared to stressed controls. Studies using GF models also indicate that the microbiota can regulate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, which play a crucial role in brain development and synaptic plasticity [81].

1.2.1.2. Antibiotics in animal studies of the CNS and implications for synaptic plasticity and behavior

Antibiotic-induced ablation of the gut microbiota in rodents has been shown to produce long-term effects on neurochemistry and behavior. In a long-term treatment regimen, administration of a broad-spectrum antibiotic for 7 weeks resulted in behavioral deficits in the hippocampus-dependent novel object recognition (NOR) task, along with reduced neurogenesis. In another study, 2 weeks of antibiotic administration led to

significant alterations in hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-tropomyosin receptor kinase B (TrkB) signaling, transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) phosphorylation, and overall CA3-CA1 synaptic activity in the hippocampus. These effects were partially reversed by treatment with the probiotic *Lactobacillus casei* DG, possibly through an intestinal anti-inflammatory mechanism [82].

Collectively, these findings suggest that neurogenesis, apoptosis, and synaptic pruning - and consequently, synaptic plasticity - can be modulated by microbiota-derived signaling pathways.

1.2.1.3. Prebiotics, probiotics, and CNS implications for synaptic plasticity and behavior

Numerous studies have demonstrated that prebiotic or probiotic administration can modulate key components of neuroplasticity. Although accumulating evidence indicates that the gut microbiota influences central neuroplastic processes, significant gaps remain - particularly regarding the underlying mechanisms and whether microbiota-targeted interventions provide clinically meaningful therapeutic potential for modulating neuroplasticity in humans.

1.2.2. Synaptic Plasticity in the ENS

As noted earlier, the ENS constitutes a substantial component of the ANS. Like the CNS, the ENS retains the capacity to adapt and reorganize its synaptic connections throughout the host's lifespan, reflecting features of synaptic plasticity observed in the CNS. Enteric ganglia exhibit morphological similarities to CNS structures; notably, enteric glial cells located adjacent to neuronal cell bodies resemble CNS astrocytes.

A representative example of ENS plasticity is the increased sensitivity of gut sensory nerve terminals, which can be triggered directly or indirectly by chemical and mechanical stimuli. Bacterial infections may enhance pain signaling and induce persistent plastic changes in the gut by directly activating sensory afferent neurons and modulating inflammatory pathways.

GF animals have been widely used to investigate alterations in ENS plasticity. Evidence indicates a fundamental shift in synaptic activity in the absence of microbiota. These models remain instrumental in elucidating the mechanisms underlying ENS plasticity. Although significant progress has been made in understanding the bidirectional relationship between gut microbiota-associated disorders and neuronal plasticity, further research is needed to clarify the complexity of this communication pathway [83].

2. CONCLUSION

The gut microbiota plays essential roles in multiple aspects of human physiology, including metabolic, endocrine, neuronal, and immune functions. Its composition and activity evolve from birth and are influenced by numerous factors such as host genetics, socioeconomic status, diet, intrinsic host characteristics, environmental exposures, physical activity, and medication use. Consequently, alterations in microbiota composition may disrupt these functions and contribute to disease development. Accumulating evidence increasingly supports the role of gut microbiota in both health and disease.

Understanding how the gut microbiota communicates with distant organs, particularly the brain, is an evolving area of research. Current evidence clearly indicates a relationship between gut microbiota composition and function and brain activity. Within this bidirectional communication network, the

brain regulates intestinal motility as well as sensory and secretory functions, while signals originating from the gut influence brain function. This complex interaction, known as the gut-brain axis, is tightly regulated by the endocrine, immune, autonomic, and enteric nervous systems.

Moreover, growing evidence highlights the role of microbiota-derived molecules in mediating these interactions. While this association has been firmly demonstrated in rodent models, human evidence is expanding. Neuroimaging studies in healthy individuals, as well as investigations involving patients with major depressive disorder (MDD), autism spectrum disorder (ASD), and Parkinson's disease (PD), provide strong support for the clinical relevance of these interactions.

Advances in technologies such as functional magnetic resonance imaging (fMRI), metatranscriptomics, metaproteomics, and metabolomics are expected to further elucidate the complex mechanisms underlying microbiota-host communication. A comprehensive understanding of the gut microbiota-brain axis may ultimately offer novel strategies for the prevention and treatment of neurological and psychiatric disorders.

REFERENCES

1. Luz Elena Botero, Luisa Delgado-Serrano, Martha Lucía Cepeda Hernandez, Patricia Del Portillo Obando, María Mercedes Zambrano Eder. The human microbiota: The role of microbial communities in health and disease. *Acta biol. Colomb*;21(1):5-15, 2016.
2. Eleonora Distrutti, Lorenzo Monaldi, Patrizia Ricci, Stefano Fiorucci. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*; 22(7): 2219-2241, 2016.
3. Ethan T. Hillman, Hang Lu, Tianming Yao, Cindy H. Nakatsu. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*; 32(4): 300–313, 2017.
4. Stefania Magnúsdóttir, Ines Thiele. Modeling metabolism of the human gut microbiome. *Current Opinion in Biotechnology*, 51:90–96, 2018.
5. Alessia Pascale, Nicoletta Marchesi, Cristina Marelli, Adriana Coppola, Livio Luzi, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine* volume 61, pages357–371, 2018.
6. Elakshi Dekaboruah, Mangesh Vasant Suryavanshi, Dixita Chettri, Anil Kumar Verma. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology* volume 202, pages2147–2167, 2020.
7. Monika Yadav, Manoj Kumar Verma, Nar Singh Chauhan. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Archives of Microbiology*, 200(2), 203–217, 2018.
8. John F. Cryan, Kenneth J. O’Riordan, Caitlin S. M. Cowan, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 99: 1877–2013, 2019.

9. John F. Cryan, Kenneth J. O’Riordan, Caitlin S. M. Cowan, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 99: 1877–2013, 2019.
10. Meenakshi Rao, Michael D. Gershon. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume 13, pages 517–528, 2016.
11. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 10: RA55–RA62, 2004.
12. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 125: 926 –938, 2015.
13. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol* 6: 1239 – 1278, 2016.
14. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 144: 36 – 49, 2013.
15. Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev* 73, Suppl 1: 28 –31, 2015.
16. Maier TV, Lucio M, Lee LH, VerBerkmoes NC, Brislawn CJ, Bernhardt J, et al. Impact of Dietary Resistant Starch on the Human Gut Microbiome, Metaproteome, and Metabolome. *MBio* 8: e01343-17, 2017.
17. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med* 62: 381–396, 2011.
18. Miyauchi S, Gopal E, Fei YJ, Ganapathy V. Functional identification of SLC5A8, a tumor suppressor down-regulated in colon cancer, as a Na(+)-coupled transporter

- for short-chain fatty acids. *J Biol Chem* 279: 13293–13296, 2004.
19. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 817: 221–239, 2014.
 20. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 155: 1451–1463, 2013.
 21. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 96: 1499–1506, 2001.
 22. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 85: 1–17, 2000.
 23. Agostoni E, Chinnock JE, De Daly MB, Murray JG. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 135: 182–205, 1957.
 24. Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 16, Suppl 1: 28–33, 2004.
 25. Egerod KL, Petersen N, Timshel PN, Reikling JC, Wang Y, et al. Profiling of G protein-coupled receptors in vagal afferents reveals novel gut-to-brain sensing mechanisms. *Mol Metab* 12: 62–75, 2018.
 26. Shin HC, Jo BG, Lee CY, Lee KW, Namgung U. Hippocampal activation of 5-HT1B receptors and BDNF production by vagus nerve stimulation in rats under

- chronic restraint stress. *Eur J Neurosci* 50: 1820 –1830, 2019.
27. Han W, Tellez LA, Perkins MH, Perez IO, Qu T, Ferreira J, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell* 175: 887– 888, 2018.
 28. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9: 286 –294, 2012.
 29. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 115: 6458 – 6463, 2018.
 30. Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. *Bacteroides fragilis* polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun* 4: 1465, 2013.
 31. Kunze WA, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Ma X, et al. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med* 13, 8B: 2261–2270, 2009.
 32. Dey N, Wagner VE, Blanton LV, Cheng J, Fontana L, Haque R, Ahmed T, Gordon JI. Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel. *Cell* 163: 95–107, 2015.
 33. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13: 517–528, 2016.
 34. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of

- gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2: 416 – 422, 2005.
35. Pott J, Hornef M. Innate immune signalling at the intestinal epithelium in homeostasis and disease. *EMBO Rep* 13: 684 – 698, 2012.
 36. Eloísa Salvo Romero, C. Alonso Cotoner, Cristina Pardo Camacho, Maite Casado Bedmar, M. Vicario. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig*; 107(11):686-96, 2015.
 37. R. Bryan Rock, Genya Gekker, Shuxian Hu, Wen S. Sheng, Maxim Cheeran, et al. Role of Microglia in Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev*.17(4): 942–964, 2004.
 38. Mc Vey Neufeld KA, Perez-Burgos A, Mao YK, Bienenstock J, Kunze WA. The gut microbiome restores intrinsic and extrinsic nerve function in germ-free mice accompanied by changes in calbindin. *Neurogastroenterol Motil* 27: 627– 636, 2015.
 39. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 18: 965–977, 2015.
 40. Cryan JF, Dinan TG. Gut microbiota: microbiota and neuroimmune signalling Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12: 494 – 496, 2015.
 41. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol* 78: 277–299, 2016.
 42. Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of

- sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest* 125: 782–786, 2015.
43. De Silva A, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver* 6: 10–20, 2012.
 44. Mättö J, Maunuksela L, Kajander K, Palva A, Korpela R, et al. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome—a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 43: 213–222, 2005.
 45. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice *Diabetes* 60: 2775–2786, 2011.
 46. Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, et al. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest* 125: 782–786, 2015.
 47. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, Kolb H, Nowotny P, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care* 38: 1827–1834, 2015.
 48. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 473–486, 2013.
 49. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161: 264–276, 2015.

50. Lyte M. Microbial endocrinology: host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 5: 381–389, 2014.
51. Philip Strandwitz. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. Volume 1693, Part B, Pages 128-133, 2018.
52. Starkman MN, Cameron OG, Nesse RM, Zelnik T. Peripheral catecholamine levels and the symptoms of anxiety: studies in patients with and without pheochromocytoma. *Psychosom Med* 52: 129 –142, 1990.
53. Lyte M, Villageliú DN, Crooker BA, Brown DR. Symposium review: microbial endocrinology-why the integration of microbes, epithelial cells, and neurochemical signals in the digestive tract matters to ruminant health. *J Dairy Sci* 101: 5619 –5628, 2018.
54. Freestone PP, Hirst RA, Sandrini SM, Sharaff F, Fry H, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia? *Chest* 142: 1200 –1210, 2012.
55. Shishov VA, Kirovskaia TA, Kudrin VS, Oleskin AV. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 45: 494 – 497, 2009.
56. Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, Oleskin AV. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl Biochem* 372: 115–117, 2000.

57. Smith DK, Kassam T, Singh B, Elliott JF. *Escherichia coli* has two homologous glutamate decarboxylase genes that map to distinct loci. *J Bacteriol* 174: 5820–5826, 1992.
58. Siragusa S, De Angelis M, Di Cagno R, Rizzello CG, Coda R, Gobbetti M. Synthesis of gamma-aminobutyric acid by lactic acid bacteria isolated from a variety of Italian cheeses. *Appl Environ Microbiol* 73: 7283–7290, 2007.
59. Javier A. Bravo, Paul Forsythe, Marianne V. Chew, Emily Escaravage, Hélène M. Savignac, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *PNAS* 108 (38) 16050-16055, 2010.
60. Maria Dahlin, Åse Elfving, Urban Ungerstedt, Per Åmark, The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Research* Volume 64, Issue 3, Pages 115-125, 2005.
61. Ruud S.Kootte, Evgeni Levin, Jarkko Salojärvi, Loek P.Smits, Annick V.Hartstra, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism* Volume 26, Issue 4, Pages 611-619.e6 2017.
62. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 25: 397– 407, 2011.
63. Pugin B, Barcik W, Westermann P, Heider A, Wawrzyniak M, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut

- produces and degrades biogenic amines. *Microb Ecol Health Dis* 28: 1353881, 2017.
64. Miles Berger, John A. Gray, and Bryan L. Roth. The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine* Vol. 60:355-366, 2009.
 65. Beaver MH, Wostmann BS. Histamine and 5-hydroxytryptamine in the intestinal tract of germ-free animals, animals harbouring one microbial species and conventional animals. *Br J Pharmacol Chemother* 19: 385–393, 1962.
 66. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr* 135, Suppl: 1539S–1546S, 2005.
 67. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 3698 –3703, 2009.
 68. De Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 17: 657–669, 2013.
 69. John F. Cryan, Kenneth J. O’Riordan, Caitlin S. M. Cowan, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 99: 1877–2013, 2019.
 70. Golubeva AV, Joyce SA, Moloney G, Burokas A, Sherwin E, et al. Microbiota-related Changes in Bile Acid & Tryptophan Metabolism are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *EBioMedicine* 24: 166 –178, 2017.
 71. Van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol* 596: 4923– 4944, 2018.

72. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 47: 861– 869, 2000.
73. De Wied D, Diamant M, Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Front Neuroendocrinol* 14: 251–302, 1993.
74. Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 55: 655– 661, 2006.
75. O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 7: 688 – 693, 2006.
76. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 331–356, 1973.
77. Bailey CH, Kandel ER, Harris KM. Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7: a021758, 2015.
78. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33: 18 – 41, 2008.
79. Nicoll RA. A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron* 93: 281–290, 2017.
80. Maren S, Quirk GJ. Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci* 5: 844 – 852, 2004.
81. Schéle E, Grahnmö L, Anesten F, Hallén A, Bäckhed F, Jansson JO. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived

neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system. Endocrinology 154: 3643–3651, 2013.

82. Guida F, Turco F, Iannotta M, De Gregorio D, Palumbo I, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. Brain Behav Immun 67: 230 –245, 2018.
83. Jessen KR, Mirsky R. Astrocyte-like glia in the peripheral nervous system: an immunohistochemical study of enteric glia. J Neurosci 3: 2206 –2218, 1983.

HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONUNDA ARTAN ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE YENİ TEDAVİ ALTERNATİFLERİ

Muhammet Fatih AYDIN¹

1. GİRİŞ

Helicobacter pylori enfeksiyonu, eradikasyon tedavisinin geliştirilmesiyle birlikte modern gastroenterolojide yönetilebilir bir enfeksiyon olarak kabul edilmekle birlikte, son yıllarda artan antibiyotik direnci nedeniyle yeniden küresel bir klinik sorun niteliği kazanmaktadır. Enfeksiyonun kronik inflamatuvar karakteri ve gastrik karsinogenez ile olan güçlü ilişkisi, eradikasyonun yalnızca semptom kontrolü değil, uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından da temel bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır (1).

H. pylori eradikasyonunda uzun yıllar boyunca proton pompa inhibitörü temelli klaritromisin içeren üçlü tedavi rejimleri standart yaklaşım olarak uygulanmış ve başlangıç dönemlerinde yüksek başarı oranları bildirilmiştir (2). Ancak antibiyotiklerin yaygın ve çoğu zaman kontrolsüz kullanımı sonucunda özellikle makrolid grubu antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarında belirgin artış izlenmiş; bu durum klasik üçlü tedavinin birçok bölgede kabul edilebilir eradikasyon başarısının altına düşmesine neden olmuştur (3). Güncel meta-analizler ve direnç haritaları, klaritromisin direncinin belirli eşik değerlerin üzerine çıktığı

¹ Doç. Dr., Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İç hastalıkları, ORCID: 0000-0001-6056-9360.

toplumlarda ampirik üçlü tedavinin artık rasyonel bir seçenek olarak değerlendirilemeyeceğini göstermektedir (4).

Antibiyotik direncinin artışı yalnızca klaritromisin ile sınırlı değildir. Metronidazol ve levofloksasin gibi alternatif ajanlara karşı gelişen direnç de birinci ve ikinci basamak tedavi rejimlerinin etkinliğini sınırlamakta; tekrarlayan başarısız tedaviler direnç havuzunun daha da genişlemesine katkıda bulunmaktadır (5). Bu durum, *H. pylori* tedavisinin “deneme-yanılma” yaklaşımıyla sürdürülmesini sürdürülebilir olmaktan çıkarmakta ve tedavi stratejilerinin antimikrobiyal yönetim ilkeleri çerçevesinde yeniden yapılandırılmasını gerekli kılmaktadır (6).

Uluslararası konsensus raporları ve güncel klinik kılavuzlar, eradikasyon tedavisinin planlanmasında bölgesel direnç oranlarının dikkate alınmasını, uygun durumlarda bismutlu dördü veya konkomitan rejimlerin tercih edilmesini ve tedavi sonrası eradikasyonun doğrulanmasını standart yaklaşım olarak önermektedir (7). Bununla birlikte son yıllarda potasyum kompetitif asit blokerleri, rifabutin bazlı rejimler ve duyarlılık temelli kişiselleştirilmiş tedavi modelleri gibi yeni stratejiler gündeme gelmiş; bu yaklaşımların direnç çağında eradikasyon başarısını artırma potansiyeli olduğu bildirilmektedir (8).

Bu bölümde, *H. pylori* eradikasyonunda artan antibiyotik direncinin güncel boyutu, direnç mekanizmalarının klinik yansımaları ve direnç çağında geliştirilen yeni tedavi alternatifleri mevcut kanıtlar ışığında sistematik olarak ele alınacaktır. Amaç, eradikasyon başarısını optimize etmeye yönelik rasyonel ve kanıta dayalı bir yaklaşım çerçevesi ortaya koymaktır.

2. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN BİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Helicobacter pylori, mide mukozasında kalıcı kolonizasyon oluşturabilen ve kronik inflamatuvar yanıtı tetikleyebilen gram-negatif bir mikroorganizmadır. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk döneminde edinilmekte ve eradikasyon uygulanmadığı sürece persistan karakter göstermektedir (9). Bu persistan yapı, enfeksiyonun akut bir bakteriyel süreçten ziyade uzun süreli mukozal yeniden yapılanma ile seyreden kronik bir hastalık modeli olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Bakterinin mide gibi aşırı asidik bir ortamda yaşayabilmesi, başta üreaz enzimi olmak üzere çeşitli adaptasyon mekanizmalarına dayanmaktadır. Üreaz aracılığıyla üre hidrolizi sonucu oluşan amonyak, lokal mikroçevrede pH artışı sağlayarak bakterinin mukus tabakası içerisinde hayatta kalmasına olanak tanımaktadır (10). Spiral morfolojisi ve flagellaları sayesinde mukus içerisinde hareket edebilmekte ve epitel yüzeye yakın bölgelerde kolonize olabilmektedir.

H. pylori patogeneğinde en önemli belirleyicilerden biri CagA proteindir. Cag patojenite adasını taşıyan suşlar, tip IV sekresyon sistemi aracılığıyla CagA'yı epitel hücre içine aktarmakta; bu durum hücresel sinyal yollarının aktivasyonu, hücre polaritesinde bozulma ve proliferatif yanıt artışı ile sonuçlanmaktadır (11). VacA toksini ise epitel hücrelerde vakuol oluşumuna ve apoptoza yol açabilmekte, ayrıca T-lenfosit fonksiyonlarını baskılayarak bağışıklık yanıtını modüle edebilmektedir (12).

Konak bağışıklık sistemi enfeksiyona karşı hem innate hem adaptif yanıt geliştirmektedir; ancak bakterinin immün modülasyon kapasitesi nedeniyle tam eliminasyon çoğu olguda gerçekleşmemektedir (13). Süreğen inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin artışı ve epitel hücre proliferasyonunun hızlanması ile

birlikte zaman içerisinde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (11).

Bu biyolojik çerçeve, *H. pylori* enfeksiyonunun yalnızca inflamatuvar bir tablo değil; aynı zamanda neoplastik progresyon riski taşıyan kronik bir mukozal hastalık olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir.

3. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Helicobacter pylori enfeksiyonunun klinik yelpazesindeki çeşitlilik, bakterinin taşıdığı virülans faktörlerinin biyolojik etkileri ile yakından ilişkilidir. Tüm suşlar inflamatuvar yanıt oluşturabilmekle birlikte, hastalık şiddeti ve uzun dönem komplikasyon riski suşlar arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu farklılık, başta CagA ve VacA olmak üzere çeşitli patojenite belirleyicilerinin varlığı ve ekspresyon düzeyi ile ilişkilendirilmektedir.

CagA proteini, *H. pylori* patogenezinin en iyi tanımlanmış moleküler belirleyicilerinden biridir. Cag patojenite adasını taşıyan suşlar, tip IV sekresyon sistemi aracılığıyla CagA'yı epitel hücre sitoplazmasına aktarmaktadır (14). Hücre içerisinde fosforile olan CagA, SHP-2 fosfataz ve diğer sinyal iletim proteinleri ile etkileşime girerek MAPK/ERK ve β -katenin yollarını modüle etmektedir. Bu süreç hücre proliferasyonunun artmasına, hücre polaritesinin bozulmasına ve adezyon komplekslerinde düzensizliğe yol açmaktadır. CagA pozitif suşlar ile daha yoğun mukozal inflamasyon ve artmış gastrik karsinom riski arasında anlamlı ilişki bildirilmektedir (11).

VacA toksini, epitel hücrelerde vakuol oluşumuna neden olan ve mitokondriyal fonksiyonları etkileyebilen bir diğer önemli virülans faktörüdür. VacA'nın mitokondriyal membran geçirgenliğini artırarak apoptozu tetiklediği gösterilmiştir. Ayrıca

T-lenfosit proliferasyonunu baskılayarak adaptif bağışıklık yanıtını modüle ettiği ve bu yolla enfeksiyonun persistan karakterine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (12).

Epitel yüzeye adezyon sağlayan dış membran proteinleri de patogeneze belirleyici rol oynamaktadır. BabA ve SabA gibi adezinler, epitel hücre yüzeyindeki glikan yapılarına bağlanarak stabil kolonizasyon oluşturmaktadır. Özellikle BabA'nın Lewis b antijenine bağlanması, bakterinin epitel ile yakın temas kurmasını ve tip IV sekresyon sisteminin etkinliğini kolaylaştırmaktadır. OipA ekspresyonunun artmış IL-8 üretimi ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar yanıtın şiddetini etkileyebildiği bildirilmektedir (15).

4. KONAK–MİKROORGANİZMA ETKİLEŞİMİ

Helicobacter pylori enfeksiyonunun kalıcılığı, bakterinin yalnızca epitel yüzeye tutunma kapasitesi ile değil, aynı zamanda konak bağışıklık sistemi ile kurduğu karmaşık ve çoğu zaman paradoksal etkileşim ile açıklanmaktadır. Enfeksiyon başlangıcında güçlü bir inflamatuvar yanıt gelişmesine rağmen bakterinin tamamen eradike edilememesi, *H. pylori*'nin immün modülasyon kapasitesini ortaya koymaktadır.

Mide mukozasında ilk yanıt, innate bağışıklık sistemi aracılığıyla oluşmaktadır. Epitel hücreleri ve mukozal makrofajlar, bakteriyel lipopolisakkarit ve diğer yapısal bileşenleri Toll-like reseptörler (özellikle TLR2 ve TLR4) üzerinden tanımaktadır (16). Bu tanıma sonrasında IL-8 başta olmak üzere çeşitli kemokinlerin salınımı artmakta ve nötrofil infiltrasyonu gelişmektedir. Nötrofiller tarafından üretilen reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzimler, mukozal hasarın erken fazında belirleyici rol oynamaktadır.

Bununla birlikte inflamatuvar yanıt bakteriyi tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Süreç kronikleştiğinde adaptif bağışıklık yanıtı baskın hale gelmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu sırasında Th1 ve Th17 yanıtının belirginleştiği, IFN- γ ve IL-17 üretiminin arttığı gösterilmiştir (17). Bu sitokin profili, inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunmakta; ancak bakterinin eliminasyonu için yeterli olmamaktadır.

H. pylori'nin bağışıklık sistemi üzerindeki en dikkat çekici etkilerinden biri, T-regülatör hücre aktivitesini artırabilmesidir. T-reg hücre yanıtının artışı, inflamasyonun tamamen eradikatif hale dönüşmesini engellemekte ve immün tolerans benzeri bir ortam oluşturmaktadır (18). Bu durum, enfeksiyonun kronikleşmesini açıklayan temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca *H. pylori*'nin gastrik dendritik hücre fonksiyonlarını modüle edebildiği ve antijen sunum kapasitesini etkileyebildiği bildirilmiştir (19). Bu modülasyon, bağışıklık yanıtının etkinliğini azaltarak bakterinin persistan varlığını desteklemektedir.

Konak-mikroorganizma etkileşimi yalnızca inflamasyon düzeyini değil, klinik fenotipi de belirlemektedir. Antrum baskın inflamasyon gastrin sekresyonunu artırarak asit üretimini yükseltebilmekte ve duodenal ülser gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık korpus ağırlıklı inflamasyon ve glandüler atrofi, asit sekresyonunda azalma ve gastrik kanser riski artışı ile ilişkilidir (20). Bu fenotipik farklılıklar, bakteriyel virülans faktörleri ile konak genetik özelliklerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Uzun süreli inflamasyon ortamında artmış hücre proliferasyonu, oksidatif stres ve DNA hasarı birikimi gözlenmektedir. Bu süreç, epigenetik değişiklikler ve tümör

baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile birlikte karsinogenez basamaklarına ilerleyebilmektedir (12).

5. KARSİNOGENEZ BASAMAKLARI

Helicobacter pylori enfeksiyonu, gastrik adenokarsinom gelişiminde temel etiyolojik faktörlerden biri olup Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıf I karsinojen olarak tanımlanmıştır (21). Bu karsinojenik süreç ani bir transformasyon şeklinde değil, kronik inflamasyon zemininde ilerleyen ve histopatolojik olarak tanımlanabilen çok basamaklı bir model çerçevesinde gerçekleşmektedir. En sık kabul gören model, kronik aktif gastrit ile başlayıp atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv karsinom basamaklarına ilerleyen Correa kaskadı olarak tanımlanmaktadır (22).

Enfeksiyonun erken döneminde gelişen kronik aktif gastrit, mukozal yüzeyde nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Süregelen inflamasyon özellikle korpus mukozasında glandüler yapıların kaybına yol açarak atrofik gastrit tablosunu oluşturmaktadır. Pariyetal hücre kaybına bağlı olarak gastrik asit sekresyonu azalmakta ve hipoklorhidri gelişmektedir. Bu ortam, bakteriyel aşırı çoğalma, nitrozamin oluşumu ve epitel hücre proliferasyonunun artışı gibi karsinogenez lehine değişikliklere zemin hazırlamaktadır (23).

Atrofik gastriti takiben intestinal metaplazi gelişmektedir. Bu aşamada gastrik epitel intestinal fenotipe dönüşmekte, goblet hücreleri ve absorptif hücre özellikleri ortaya çıkmaktadır. İntestinal metaplazi, moleküler düzeyde geri dönüşü zor genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi açısından kritik bir dönemi temsil etmektedir. DNA metilasyon paternlerinde değişiklikler, tümör baskılayıcı genlerin susturulması ve hücre siklus regülasyonunda bozulmalar bu aşamada belirginleşmektedir (24).

H. pylori'nin CagA proteini, karsinogenez sürecinde merkezi bir rol oynamaktadır. CagA'nın epitel hücre içine translokasyonu sonrasında SHP-2 ve diğer sinyal yollarının aktivasyonu, hücresel proliferasyonu artırmakta, hücre adezyonunu bozmakta ve hücre polarite kaybına yol açmaktadır (14). Bu değişiklikler epitel hücrelerde displastik transformasyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca kronik inflamasyon ortamında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türleri DNA hasarını artırarak mutasyon birikimine katkıda bulunmaktadır.

Displazi aşamasında hücresel atipi, artmış mitotik aktivite ve mimari düzensizlik belirginleşmekte; süreç invaziv adenokarsinom gelişimine ilerleyebilmektedir. Konak genetik özellikleri de bu süreci modüle etmektedir. Özellikle IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokin gen polimorfizmlerinin daha yoğun inflamatuvar yanıt ve artmış kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Erken dönemde uygulanan eradikasyon tedavisinin gastrik kanser insidansını anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmektedir (25). Bununla birlikte ileri atrofi ve intestinal metaplazi gelişmiş olgularda risk tamamen ortadan kalkmamaktadır. Bu durum, belirli bir histopatolojik eşikten sonra biyolojik dönüşümlerin geri dönüşsüz hale gelebileceğini düşündürmektedir.

6. EPİDEMİYOLOJİ VE KÜRESEL YÜK

Helicobacter pylori enfeksiyonu, dünya genelinde en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biri olup küresel prevalansın yaklaşık %44–50 aralığında olduğu bildirilmektedir (26). Bununla birlikte enfeksiyon dağılımı belirgin bölgesel farklılık göstermekte; Güneydoğu Asya, Doğu Asya, Afrika ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde yüksek oranlar izlenirken, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha düşük prevalans bildirilmektedir. Bu heterojenitenin temel belirleyicileri arasında

sosyoekonomik düzey, hijyen koşulları, temiz suya erişim ve yaşam alanlarının kalabalıklığı yer almaktadır (27).

Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk çağında edinilmekte ve aile içi bulaş önemli rol oynamaktadır. Düşük gelirli ve kalabalık hane yapısına sahip toplumlarda erken yaşta kolonizasyon daha sık görülmektedir (27). Son yıllarda bazı gelişmiş ülkelerde prevalansta azalma eğilimi gözlenmekle birlikte, bu düşüş küresel ölçekte homojen değildir (26)

Helicobacter pylori'nin küresel önemi yalnızca yaygınlığı ile sınırlı değildir. Enfeksiyon, non-kardiya gastrik adenokarsinomların büyük bir kısmı ile ilişkilidir ve enfeksiyona atfedilen kanser yükü küresel ölçekte anlamlıdır (1). Gastrik kanser, dünya genelinde kanser mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonu, yalnızca bireysel düzeyde dispeptik semptomlar ve peptik ülser hastalığı açısından değil, toplum düzeyinde kanser yükü açısından da önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.

7. TANI YAKLAŞIMI

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısı, yalnızca bakterinin varlığını saptamayı değil; aynı zamanda klinik bağlamın, komplikasyon riskinin ve tedavi stratejisinin belirlenmesini amaçlamaktadır (7). Tanısal yaklaşım; hastanın yaşı, semptom özellikleri, alarm bulguları ve eşlik eden komorbiditeler dikkate alınarak planlanmalıdır (28).

Alarm semptomu bulunmayan genç hastalarda non-invaziv “test et ve tedavi et” stratejisi önerilmektedir. Bu yaklaşım özellikle orta ve yüksek prevalans bölgelerinde maliyet-etkin kabul edilmektedir (29). Buna karşılık kilo kaybı, anemi, gastrointestinal kanama, disfaji veya ileri yaş gibi risk

faktörlerinin varlığında üst gastrointestinal endoskopi önceliklidir (7).

Non-invaziv yöntemler arasında üre nefes testi, aktif enfeksiyonu yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptayan güvenilir bir yöntemdir (28). Ancak son iki hafta içinde proton pompa inhibitörü kullanımı veya son dört hafta içinde antibiyotik alınması yalancı negatif sonuçlara yol açabileceğinden test öncesi uygun ilaç kesme süresi sağlanmalıdır (7). Dışkı antijen testi de aktif enfeksiyonu göstermede yüksek doğruluk oranına sahiptir ve eradikasyon sonrası doğrulamada kullanılabilir (30). Serolojik testler ise aktif enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edememesi nedeniyle sınırlı klinik değere sahiptir (23).

Endoskopik yöntemler, özellikle riskli hastalarda ve komplikasyon şüphesinde önem taşımaktadır. Biyopsi örnekleri üzerinden hızlı üreaz testi, histoloji ve kültür uygulanabilmektedir (23). Histolojik inceleme, bakterinin varlığının yanı sıra inflamasyon ve prekanseröz değişikliklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (29). Kültür yöntemi antibiyotik duyarlılık testi açısından değerli olmakla birlikte, teknik zorluklar nedeniyle rutin kullanımda sınırlıdır (23). Bu nedenle moleküler yöntemler, özellikle klaritromisin direncine yol açan 23S rRNA mutasyonlarının saptanmasında giderek daha fazla önem kazanmaktadır (2).

Eradikasyon tedavisi sonrası başarının doğrulanması zorunlu kabul edilmektedir (7). Tedaviden en az dört hafta sonra ve PPI kesildikten sonra yapılacak üre nefes testi veya dışkı antijen testi doğrulama için önerilmektedir (29). Tanı süreci, direnç çağında rasyonel tedavi planlamasının temel basamaklarından biri olarak değerlendirilmektedir.

8. STANDART ERADİKASYON REJİMLERİ

Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinin gelişimi, modern enfeksiyon hastalıkları pratiğinde antibiyotik direncinin klinik karar mekanizmasını nasıl dönüştürdüğüne çarpıcı bir örneğini oluşturmaktadır. İlk yıllarda oldukça yüksek başarı oranları bildiren basit üçlü kombinasyonlar, zaman içerisinde artan direnç baskısı altında etkinliğini kaybetmiş; bu durum yalnızca tedavi protokollerinin değil, tedavi felsefesinin de değişmesine neden olmuştur. Günümüzde “standart rejim” kavramı, tarihsel olarak en sık kullanılan protokolü değil; belirli bir coğrafyada gerçek yaşam koşullarında en az %90 eradikasyon oranını sürdürülebilir biçimde sağlayabilen yaklaşımı ifade etmektedir (7).

Eradikasyon tedavisinde temel hedef yalnızca bakteriyel temizlenme değildir. Başarısız tedavi; tekrar eden antibiyotik maruziyeti, dirençli suşların seçilimi ve uzun dönem komplikasyon riskinin devamı anlamına gelmektedir. Bu nedenle ilk tedavi seçimi kritik öneme sahiptir. Özellikle makrolid ve florokinolon direncinin arttığı çağda, ampirik ve rastlantısal tedavi yaklaşımı yerini daha rasyonel, bölgesel direnç verilerine dayalı ve hasta öyküsünü dikkate alan stratejilere bırakmıştır (29).

9. KLARİTROMİSİN TEMELLİ ÜÇLÜ REJİMLER

Klaritromisin temelli üçlü tedavi, proton pompa inhibitörü ile birlikte klaritromisin ve amoksisilin (veya metronidazol) kombinasyonundan oluşmaktadır. 1990’lı yıllarda yapılan çalışmalarda bu rejimle %85–90’ın üzerinde eradikasyon oranları bildirilmiş ve uzun süre birinci basamak yaklaşım olarak kabul edilmiştir (30). Asit baskılanmasının antibiyotik stabilitesini artırması ve bakteri çoğalmasının azaltılması, bu başarının biyolojik temelini oluşturmaktadır.

Ancak makrolid antibiyotiklerin toplum genelinde yaygın kullanımı, *H. pylori* suşlarında klaritromisin direncinin giderek artmasına yol açmıştır. 23S rRNA genindeki nokta mutasyonları, makrolidlerin ribozomal bağlanmasını engelleyerek bakterinin tedaviye dirençli hale gelmesine neden olmaktadır (31). Güncel epidemiyolojik veriler, birçok bölgede klaritromisin direncinin %20'nin üzerine çıktığını göstermektedir (3). Bu oran, üçlü tedavinin başarı oranlarını kabul edilebilir eşiklerin altına düşürmektedir.

Bu nedenle güncel kılavuzlar, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde veya hastanın daha önce makrolid kullanmış olduğu durumlarda üçlü tedavinin ampirik olarak tercih edilmemesini önermektedir (29). Üçlü tedavi artık evrensel bir standart değil; belirli koşullar altında uygulanabilecek seçici bir strateji haline gelmiştir.

10. BİZMUT İÇEREN DÖRTLÜ REJİMLER

Bizmut içeren dörtlü tedavi, PPI, bizmut, tetrasiklin ve metronidazol kombinasyonuna dayanmaktadır. Bu rejimin yeniden ön plana çıkmasının temel nedeni, klaritromisin direncinden bağımsız olarak etkili olabilmesidir (7). Bizmut, hem doğrudan antibakteriyel etki göstermekte hem de mukozal yüzeyde koruyucu bir bariyer oluşturarak antibiyotiklerin etkinliğini artırmaktadır.

Metronidazol direncinin varlığı teorik olarak etkinliği azaltabilse de yüksek doz ve yeterli süre uygulandığında bu etkinin kısmen aşılabildiği bildirilmektedir (29). Bu durum, bizmutlu rejimlerin pratikte daha öngörülebilir sonuçlar vermesini sağlamaktadır. Güncel konsensüs raporları, klaritromisin direncinin bilinmediği veya yüksek olduğu bölgelerde bizmutlu dörtlü tedaviyi birinci basamak seçenek olarak önermektedir (7).

Ancak bu rejimin dezavantajı, yüksek hap yükü ve gastrointestinal yan etkiler nedeniyle hasta uyumunun zorlaşabilmesidir. Gerçek yaşam çalışmalarında tedavi başarısının önemli bir kısmının hasta uyumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bizmutlu rejim uygulanırken hasta eğitimi ve yan etki yönetimi klinik başarının ayrılmaz parçasıdır.

11. NON-BİZMUT DÖRTLÜ REJİMLER

Konkomitan tedavi, PPI ile birlikte üç antibiyotiğin eş zamanlı kullanımı esasına dayanır. Amaç, bakterinin tek bir antibiyotiğe direnç geliştirme olasılığını azaltmak ve eradikasyon başarısını artırmaktır (32). Bazı meta-analizlerde üçlü tedaviye kıyasla daha yüksek eradikasyon oranları bildirilmiştir. Ancak klaritromisin ve metronidazol direncinin birlikte bulunduğu durumlarda başarı belirgin biçimde düşmektedir (33).

Sekansiyel tedavi ise iki aşamalı bir yaklaşım benimser. İlk aşamada amoksisilin ile başlanarak bakteri yükünün azaltılması hedeflenir; ikinci aşamada klaritromisin ve metronidazol eklenerek eradikasyon sağlanmaya çalışılır. Bu strateji teorik olarak dirençli alt popülasyonların baskılanmasını amaçlasa da, etkinlik yine bölgesel direnç oranlarına bağlıdır (7). Bu rejimler bazı coğrafyalarda tatmin edici sonuçlar verse de direnç oranlarının heterojenliği nedeniyle evrensel standart haline gelmemiştir.

12. TEDAVİ SÜRESİ VE ASİT BASKILAMA OPTİMİZASYONU

Eradikasyon başarısını belirleyen faktörlerden biri tedavi süresidir. 7–10 günlük protokoller geçmişte yaygın kullanılmış olsa da güncel veriler 14 günlük uygulamanın daha yüksek eradikasyon oranları sağladığını göstermektedir (29). Özellikle

direnç baskısının arttığı çağda daha uzun süreli tedavi, başarısızlık riskini azaltmaktadır.

Asit baskılama gücü de antibiyotik etkinliği üzerinde belirleyicidir. Yeterli intragastrik pH sağlanamadığında antibiyotiklerin bakterisidal etkisi azalabilmektedir. Bu nedenle güçlü ve düzenli PPI kullanımı standart rejimlerin başarısında kritik rol oynamaktadır (34).

13. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Helicobacter pylori enfeksiyonunun yönetiminde antibiyotik direnci, eradikasyon başarısını belirleyen en önemli faktör haline gelmiştir. Artan direnç oranları, klasik ampirik tedavi yaklaşımlarının güvenilirliğini azaltmış ve bölgesel direnç paternlerinin tedavi karar sürecine entegre edilmesini zorunlu kılmıştır. Günümüzde eradikasyon oranlarındaki coğrafi farklılıkların temel belirleyicisi, ilgili bölgede dolaşan suşların antibiyotik duyarlılık profilidir (7).

14. KÜRESEL DİRENÇ EĞİLİMLERİ

Helicobacter pylori'de antibiyotik direnci küresel ölçekte heterojen bir dağılım göstermektedir. Klaritromisin direnci birçok ülkede kritik eşik değerin üzerine çıkmış ve bu durum üçlü tedavilerin etkinliğini belirgin biçimde azaltmıştır (3). Özellikle Güney Avrupa, Doğu Asya ve bazı Orta Doğu ülkelerinde direnç oranları yüksek seyretmektedir. Metronidazol direnci daha değişken bir dağılım göstermekte olup gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla daha yüksek oranlarda bildirilmektedir. Levofloksasin direnci ise son yıllarda belirgin artış göstermiş ve florokinolon temelli kurtarma rejimlerinin etkinliğini sınırlamıştır (2).

Bu direnç eğilimleri, toplumdaki genel antibiyotik kullanım alışkanlıkları ile yakından ilişkilidir. Makrolidlerin

solunum yolu enfeksiyonlarında yaygın kullanımı, klaritromisin direncinin artışında önemli rol oynamaktadır. Direnç oranlarındaki artış, ampirik tedavi yaklaşımlarının yeniden değerlendirilmesini gerekli kılmıştır.

15. MOLEKÜLER DİRENÇ MEKANİZMALARI

Helicobacter pylori'de antibiyotik direnci çoğunlukla kromozomal mutasyonlara bağlıdır. Klaritromisin direnci genellikle 23S rRNA genindeki nokta mutasyonları ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, makrolidlerin ribozomal bağlanma bölgesini değiştirerek antibiyotiğin translasyon inhibisyonunu engellemektedir (31).

Levofloksasin direnci ise DNA girazı kodlayan *gyrA* genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu değişiklikler, florokinolonların hedef enzime bağlanmasını azaltarak bakterinin tedaviye dirençli hale gelmesine neden olmaktadır (35). Metronidazol direnci daha kompleks mekanizmalar içermekte olup, ilacın aktif metabolitine dönüşümünde rol alan enzim sistemlerindeki değişikliklerle ilişkilidir. Amoksisilin direnci ise nadir görülmekte ve genellikle penisilin bağlayıcı proteinlerdeki yapısal değişikliklerle açıklanmaktadır (36). Bu moleküler değişiklikler, direnç gelişiminin geri dönüşsüz olmasına ve aynı antibiyotiğin tekrar kullanımında başarı oranının belirgin biçimde düşmesine neden olmaktadır.

16. ÖNCEKİ ANTİBİYOTİK MARUZİYETİ VE PRİMER-SEKONDER DİRENÇ

Direnç gelişimi primer (toplumda dolaşan dirençli suşlarla enfeksiyon) ve sekonder (önceki tedavi sonrası gelişen) olmak üzere iki temel kategori altında değerlendirilmektedir. Primer direnç, toplum düzeyindeki antibiyotik kullanım baskısını

yansıtırken; sekonder direnç, başarısız eradikasyon tedavilerinin doğrudan sonucudur. Özellikle makrolid maruziyeti bulunan hastalarda klaritromisin temelli tedavi başarısının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (37). Benzer biçimde florokinolon öyküsü, levofloksasin içeren kombinasyonların etkinliğini düşürmektedir. Bu nedenle ayrıntılı antibiyotik öyküsü alınması, direnç temelli tedavi planlamasının temel basamağını oluşturmaktadır.

17. DİRENCİN KLİNİK YÖNETİM ÜZERİNDEKİ YANSIMALARI

Antibiyotik direncinin artışı, *H. pylori* tedavisini klasik ampirik yaklaşımın ötesine taşımıştır. Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde üçlü tedavinin terk edilmesi ve bismut içeren dördümlü rejimlerin tercih edilmesi bu dönüşümün en belirgin örneğidir (7). Direnç oranlarının bilinmediği bölgelerde daha geniş spektrumlu kombinasyonların tercih edilmesi, eradikasyon başarısını artırma amacı taşımaktadır.

Son yıllarda moleküler tanı yöntemleri ile direnç mutasyonlarının hızlı biçimde saptanabilmesi, hedefe yönelik tedavi planlamasına olanak sağlamaktadır (38). Direnç temelli yaklaşım yalnızca bireysel başarıyı artırmakla kalmamakta; aynı zamanda gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak antimikrobiyal stewardship ilkelerine katkıda bulunmaktadır.

18. DİRENÇ ÇAĞINDA GÜNCEL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Helicobacter pylori enfeksiyonunun yönetimi, artan antibiyotik direnci nedeniyle klasik ampirik yaklaşımdan uzaklaşarak daha rasyonel ve bireyselleştirilmiş bir çerçeveye evrilmiştir. Geçmişte belirli kombinasyonların geniş popülasyonlarda benzer başarı oranları sağlaması, standart

protokollerin uzun süre sorgulanmadan uygulanmasına yol açmıştır. Ancak klaritromisin ve florokinolon direncindeki küresel artış, bu yaklaşımın sürdürülebilir olmadığını göstermiştir. Günümüzde eradikasyon tedavisi planlanırken yalnızca rejim adı değil; bölgesel direnç paternleri, hastanın antibiyotik maruziyet öyküsü, farmakodinamik parametreler ve hasta uyumu birlikte değerlendirilmektedir (7).

Direnç çağında temel hedef, ilk tedavide yüksek eradikasyon oranına ulaşarak tekrar eden antibiyotik maruziyetini ve sekonder direnç gelişimini önlemektir. Bu nedenle tedavi stratejileri artık yalnızca enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına değil, aynı zamanda direnç baskısının azaltılmasına da odaklanmaktadır. Bu yaklaşım, antimikrobiyal stewardship ilkelerinin H. pylori tedavisine entegrasyonu anlamına gelmektedir.

19. DİRENÇ TEMELLİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

Direnç temelli yaklaşım, eradikasyon tedavisinin mümkün olduğunda duyarlılık verilerine dayanarak planlanmasını ifade etmektedir. Kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri teorik olarak ideal yöntem olmakla birlikte, H. pylori'nin zor üreyen bir mikroorganizma olması ve özel laboratuvar koşulları gerektirmesi nedeniyle pratikte sınırlı merkezde uygulanabilmektedir (2). Bu durum, moleküler yöntemlerin klinik pratiğe entegrasyonunu hızlandırmıştır.

Özellikle 23S rRNA genindeki mutasyonların saptanması, klaritromisin direncinin hızlı biçimde belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Endoskopik biyopsi örneklerinden veya bazı durumlarda dışkı temelli moleküler analizlerden elde edilen veriler, ampirik tedavi yerine hedefe yönelik kombinasyonların seçilmesini mümkün kılmaktadır (38). Bu yaklaşımın avantajı, gereksiz makrolid kullanımını azaltarak hem bireysel başarı

oranını artırması hem de toplum düzeyinde direnç baskısını azaltmasıdır. Bununla birlikte maliyet, teknik altyapı gereksinimi ve erişim kısıtlılığı, direnç temelli tedavinin yaygın kullanımını henüz sınırlamaktadır (7).

Direnç temelli yaklaşımın en önemli katkılarından biri, “deneme–yanılma” modelinden uzaklaşılmasıdır. Özellikle birden fazla tedavi başarısızlığı bulunan hastalarda, rastgele antibiyotik kombinasyonları yerine hedefli seçim yapılması klinik açıdan daha rasyoneldir.

20. ANTİMİKROBİYAL STEWARDSHIP VE RASYONEL KULLANIM

Helicobacter pylori tedavisi, antimikrobiyal stewardship ilkelerinin somut biçimde uygulanabileceği alanlardan biridir. Başarısız eradikasyon girişimleri yalnızca hastanın tedavi yükünü artırmakla kalmamakta; aynı zamanda dirençli suşların seçimini kolaylaştırmaktadır (6). Bu nedenle tedavi planlamasında ilk basamakta yüksek başarı sağlanması temel önceliklidir.

Stewardship yaklaşımı, üç temel unsuru içermektedir: uygun rejim seçimi, uygun süre ve doz uygulaması, eradikasyonun doğrulanması. Tedavi süresinin yetersiz tutulması veya asit baskılamanın optimize edilmemesi, suboptimal antibiyotik konsantrasyonlarına ve direnç seçilimine zemin hazırlayabilmektedir. Benzer şekilde eradikasyonun doğrulanmaması, başarısızlığın fark edilmemesine ve direnç döngüsünün sürmesine neden olmaktadır (7). Bu bağlamda *H. pylori* tedavisi, yalnızca gastroenteroloji pratiğinin değil; aynı zamanda genel antibiyotik kullanım politikalarının da bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Direnç çağında rasyonel tedavi, bireysel başarı kadar toplum sağlığını da gözetmelidir.

21. KURTARMA (SALVAGE) TEDAVİLERİ

Bir veya daha fazla başarısızlık sonrası uygulanacak tedaviler, sistematik biçimde planlanmalıdır. Temel prensip, daha önce kullanılan antibiyotik sınıflarının tekrar edilmemesidir. Özellikle makrolid veya florokinolon içeren rejimlerle başarısızlık öyküsü bulunan hastalarda aynı sınıfın yeniden kullanılması eradikasyon oranını anlamlı biçimde düşürmektedir (7).

Rifabutin bazlı kombinasyonlar, çoklu başarısızlık sonrasında seçenekler arasında yer almaktadır. Rifabutin, bakteriyel RNA polimerazı inhibe ederek etki göstermekte ve makrolid ya da florokinolonlarla çapraz direnç göstermemektedir. Klinik çalışmalarda belirli hasta gruplarında tatmin edici eradikasyon oranları bildirilmiş olmakla birlikte, kemik iliği supresyonu gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle dikkatli hasta seçimi gerekmektedir (5).

Levofloksasin temelli kurtarma rejimleri bir dönem yaygın kullanılmıştır; ancak artan florokinolon direnci bu yaklaşımın etkinliğini birçok bölgede sınırlamıştır (2). Bu nedenle kurtarma tedavisinde antibiyotik seçimi, mümkün olduğunca direnç verilerine dayandırılmalıdır.

22. OPTİMİZE EDİLMİŞ VE GÜÇLENDİRİLMİŞ REJİMLER

Direnç çağında tedavi başarısını artırmak amacıyla doz ve farmakodinamik optimizasyon stratejileri geliştirilmiştir. Yüksek doz amoksisilin içeren dual tedaviler, amoksisilin direncinin düşük prevalansından yararlanmayı hedeflemektedir. Bu yaklaşımda güçlü asit baskılama sağlanarak antibiyotiğin zaman-bağımlı etkisi maksimize edilmektedir (39).

Benzer şekilde asit baskılamanın güçlendirilmesi, antibiyotiklerin bakterisidal etkinliğini artırmaktadır. Yetersiz pH kontrolü, özellikle makrolid ve beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini azaltabilmektedir (34). Bu nedenle direnç çağında yalnızca antibiyotik seçimi değil; farmakolojik ortamın optimize edilmesi de stratejinin bir parçasıdır. Optimize edilmiş rejimler, özellikle direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde tedavi başarısını artırmayı amaçlamakta; ancak yine bölgesel veriler ve hasta özellikleri dikkate alınarak uygulanmalıdır (39).

23. YENİ TEDAVİ ALTERNATİFLERİ

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisinde son yıllarda ortaya çıkan yenilikler, yalnızca antibiyotik kombinasyonlarının çeşitlenmesiyle sınırlı değildir; aynı zamanda asit baskılama stratejilerinin güçlendirilmesi, alternatif antibiyotiklerin yeniden konumlandırılması ve mikrobiyal ekosistemi hedefleyen yaklaşımların geliştirilmesi gibi çok yönlü bir dönüşümü içermektedir. Artan antibiyotik direnci, klasik rejimlerin optimize edilmesini zorunlu kılarken, yeni moleküler ve farmakolojik araçların klinik pratiğe entegrasyonu gündeme gelmiştir. Bu bölümde ele alınan yaklaşımlar, mevcut rejimlerin alternatifi olmanın ötesinde, direnç çağında tedavi paradigmasının yeniden şekillenmesine katkı sağlayan stratejiler olarak değerlendirilmektedir (7).

24. VONOPRAZAN VE POTASYUM KOMPETİTİF ASİT BLOKERLERİ (P-CAB)

Proton pompa inhibitörleri uzun yıllardır eradikasyon rejimlerinin temelini oluşturmakla birlikte, farmakokinetik ve farmakodinamik sınırlılıkları mevcuttur. Özellikle CYP2C19 polimorfizmleri, PPI metabolizmasında bireyler arası farklılıklara

yol açarak intragastrik pH kontrolünde değişkenliğe neden olabilmektedir. Bu durum, antibiyotik etkinliğini dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Vonoprazan, potasyum kompetitif asit blokeri sınıfında yer almakta ve proton pompasını geri dönüşümlü ancak güçlü biçimde inhibe etmektedir. Asidik ortamda aktivasyon gerektirmemesi ve hızlı etki başlangıcı sağlaması, PPI'lara kıyasla daha stabil ve öngörülebilir bir asit baskılama profili sunmaktadır (40).

Klinik çalışmalarda vonoprazan temelli üçlü ve dördü kombineasyonların, özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu popülasyonlarda, geleneksel PPI temelli rejimlere göre daha yüksek eradikasyon oranları sağlayabildiği bildirilmiştir (41). Güçlü intragastrik pH kontrolü, amoksisilin ve klaritromisin gibi antibiyotiklerin stabilitesini artırmakta ve bakterinin çoğalma fazını hedeflemeyi kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte vonoprazan temelli rejimlerin uzun dönem güvenlik profili ve farklı coğrafi direnç paternleriyle etkileşimi halen araştırma konusudur. Özellikle direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde P-CAB temelli yaklaşımların konumunun daha netleşmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (34).

25. RİFABUTİN BAZLI TEDAVİLER

Rifabutin, bakteriyel RNA polimerazı inhibe ederek etki gösteren bir rifamisin türevidir ve özellikle çoklu tedavi başarısızlığı sonrası seçenek olarak gündeme gelmiştir. Makrolid ve florokinolon direncinin yaygınlaştığı hastalarda alternatif bir mekanizma üzerinden etki göstermesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Rifabutin bazlı üçlü kombinasyonların refrakter enfeksiyonlarda kabul edilebilir eradikasyon oranları sağladığı bildirilmiştir (6).

Bununla birlikte rifabutin kullanımı sınırsız değildir. Kemik iliği supresyonu ve nadiren nötropeni gibi yan etkiler

dikkatle izlenmelidir. Ayrıca rifamisin sınıfının tüberküloz tedavisindeki önemi göz önünde bulundurulduğunda, geniş çaplı kullanımı direnç gelişimi açısından dikkatli planlanmalıdır. Bu nedenle rifabutin genellikle üçüncü basamak veya çoklu başarısızlık sonrası stratejiler kapsamında değerlendirilmektedir. Klinik karar sürecinde yarar-risk dengesi titizlikle gözetilmelidir (41).

26. YÜKSEK DOZ DUAL TERAPİ

Yüksek doz amoksisilin ve güçlü asit baskılama kombinasyonuna dayanan dual terapi, direnç çağında yeniden ilgi görmüştür. Amoksisilin direncinin görece düşük olması, bu yaklaşımın temel avantajını oluşturmaktadır. Amoksisilin zaman-bağımlı bakterisidal etki gösterdiğinden, yeterli intragastrik pH sağlandığında etkinliği belirgin şekilde artmaktadır (39). Bu nedenle yüksek doz uygulama ve stabil asit baskılama birlikte planlanmaktadır.

Dual terapi, antibiyotik sayısını azaltarak yan etki profilini sınırlamayı ve hasta uyumunu artırmayı hedeflemektedir. Ancak bu yaklaşımın etkinliği, farmakodinamik optimizasyonun sağlanmasına bağlıdır. Yetersiz pH kontrolü veya düzensiz ilaç kullanımı başarı oranını azaltabilmektedir. Bu nedenle dual terapi, belirli hasta gruplarında ve uygun klinik koşullarda değerlendirilmelidir (42).

27. PROBİYOTİK DESTEK VE MİKROBİYOTA MODÜLASYONU

Eradikasyon tedavisi sırasında görülen gastrointestinal yan etkiler, hasta uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Probiyotiklerin tedaviye eklenmesi hem yan etkileri azaltma hem de eradikasyon oranlarını artırma amacıyla araştırılmıştır. Bazı

meta-analizlerde belirli probiyotik suşlarının tedaviye bağlı diyare ve abdominal semptomları azalttığı bildirilmiştir (43).

Probiyotiklerin doğrudan bakterisidal etkiden ziyade mukozal bariyer fonksiyonunu güçlendirme, inflamasyonu modüle etme ve mikrobiyota dengesini koruma yoluyla katkı sağladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte probiyotiklerin tek başına eradikasyon sağlamadığı ve yalnızca destekleyici tedavi olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca kullanılan suşun, dozun ve tedavi süresinin klinik sonuçları etkileyebileceği unutulmamalıdır (44).

28. YENİ MOLEKÜLER HEDEFLER VE GELECEĞE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Helicobacter pylori'ye özgül metabolik yolların ve virülans faktörlerinin hedeflenmesi, gelecekteki tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır. Üreaz enzimi, bakterinin asidik ortamda hayatta kalmasını sağlayan temel faktörlerden biridir; bu nedenle üreaz inhibitörleri deneysel düzeyde araştırılmaktadır. Benzer şekilde adezyon moleküllerini hedefleyen ajanlar, bakterinin mukozal yüzeye tutunmasını engellemeyi amaçlamaktadır (43).

Aşı geliştirme çalışmaları da uzun yıllardır devam etmektedir. *H. pylori*'nin yüksek prevalansı ve erken yaşta edinilmesi göz önüne alındığında, profilaktik stratejiler enfeksiyon yükünü azaltmada önemli rol oynayabilir. Ancak şu ana kadar klinik kullanıma girmiş etkin bir aşı bulunmamaktadır. Yeni tedavi alternatifleri, klasik antibiyotik kombinasyonlarının yerini tamamen almak yerine, direnç çağında daha esnek ve kişiselleştirilmiş tedavi modellerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktadır (45). Bu yaklaşımlar, eradikasyon başarısını artırmayı ve antibiyotik baskısını azaltmayı hedefleyen bütüncül stratejiler olarak değerlendirilmektedir.

29. ÖZEL HASTA GRUPLARI

Helicobacter pylori enfeksiyonunun eradikasyonunda standart tedavi algoritmaları çoğu hasta için uygulanabilir olmakla birlikte, belirli klinik alt gruplarda bireyselleştirilmiş yaklaşım gerekmektedir (7) Diyabetes mellitus, ileri yaş ve önceki tedavi başarısızlığı öyküsü, eradikasyon başarısını ve tedavi güvenliğini etkileyebilecek önemli klinik değişkenlerdir. Bu hasta gruplarında yalnızca antibiyotik seçimi değil; farmakokinetik değişiklikler, komorbid durumlar ve direnç olasılığı birlikte değerlendirilmelidir (3).

30. DİYABETİK HASTALARDA H. PYLORİ YÖNETİMİ

Diyabetes mellitus ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Meta-analizler, diyabetik bireylerde *H. pylori* prevalansının artmış olabileceğini ve eradikasyon başarısının normoglisemik popülasyona kıyasla daha düşük seyredebileceğini bildirmektedir (46). Hiperglisemiye bağlı nötrofil disfonksiyonu, hücresel immün yanıtın zayıflaması ve mukozal mikrosirkülasyondaki bozulma, tedavi başarısını etkileyebilecek mekanizmalar arasında yer almaktadır (47).

Bazı çalışmalarda glisemik kontrol düzeyinin eradikasyon oranları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (48); (3); (7). Özellikle HbA1c düzeyi yüksek olan hastalarda tedavi başarısının azaldığı bildirilmiştir. Bunun yanında diyabetik gastroparezi, oral ilaçların gastrik boşalma süresini değiştirerek antibiyotiklerin mukozal konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir. Diyabetik hastalarda polifarmasi yaygın olduğundan ilaç etkileşimleri ve yan etki riski dikkatle değerlendirilmelidir. Bu popülasyonda eradikasyon sonrası doğrulama testi özellikle önemlidir (7).

31. YAŞLI HASTALARDA ERADİKASYON STRATEJİLERİ

Yaşlanma ile birlikte gastrik mukozada atrofi, asit sekresyonunda azalma ve intestinal mikrobiyotada değişiklikler meydana gelmektedir. Bu fizyolojik değişiklikler H. pylori'nin kolonizasyon dinamiklerini ve tedavi yanıtını etkileyebilmektedir (49). Yaşlı popülasyonda komorbidite yükü ve çoklu ilaç kullanımı daha sık olduğundan, tedavi planlamasında yan etki profili ön planda değerlendirilmelidir (7).

Makrolid ve florokinolon antibiyotiklerin kardiyak iletim üzerine potansiyel etkileri, özellikle QT uzaması riski bulunan yaşlı hastalarda önem taşımaktadır (50). Bununla birlikte literatürde, uygun rejim seçimi ve dikkatli izlemle eradikasyon oranlarının ileri yaşta anlamlı şekilde düşmediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7). Bu nedenle ileri yaş tek başına tedaviden kaçınma gerekçesi değildir; ancak doz ayarlamaları ve advers olay izlemi titizlikle yapılmalıdır.

32. ÖNCEKİ BAŞARISIZ TEDAVİ ÖYKÜSÜ OLAN HASTALAR

Bir veya daha fazla eradikasyon başarısızlığı bulunan hastalar, sekonder antibiyotik direnci gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır. Klaritromisin ve florokinolon direncinin özellikle başarısız tedavi sonrasında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (2). Bu nedenle aynı antibiyotik sınıfının tekrar kullanılması önerilmemektedir.

Güncel kılavuzlar, birden fazla başarısızlık durumunda kültür ve antibiyotik duyarlılık testine dayalı yaklaşımı ideal yöntem olarak tanımlamaktadır (7). Moleküler direnç testleri de özellikle klaritromisin direncinin saptanmasında yararlı olabilmektedir (38). Refrakter olgularda rifabutin bazlı

kombinasyonların kabul edilebilir eradikasyon oranları sağlayabildiği bildirilmiştir (6). Bununla birlikte tedavi planlanırken hasta uyumu, tedavi süresi ve önceki ilaç kullanımı ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır. Eradikasyonun doğrulanması bu hasta grubunda zorunlu bir basamaktır.

33. SONUÇ

Helicobacter pylori enfeksiyonunun yönetimi, son yıllarda artan antibiyotik direnci nedeniyle önemli bir paradigma değişimi yaşamıştır. Geçmişte standart üçlü tedavi rejimleri geniş hasta gruplarında yüksek eradikasyon oranları sağlayabilmekteyken, günümüzde bölgesel direnç paternleri ve bireysel antibiyotik maruziyeti tedavi başarısını belirleyen temel değişkenler haline gelmiştir. Bu durum, eradikasyon stratejilerinin sabit protokoller üzerinden değil; klinik bağlam, direnç verileri ve hasta özellikleri doğrultusunda planlanmasını zorunlu kılmaktadır.

Gelecekte *H. pylori* tedavisinin daha kişiselleştirilmiş bir yapıya evrilmesi beklenmektedir. Moleküler direnç testlerinin yaygınlaşması, ampirik yaklaşımın yerini hedefe yönelik tedavi planlamasına bırakabilir. Bununla birlikte güçlü ve stabil asit baskılama sağlayan ajanların kullanımı, antibiyotiklerin farmakodinamik etkinliğini artırarak tedavi başarısına katkı sağlayacaktır. Farmakolojik optimizasyon, direnç oranlarının yüksek olduğu bölgelerde dahi kabul edilebilir eradikasyon oranlarına ulaşılmasında belirleyici olabilir.

Antibiyotik dışı hedeflere yönelen araştırmalar ve aşı geliştirme çalışmaları, uzun vadede enfeksiyon yükünü azaltabilecek potansiyele sahiptir. Ancak bu yaklaşımların klinik pratiğe entegrasyonu için daha kapsamlı veriye ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle küresel prevalansın yüksekliği ve

enfeksiyonun erken yaşta edinilmesi, koruyucu stratejilerin önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun yönetimi, direnç çağındaok boyutlu bir değerlendirme gerektirmektedir. Başarılı eradikasyon, yalnızca uygun antibiyotik kombinasyonunun seçilmesine değil; aynı zamanda farmakolojik optimizasyonun sağlanmasına, hasta uyumunun artırılmasına ve tedavi sonrası doğrulamanın yapılmasına bağlıdır. Gelecekte daha rasyonel, bireyselleştirilmiş ve sürdürülebilir tedavi modellerinin geliştirilmesi, bu enfeksiyonun kontrolünde temel belirleyici olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. de Martel, C, ve diğerleri. 2, 2020, Lancet Global Health, Cilt 8, s. e180–e190, doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
2. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. Megraud, F, Bruyndonckx, R ve Coenen, S. 10, 2021, Gut, Cilt 70, s. 1815–1822. doi:10.1136/gutjnl-2021-324032.
3. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. Savoldi, A, ve diğerleri. 5, 2018, Gastroenterology, Cilt 155, s. 1372–1382, doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007.
4. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection: a network meta-analysis. Rokkas, T, Gisbert, J P ve Malfertheiner, P. 2, 2021, Gastroenterology, Cilt 161, s. 495–507.e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.04.012.
5. The effect of antibiotic resistance on Helicobacter pylori eradication efficacy: a systematic review and meta-analysis. Zou, Y, ve diğerleri. 6, 2020, Helicobacter, Cilt 25, s. e12714. doi:10.1111/hel.12714.
6. Transitioning of Helicobacter pylori therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. Graham, D Y. 10, 2020, Antibiotics (Basel), Cilt 9, s. 671. doi:10.3390/antibiotics9100671.
7. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Malfertheiner, P, Megraud, F ve Rokkas, T. 71, 2022, Gut, s. 1724–1762.

8. From antibiotic resistance to antibiotic renaissance: a new era in *Helicobacter pylori* treatment. Godavarthy, P K ve Puli, C. 3, 2023, *Cureus*, Cilt 15, s. e36041. doi:10.7759/cureus.36041.
9. *Helicobacter pylori* infection. Suerbaum, S ve Michetti, P. 347, 2002, *New England Journal of Medicine*, s. 175–1186.
10. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Mobley, H L. 1, 1996, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Cilt 10, s. 57–64.
11. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. Takahashi-Kanemitsu, A, Knight, C T ve Hatakeyama, M. 1, 2020, *Cellular & Molecular Immunology*, Cilt 17, s. 50–63.
12. Cover TL. An overview of *Helicobacter pylori* VacA toxin biology. Foegeding, N J, ve diğerleri. 6, 2016, *Toxins*, Cilt 8, s. 173.
13. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. Amieva, M R ve El-Omar, E M. 1, 2008 *Gastroenterology*, Cilt 134, s. 306–323.
14. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. Hatakeyama, M. 3, 2014, *Cell Host & Microbe*, Cilt 15, s. 306–316. doi:10.1016/j.chom.2014.02.008.
15. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. Yamaoka, Y. 11, 2010, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Cilt 7, s. 629–641. doi:10.1038/nrgastro.2010.154.
16. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Kawai, T ve Akira, S. 5, 2010, *Nature Immunology*, Cilt 11, s. 373–384.

17. *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate disease outcome. Shi, Y, Liu, X F ve Zhuang, Y. 3, 2010, Gut, Cilt 59, s. 334–342.
18. *Helicobacter pylori*-specific CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells suppress memory T-cell responses to H. pylori. Lundgren, A, ve diğeri. 4, 2003, Infection and Immunity, Cilt 71, s. 1755–1762.
19. *Helicobacter pylori*-secreted factors inhibit dendritic cell IL-12 secretion: a mechanism of immune evasion. Kao, J Y, Rathinavelu, S ve Eaton, K A. 4, 2006, Gastroenterology, Cilt 131, s. 1139–1148.
20. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. El-Omar, E M, Carrington, M ve Chow, W H. 404, 2000, Nature, s. 398–402.
21. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group. basım yeri bilinmiyor : IARC Monograph, 1994.
22. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Correa, P. 52, 1992, Cancer Res., s. 6735–6740.
23. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Kusters, J G, van Vliet, A H ve Kuipers, E J. 19, 2006, Clin Microbiol Rev, s. 449–490.
24. Focus on gastric cancer. Ushijima, T ve Sasako, M. 5, 2004, Cancer Cell, s. 121-125.
25. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Lee, Y C, ve diğeri. 5, 2016, Gastroenterology, Cilt 150, s. 1113-1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.

26. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. Hooi, J. K Y, ve diğerleri. 2, 2017, *Gastroenterology*, Cilt 153, s. 420–429.
27. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Eusebi, L H, Zagari, R M ve Bazzoli, F. 1, 2014, *Helicobacter*, Cilt 19, s. 1–5.
28. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. Plummer, M, ve diğerleri. 2, 2015, *Int J Cancer*, Cilt 136, s. 487-490. doi: 10.1002/ijc.28999.
29. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Chey, W D, Howden, C W ve Moss, S F. 119, 2024, *Am J Gastroenterol*, s. 1730–1753.
30. 3C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gisbert, J P ve Pajares, J M. 20, 2004, *Aliment Pharmacol Ther.*, s. 1001–1017.
31. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: mechanism and stability in strains from clarithromycin-treated patients. Hultén, K, ve diğerleri. 11, 1997, *Antimicrob Agents Chemother*, Cilt 41, s. 2550-2553. doi: 10.1128/AAC.41.11.2550.
32. Taiwan Gastrointestinal Disease *Helicobacter* Consortium. Systematic Review with Meta-Analysis: Concomitant Therapy vs. Triple Therapy for the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Chen, M J, ve diğerleri. 10, 2018, *Am J Gastroenterol*, Cilt 113, s. 1444-1457. doi: 10.1038/s41395-018-0217-2.
33. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Federico, A, ve diğerleri. 1, 2013, *Gastroenterology*, Cilt 145, s. 121-128.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.050.

34. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. Sachs , G, Scott, D R ve Wen, Y. 6, 2011, Curr Gastroenterol Rep., Cilt 13, s. 540-546. doi: 10.1007/s11894-011-0226-4.
35. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. Nishizawa, T ve Suzuki, H. 1, 2014, Front Mol Biosci., Cilt 24, s. 19. doi: 10.3389/fmolb.2014.00019.
36. Amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. Gerrits, M M. 50, 2006, Antimicrob Agents Chemother, s. 438–446.
37. Impact of Previous Exposure to Macrolide Antibiotics on *Helicobacter pylori* Infection Treatment Outcomes. Boltin, D, ve diğerleri. 6, 2019, Am J Gastroenterol, Cilt 114, s. 900-906. doi: 10.14309/ajg.0000000000000223.
38. Molecular detection of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in stool vs biopsy samples. Brennan, D E, ve diğerleri. 41, 2016, World J Gastroenterol, Cilt 22, s. 9214-9221. doi: 10.3748/wjg.v22.i41.9214.
39. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. Suzuki, S, ve diğerleri. 1, 2022, Digestion, Cilt 103, s. 62-68. doi: 10.1159/000519413.
40. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. Sakurai, Y, ve diğerleri. 6, 2015, Aliment Pharmacol Ther., Cilt 42, s. 719-730. doi: 10.1111/apt.13325.
41. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Murakami, K, ve diğerleri. 9, 2016, Gut, Cilt 65, s. 1439-1446. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311304.
42. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. Yang, J C,

- ve diğerleri. 5, 2015, Clin Gastroenterol Hepatol., Cilt 13, s. 895-905.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
43. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. Szajewska, H, Horvath, A ve Kołodziej, M. 12, 2015, Aliment Pharmacol Ther. , Cilt 41, s. 1237-1245. doi: 10.1111/apt.13214.
44. Role of Probiotics in Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection. Kamiya, S, Yonezawa, H ve Osaki, T. 1149, 2019, Adv Exp Med Biol. , s. 243-255. doi: 10.1007/5584_2019_369.
45. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. Dang, Y, ve diğerleri. 11, 2014, PLoS One, Cilt 9, s. e111030. doi: 10.1371/journal.pone.0111030.
46. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. Horikawa, C, ve diğerleri. 1, 2014, Diabetes Res Clin Pract. , Cilt 106, s. 81-87. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.009.
47. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis. Zhou, X, ve diğerleri. 12, 2013, Int J Infect Dis., Cilt 17, s. e114–e119.
48. Association between glycemic control and Helicobacter pylori eradication. Chen, Y ve Blaser, M J. 10, 2012, Clin Gastroenterol Hepatol., s. 100–105.
49. Effects of aging on gastric physiology and Helicobacter pylori infection. Sonnenberg, A. 138, 2010, Gastroenterology, s. 136–145.

50. Antimicrobial-associated QT interval prolongation. Owens, R C ve Nolin, T D. 12, 2006, Clin Infect Dis., Cilt 43, s. 1603–1611.

ORTOPEDİK PROTEZ ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİK TANISI

Melahat GÜRBÜZ¹

1. GİRİŞ

Protez eklem enfeksiyonu (PEE), total kalça ve diz artroplastisi gibi ortopedik implant cerrahilerinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. PEE, implant yüzeyinde ve çevresindeki dokularda mikroorganizmaların kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile karakterizedir. Bu durum, hastalar için önemli morbidite, fonksiyonel kayıp, uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekliliği ve sıklıkla revizyon cerrahisi ihtiyacı doğurur (Corvec, Portillo, Pasticci, Borens, & Trampuz, 2012; Esteban et al., 2014). Güncel literatür, PEE insidansının primer artroplastilerde %0,5-2 arasında değiştiğini göstermektedir. Revizyon cerrahilerinde ise bu oran %5-10'a kadar çıkabilmektedir. Yaşlanan nüfus ve artroplasti sayısındaki artışla birlikte, PEE vakalarının mutlak sayısının gelecek yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir (Berbari, Marculescu, Sia, & Lahr, 2010).

Epidemiyolojik çalışmalar, PEE'nin sağlık sisteminde önemli bir ekonomik yük oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Tek bir PEE vakasının tedavi maliyeti, komplikasyonsuz primer artroplastinin maliyetinin 3-5 katına ulaşabilmektedir (Parvizi & Gehrke, 2014). Bu nedenle, erken ve doğru tanı, hem hasta

¹ Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-6290-1216

sonuçlarını iyileştirmek hem de sağlık harcamalarını azaltmak açısından kritik öneme sahiptir.

PEE gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, obezite, romatoid artrit, immünsüpresyon, önceki eklem cerrahisi, uzamış cerrahi süresi ve yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu bulunmaktadır (Berbari et al., 2010; Corvec et al., 2012). Bu risk faktörlerinin farkında olunması, yüksek riskli hastalarda daha dikkatli tanısal yaklaşımların uygulanmasını sağlar.

PEE, enfeksiyonun başlangıç zamanına ve bulaş yoluna göre sınıflandırılır (Berbari et al., 2010; Corvec et al., 2012). Erken enfeksiyonlar cerrahi sonrası ilk 3 ay içinde ortaya çıkar ve genellikle perioperatif kontaminasyondan kaynaklanır. Geç kronik enfeksiyonlarda sıklıkla virülansı düşük mikroorganizmalar etkindir ve 3 aydan sonra gelişir. Akut hematojen enfeksiyonlar ise uzun süre asemptomatik olan bir protezde bakteriyemi sonucu gelişir. Tanıda ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde bu sınıflandırma yol gösterici rol oynar.

2. PATOGENEZ VE BİYOFİLM OLUŞUMU

PEE patogenezi, mikroorganizmaların implant yüzeyine tutunması, kolonizasyonu ve biyofilm formasyonu ile karakterizedir. Biyofilm, mikroorganizmaların kendileri tarafından üretilen ekstraselüler polimerik maddeler (EPS) içinde gömülü olduğu yapılandırılmış mikrobiyal topluluklardır (Costerton, Stewart, & Greenberg, 1999; Trampuz et al., 2003). Bu sayede mikroorganizmalar hem konak immün sisteminden hem de antimikrobiyal ajanların etkisinden korunur ve enfeksiyonun kronikleşmesine zemin hazırlanır.

Biyofilm oluşumu birkaç aşamada gerçekleşir. İlk aşamada, bakteriler bakteriyel yüzey proteinleri ve konak proteinlerinin (fibrinojen, fibronektin, kollajen) implant yüzeyine adsorbsiyonu ile reversibl olarak tutunur (Costerton et al., 1999; Trampuz et al., 2003). *Staphylococcus aureus*'ta fibronektin bağlayıcı proteinler (FnBPs) ve koagülaz, *S. epidermidis*'te ise polisakkarit interselüler adezin (PIA) ve biyofilm ile ilişkili protein (Bap) önemli rol oynar (Costerton et al., 2011).

İkinci aşamada, irreversibl olarak tutunan bakteriler EPS üretmeye başlar, biyofilm matriksini oluşturur ve çoğalarak mikrokoloniler meydana getirir. Üçüncü ve son aşamada, olgun biyofilm yapısı gelişir. Bu yapıda bakteriler, metabolik olarak heterojen durumdadır; bazı bakteriler aktif olarak çoğalırken, diğerleri metabolik olarak inaktif “persister” hücreleri oluşturur (Costerton et al., 1999; Trampuz et al., 2003). Persister hücreler, antibiyotiklere karşı son derece dirençlidir ve tedavi sonrası rekürrens enfeksiyonların ana nedenidir.

Biyofilm içindeki bakteriler, planktonik bakterilere kıyasla 100-1000 kat daha yüksek antibiyotik direnci gösterir (Costerton et al., 2011; Trampuz et al., 2003). Bu direnç, EPS matriksinin antibiyotiklerin penetrasyonunu engellemesi, bakterilerin yavaş büyüme hızı, persister hücrelerin varlığı ve biyofilm içinde genetik materyal transferinin kolaylaşması gibi çeşitli mekanizmalardan kaynaklanır. Bu özellikler, PEE'nin tedavisini zorlaştırır ve genellikle implantın çıkarılmasını gerektirir.

Biyofilm oluşumu, tanı açısından da önemli zorluklar yaratır. Biyofilm içindeki bakteriler, konvansiyonel kültür yöntemlerinde az koloni sayısında ürer veya hiç üremeyebilir. Bu durum, kültür-negatif PEE vakalarının ortaya çıkmasına yol açar (Goh, Parvizi, & Urish, 2022). Bu nedenle, biyofilm

yapısını parçalayan sonikasyon gibi yöntemler ve moleküler tanı teknikleri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

3. MİKROBİYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

3.1. Konvansiyonel Kültür Yöntemleri

PEE tanısında mikrobiyolojik kültür altın standart kabul edilir. Kültür, etken mikroorganizmanın izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlar. Ancak, biyofilmin doğası gereği, konvansiyonel kültür yöntemlerinin duyarlılığı sınırlıdır ve %7-35 oranında yalancı negatif sonuçlar bildirilmektedir (Goh et al., 2022; Trampuz et al., 2007).

Optimal kültür sonuçları için, cerrahi sırasında en az 3-6 periprotetik doku örneği alınması önerilir (Atkins et al., 1998; Barbari et al., 2010). Birden fazla örnekte aynı mikroorganizmanın üremesi, gerçek enfeksiyonu kontaminasyondan ayırt etmede kritik öneme sahiptir. Örnekler, steril koşullarda alınmalı ve hemen laboratuvara gönderilmelidir. Taşıma sırasında örneklerin kurumaması önlenmeli, gerekirse steril serum fizyolojik içinde taşınmalıdır.

Kültür için optimal inkübasyon süresi ise tartışmalıdır. Geleneksel olarak 5-7 günlük inkübasyon önerilirken, bazı çalışmalar düşük virülanslı mikroorganizmalar için 14 güne kadar uzatılmış inkübasyonun duyarlılığı artırdığını göstermiştir (Schäfer et al., 2008). Ancak, uzatılmış inkübasyon, kontaminasyon riskini de artırır ve klinik karar vermeyi geciktirir. Bu nedenle, klinik şüphe yüksek olan vakalarda uzatılmış inkübasyon düşünülmelidir.

Sinovyal sıvı kültürü, invaziv olmayan bir yöntem olarak PEE tanısında kullanılır. Ancak, sinovyal sıvı kültürünün duyarlılığı doku kültürlerine göre daha düşüktür (%45-100)

(Berbari et al., 2010). Sinovyal sıvı aspirasyonu, özellikle preoperatif tanı için yararlıdır ve antibiyotik tedavisinin planlanmasına yardımcı olur. Aspirasyon işlemi steril koşullarda yapılmalı ve örnekten aerobik ve anaerobik kültür gönderilmelidir.

Antibiyotik kullanımı, kültür duyarlılığını önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle, mümkün olduğunda kültür örnekleri alınmadan önce antibiyotik tedavisi başlatılmamalıdır. Ancak, klinik durum antibiyotik tedavisini gerektiriyorsa, en az 2 haftalık antibiyotik kesme süresi kültür duyarlılığını artırabilir (Berbari et al., 2010).

3.2. Sonikasyon Yöntemi

Sonikasyon yönteminde, ultrasonik enerji kullanılarak implant yüzeyindeki biyofilm yapısı parçalanır ve içerisindeki bakterilerin süspansiyona geçmesini sağlanır. Bu yöntem, konvansiyonel kültür yöntemlerine göre önemli ölçüde daha yüksek duyarlılık gösterir ve özellikle antibiyotik tedavisi almış hastalarda avantajlıdır (Trampuz et al., 2007).

Sonikasyon prosedürü, çıkarılan implantın steril bir kaba yerleştirilmesi, üzerine steril Ringer laktat veya serum fizyolojik eklenmesi ve ultrasonik banyoda (frekans 40 ± 2 kHz, güç yoğunluğu 0.22 ± 0.04 W/cm²) 1-5 dakika boyunca sonikasyon uygulanması şeklinde gerçekleştirilir (Trampuz et al., 2007). Sonikasyon sonrası elde edilen sıvıdan, aerobik ve anaerobik kültür yapılır. Kantitatif kültür yapılması önerilir ve ≥ 50 CFU/mL eşik değeri enfeksiyon tanısı için kullanılır.

Klinik çalışmalar, sonikasyonun konvansiyonel doku kültürlerine göre %13-31 oranında daha yüksek duyarlılık sağladığını göstermiştir (Trampuz et al., 2007). Özellikle, antibiyotik tedavisi alan hastalarda sonikasyon yöntemi konvansiyonel kültüre belirgin üstünlük sağlamaktadır. Bu

hastalarda, sonikasyon duyarlılığı %75 iken, doku kültürü duyarlılığı %45'e düşmektedir.

Sonikasyon yönteminin özel ekipman gerektirmesi ve bunun da tüm laboratuvarlarda bulunmaması bir sınırlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yandan prosedürünün standardizasyonu önemli olup yetersiz veya aşırı sonikasyon, bakterilerin canlılığını etkileyebilmektedir. Kontaminasyon riski, özellikle implantın steril olmayan koşullarda çıkarılması durumunda, bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle, sonikasyon sonuçları her zaman klinik bulgular ve diğer tanısal testler ile birlikte değerlendirilmelidir.

3.3. Moleküler Tanı Teknikleri

Moleküler tanı yöntemleri, kültür bağımsız olarak mikroorganizmaların tespitini sağlar ve kültür-negatif enfeksiyonların tanısında önemli rol oynar. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), en yaygın kullanılan moleküler yöntemdir ve bakteriyel DNA'nın amplifikasyonu ve tespiti prensibine dayanır (Rak, Kavčič, Trebše, & Cör, 2013).

PCR'in PEE tanısındaki avantajları arasında hızlı sonuç alınması (24-48 saat), kültürde üreme olmayan vakalarda tanı imkanı, düşük bakteriyel yük durumlarında yüksek duyarlılık ve antibiyotik tedavisi almış hastalarda kullanılabilirlik yer alır (Natasha et al., 2021; Rak et al., 2013). Broad-range PCR, 16S rRNA genini hedef alarak geniş bir bakteri spektrumunu tespit edebilir. Spesifik PCR ise, belirli patojenler (örn. *S. aureus*, *S. epidermidis*) için optimize edilmiştir.

Ancak, PCR'in bazı sınırlamaları vardır. Yöntem, ölü bakterilerden gelen DNA'yı canlı bakterilerden ayırt edemez, bu da yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Kontaminasyon riski yüksektir ve yanlış pozitif sonuçlar verebilir. PCR, antibiyotik duyarlılık testi sağlamaz, bu da tedavi planlaması için

sınırlayıcıdır. Ayrıca, yöntem pahalıdır ve özel ekipman ve uzmanlık gerektirir (Natasha et al., 2021; Rak et al., 2013).

Multipleks PCR, tek bir reaksiyonda birden fazla patojeni tespit etme imkanı sunar. Bu yöntem, polimikrobiyal enfeksiyonların tanısında özellikle yararlıdır. Real-time PCR (qPCR), kantitatif sonuçlar sağlar ve bakteriyel yükün değerlendirilmesine olanak tanır. Ancak, PEE’de bakteriyel yük ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır.

Son yıllarda, yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri PEE tanısında umut verici sonuçlar göstermiştir. NGS, kültür gerektirmeden tüm mikrobiyal genomu dizileyebilir ve kültür-negatif enfeksiyonlarda bile etken patojeni tespit edebilir (Kullar et al., 2025). Metagenomik NGS, örnekteki tüm mikroorganizmaların DNA’sını dizileyerek polimikrobiyal enfeksiyonların kapsamlı analizini sağlar. Ayrıca, antimikrobiyal direnç genlerinin tespitine de olanak tanır. Ancak, NGS pahalıdır, veri analizi karmaşıktır ve henüz rutin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır.

4. BİYOBELİRTEÇLER VE LABORATUVAR TESTLERİ

PEE tanısında, invaziv olmayan veya minimal invaziv yöntemlerle elde edilen serum ve sinovyal sıvıda test edilen biyobelirteçler, enflamasyonun varlığını ve şiddetini değerlendirmeye yardımcı olan önemli araçlardır.

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), PEE’de en sık kullanılan serum biyobelirteçleridir. CRP, akut faz reaktanı olup enfeksiyon ve enflamasyonda hızla yükselir. PEE’de CRP duyarlılığı %73-91 arasında bildirilmiştir (Parvizi, Gehrke, & Chen, 2013). ESR ise, daha yavaş yanıt veren ancak kronik enflamasyonu yansıtan bir belirteçtir.

ESR'nin duyarlılığı %75-95 arasındadır. Her iki belirtecin özgüllüğü ise sınırlıdır (%55-85), çünkü enflamatuvar artrit, travma ve diğer enfeksiyon odakları da bu belirteçleri yükseltebilir (Parvizi et al., 2013).

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlarda artan bir biyobelirteçtir, ancak PEE'de rutin kullanımı için yeterli kanıt yoktur. İnterlökin-6 (IL-6), erken enflamatuvar yanıtta artan bir sitokindir ve CRP'den daha erken yükselir. Bazı çalışmalar, IL-6'nın PEE tanısında CRP ve ESR'den daha yüksek duyarlılıkta olduğunu öne sürmektedir, ancak rutin kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır (Parvizi et al., 2013).

Sinovyal sıvı analizi, PEE tanısında kritik öneme sahiptir. Sinovyal sıvı lökosit sayısı ve diferansiyel sayım, enfeksiyon tanısında en değerli testlerdir. PEE için önerilen eşik değerler, kronik enfeksiyonlar için >1700 lökosit/ μL ve $>65\%$ polimorfonükleer lökosit (PMN), akut hematojen enfeksiyonlar için >10000 lökosit/ μL ve $>90\%$ PMN'dir (Parvizi et al., 2013). Bu eşik değerler, yüksek duyarlılık (%84-97) ve özgüllük (%88-98) gösterir.

Sinovyal sıvı lökosit esteraz (LE) testi, hızlı bir tarama testi olarak kullanılabilir. Test şeridi kullanılarak birkaç dakika içinde sonuç alınır. LE testinin duyarlılığı %80-81, özgüllüğü %97-100 arasındadır (Parvizi et al., 2013). Ancak, kan kontaminasyonu ve kristal artropatiler yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir.

Alfa-defensin, nötrofil granüllerinden salınan antimikrobiyal bir peptittir ve PEE tanısında yüksek duyarlılık (%97-100) ve özgüllük (%95-100) gösterir (Deirmengian et al., 2014). Alfa-defensin, lateral flow testi veya ELISA yöntemi ile ölçülebilir. Lateral flow testi, 10 dakika içinde sonuç verir ve ameliyathane ortamında kullanılabilir. Ancak, test pahalıdır ve

metalik debris veya kuru aspirasyon yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir.

D-laktat, bakteriyel metabolizmanın bir ürünüdür ve sinovyal sıvıda ölçülür. D-laktat, PEE tanısında umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Diğer araştırılan biyobelirteçler arasında IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve lipokain-2 bulunmaktadır. Bu belirteçlerin tanısal performansı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir ve rutin klinik kullanım için daha fazla araştırma gerekmektedir.

5. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik inceleme, PEE tanısında önemli bir yardımcı yöntemdir. Periprotetik doku örneklerinin histopatolojik analizi, enflamasyonun tipini ve şiddetini değerlendirerek enfeksiyon tanısına katkıda bulunur.

PEE'nin histopatolojik tanısında en yaygın kullanılan kriter, yüksek büyütme alanı başına (HPF) nötrofil sayısıdır. Mirra ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlere göre, 5 veya daha fazla HPF'de ≥ 5 nötrofil varlığı akut enflamasyonu gösterir ve PEE tanısını destekler (Morawietz et al., 2006). Bu kriterin duyarlılığı %43-84, özgüllüğü %93-99 arasında bildirilmiştir.

Krenn ve arkadaşları, konsensus sınıflamasında PEE histopatolojisini dört tipe ayırmıştır: Tip I (aşınma tipi), Tip II (enfeksiyöz tip), Tip III (kombine tip) ve Tip IV (indetermine tip) (Morawietz et al., 2006). Tip II (enfeksiyöz tip), yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir ve PEE tanısını güçlü bir şekilde destekler.

Histopatolojinin avantajları arasında, enflamasyonun tipini ve şiddetini değerlendirme, aseptik gevşeme ve

enfeksiyonu ayırt etme ve diğer patolojik durumları (örn. metalozis, aşınma debris reaksiyonu) tespit etme yer alır. Histopatolojinin en önemli sınırlılığı, etken mikroorganizmayı tanımlamaması ve örnekleme hatasına duyarlı olmasıdır. Ayrıca, yorumlamada gözlemciler arası değişkenlik olabilir ve sonuç almak birkaç gün sürebilir (Morawietz et al., 2006).

Frozen section (dondurulmuş kesit) analizi, intraoperatif hızlı tanı için kullanılabilir. Bu yöntem, cerrahi sırasında 20-30 dakika içinde sonuç verir ve tek aşamalı veya iki aşamalı revizyon kararını etkileyebilir. Frozen section için önerilen eşik değer, HPF başına ≥ 5 nötrofildir. Yöntemin duyarlılığı %50-93, özgüllüğü %77-100 arasında değişir (Morawietz et al., 2006). Frozen section, özellikle preoperatif tanının belirsiz olduğu durumlarda yararlıdır.

6. TANI KRİTERLERİ VE ALGORİTMALAR

PEE tanısı, tek bir testin sonucuna dayanmaz; klinik bulgular, laboratuvar testleri, görüntüleme ve mikrobiyolojik verilerin entegrasyonunu gerektirir. Standardize tanı kriterlerinin geliştirilmesi, tanısal tutarlılığı artırmak ve tedavi kararlarını optimize etmek için önemlidir.

Musculoskeletal Infection Society (MSIS) tarafından 2011 yılında önerilen kriterler, PEE tanısında en yaygın kullanılan kriterlerdir (Parvizi et al., 2011). MSIS kriterlerine göre, aşağıdaki durumlardan biri varsa kesin PEE tanısı konur: (1) Protez ile iletişimli sinus traktı varlığı, veya (2) Aynı mikroorganizmanın en az iki ayrı doku veya sinovyal sıvı kültüründe üremesi. Minör kriterler ise, yüksek ESR ve CRP, yüksek sinovyal sıvı lökosit sayısı ve PMN yüzdesi, pozitif histopatolojik bulgular ve tek pozitif kültürü içerir. Belirli bir puan sistemi kullanılarak, toplam puan ≥ 6 ise PEE tanısı konur.

2018 yılında, MSIS kriterleri Uluslararası Konsensus Toplantısı (ICM) tarafından revize edilmiştir (Parvizi & Gehrke, 2014). Revize kriterlerde, alfa-defensin gibi yeni biyobelirteçler dahil edilmiş ve puan sistemi güncellenmiştir. Major kriterler değişmezken, minör kriterlerde bazı modifikasyonlar yapılmıştır. Örneğin, sinovyal sıvı lökosit sayısı ve PMN yüzdesi için farklı eşik değerleri kullanılmış ve biyobelirteçlere puan verilmiştir.

Tanı algoritmaları, klinik karar vermeyi sistematik hale getirir. Tipik bir algoritma şu adımları içerir: (1) Klinik değerlendirme: Semptomlar (ağrı, şişlik, ateş), fizik muayene bulguları (kızarıklık, ısı artışı, sinus traktı), (2) Serum biyobelirteçleri: CRP ve ESR ölçümü, (3) Görüntüleme: Radyografi, gerekirse MRI veya nükleer görüntüleme, (4) Sinovyal sıvı aspirasyonu: Lökosit sayısı, diferansiyel sayım, kültür, biyobelirteçler (LE, alfa-defensin), (5) Tanı belirsizse: İleri testler (moleküler yöntemler, frozen section), (6) Cerrahi: Periprotetik doku örnekleri, implant sonikasyonu, histopatoloji.

Her aşamada, elde edilen veriler MSIS veya ICM kriterlerine göre değerlendirilir ve tanı kesinleştirilir. Algoritmanın uygulanması, gereksiz testleri azaltır, tanısal gecikmeyi önler ve maliyet-etkinliği artırır. Ancak, algoritmaların klinik bağlama göre uyarlanması gerekebilir; örneğin, immünsüprese hastalarda veya düşük virülanslı enfeksiyonlarda daha agresif tanısal yaklaşım gerekebilir.

7. TANIDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

PEE tanısı, birçok zorluk içerir ve klinik pratikte sıklıkla karmaşık durumlarla karşılaşılır. Kültür-negatif enfeksiyonlar, PEE tanısındaki en önemli zorluklardan biridir. Kültür negatifliği, önceki antibiyotik kullanımı, düşük virülanslı veya fastidious mikroorganizmalar, yetersiz örnek sayısı veya

kalitesi, biyofilm oluşumu ve uygun olmayan kültür koşulları gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir (Goh et al., 2022).

Kültür-negatif vakalarda, moleküler yöntemler (PCR, NGS), sonikasyon, uzatılmış kültür inkübasyonu, sinovyal sıvı biyobelirteçleri (alfa-defensin) ve histopatolojik inceleme gibi ek tanısal yaklaşımlar kullanılmalıdır. Klinik şüphe yüksek olan vakalarda, kültür negatif olsa bile, diğer tanısal bulgular enfeksiyon tanısını destekleyebilir ve ampirik tedavi başlanabilir (Goh et al., 2022).

Düşük virülanslı mikroorganizmalar, özellikle koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), PEE'nin önemli bir nedenidir ve tanıda zorluk yaratır. Bu mikroorganizmalar yavaş ürer, zayıf enflamatuvar yanıt oluşturur ve biyofilm formasyonu yüksektir. Tek bir doku kültüründe KNS üremesi, gerçek enfeksiyon mu yoksa kontaminasyon mu olduğunu ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle, en az iki ayrı doku örneğinde aynı mikroorganizmanın üremesi, gerçek enfeksiyon tanısı için gereklidir (Atkins et al., 1998).

Polimikrobiyal enfeksiyonlar, PEE vakalarının %10-20'sinde görülür ve tanı ve tedaviyi karmaşılaştırır. Farklı mikroorganizmaların farklı antibiyotik duyarlılıkları olması tedavi planlamasını zorlaştırır. Moleküler yöntemler ve multipleks PCR, polimikrobiyal enfeksiyonların tespitinde avantajlıdır.

Biyofilm ile ilişkili enfeksiyonlar, konvansiyonel kültür yöntemlerinde düşük duyarlılık gösterir. Sonikasyon, biyofilm yapısını parçalayarak bakterilerin tespitini artırır, ancak yöntem tüm laboratuvarlarda mevcut değildir. Ayrıca, biyofilm içindeki persister hücreler, kültürde üremeyebilir ancak in vivo enfeksiyonun devamına neden olabilir.

Aseptik gevşeme ve enfeksiyonu ayırt etmek, özellikle düşük dereceli enflamasyonun olduğu durumlarda zor olabilir.

Her iki durumda da ağrı, radyolojik gevşeme bulguları ve yüksek ESR görülebilir. Sinovyal sıvı lökosit sayısı, alfa-defensin ve histopatoloji, ayırıcı tanıda yardımcı olur. Ancak, bazı vakalarda kesin tanı ancak cerrahi sırasında ve postoperatif kültür sonuçları ile mümkün olabilir.

İmmünsüprese hastalarda (örn. romatoid artrit, diyabet, kortikosteroid kullanımı), enflamatuvar yanıt baskılanabilir ve klasik enfeksiyon bulguları görülmeyebilir. Serum ve sinovyal sıvı biyobelirteçleri daha düşük olabilir ve tanı zorlaşır. Bu hastalarda, daha düşük eşik değerleri kullanılması ve daha agresif tanısal yaklaşım düşünülmelidir.

8. GELİŞMEKTE OLAN TEKNOLOJİLER VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

PEE tanısında, mevcut yöntemlerin sınırlamalarını aşmak için yeni teknolojiler geliştirilmektedir. Yeni nesil dizileme (NGS), kültür gerektirmeden mikrobiyal genomu dizileyerek kültür-negatif enfeksiyonların tanısında devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Metagenomik NGS, örnekteki tüm mikroorganizmaların DNA'sını dizileyerek polimikrobiyal enfeksiyonların kapsamlı analizini sağlar ve antimikrobiyal direnç genlerini tespit edebilir (Kullar et al., 2025).

NGS'nin avantajları arasında yüksek duyarlılık, geniş spektrum tespit, kültür bağımsızlık ve direnç genlerinin tespiti yer alır. Ancak, yöntem pahalıdır, veri analizi karmaşıktır, kontaminasyon riski yüksektir ve canlı/ölü bakteri ayrımı yapamaz. Ayrıca, klinik yorumlama zorlukları vardır; tespit edilen tüm mikroorganizmalar klinik olarak anlamlı olmayabilir. NGS'nin rutin klinik uygulamaya entegrasyonu için standardizasyon, maliyet azaltma ve biyoinformatik altyapının geliştirilmesi gerekmektedir.

Mikrobiyom analizi, eklem mikrobiyomunun karakterizasyonu yoluyla PEE tanısına yeni bir perspektif sunmaktadır. Sağlıklı ve enfekte eklemlerin mikrobiyom profillerinin karşılaştırılması, enfeksiyonun biyobelirteçlerini ortaya çıkarabilir. Ancak, eklem mikrobiyomunun normal florasının tam olarak anlaşılması gerekmektedir.

Hızlı tanı testleri, ameliyathane ortamında dakikalar içinde sonuç veren testlerdir ve intraoperatif karar vermeyi kolaylaştırır. Alfa-defensin lateral flow testi, bu kategoride yer alır. Geliştirilmekte olan diğer hızlı testler arasında, mikrofluidik cihazlar, biyosensörler ve point-of-care PCR sistemleri bulunmaktadır. Bu teknolojiler, tanısal gecikmeyi azaltır, tek aşamalı revizyon kararını optimize eder ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir.

Yapay zeka (AI) ve makine öğrenimi, tanısal algoritmaların geliştirilmesinde kullanılmaktadır. AI, çok sayıda klinik, laboratuvar ve görüntüleme verisini entegre ederek PEE riskini tahmin edebilir ve tanısal doğruluğu artırabilir. Örneğin, radyolojik görüntülerin AI analizi, enfeksiyon bulgularını aseptik gevşemeden ayırt edebilir. Ancak, AI modellerinin validasyonu, klinik entegrasyonu ve etik konuları dikkatlice ele alınmalıdır.

Biyofilm-spesifik tanı yöntemleri, biyofilm yapısını veya biyofilm ile ilişkili molekülleri tespit eder. Biyofilm matrisinin bileşenlerini hedef alan testler geliştirilmektedir. Ayrıca, biyofilm içindeki persister hücreleri tespit eden yöntemler araştırılmaktadır. Bu yöntemler, biyofilm enfeksiyonlarının tanısını ve tedavi yanıtının izlenmesini iyileştirebilir.

Multipleks immunoassay platformları, birden fazla biyobelirteci aynı anda ölçerek tanısal doğruluğu artırabilir. Sinovyal sıvıda IL-6, IL-8, TNF- α , alfa-defensin ve diğer belirteçlerin kombinasyonu, tek bir belirtece göre daha yüksek

duyarlılık ve özgüllük sağlayabilir. Bu platformların klinik validasyonu ve maliyet-etkinliği değerlendirilmektedir.

9. KALİTE KONTROL VE LABORATUVAR STANDARTLARI

PEE tanısında doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için, laboratuvar işlemlerinin standardizasyonu ve kalite kontrolü kritik öneme sahiptir. Preanalitik aşama, örnek alımı, taşıma ve işleme süreçlerini içerir. Doğru örnek alımı, steril teknik kullanımı, yeterli örnek sayısı ve hacmi, uygun taşıma koşulları ve hızlı işleme, tanısal doğruluğu etkileyen faktörlerdir (Trampuz et al., 2010).

Analitik aşama, kültür, moleküler testler ve biyobelirteç ölçümlerini içerir. Kültür için uygun besiyeri seçimi, inkübasyon koşulları (sıcaklık, atmosfer, süre) ve bakteri identifikasyon yöntemleri standardize edilmelidir. Moleküler testlerde, kontaminasyonun önlenmesi, pozitif ve negatif kontrollerin kullanımı ve amplifikasyon protokollerinin optimizasyonu önemlidir. Biyobelirteç ölçümlerinde, kalibrasyonlu cihazlar, validasyonlu kitler ve referans aralıkların doğru belirlenmesi gereklidir.

Postanalitik aşama, sonuçların yorumlanması, raporlanması ve klinikle iletişimi içerir. Sonuçlar, klinik bağlam göz önünde bulundurularak yorumlanmalı ve MSIS/ICM kriterleri gibi standart tanı kriterlerine göre değerlendirilmelidir. Raporlar, net, anlaşılır ve zamanında olmalıdır. Kritik sonuçlar (örn. pozitif kültür), klinisyene hemen bildirilmelidir.

Kalite kontrol programları, iç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirmeyi (proficiency testing) içermelidir. İç kalite kontrol, günlük işlemlerde kontrol materyallerinin kullanılması ve sonuçların izlenmesidir. Dış kalite değerlendirme,

laboratuvarın performansının bağımsız bir kuruluş tarafından değerlendirilmesidir. Akreditasyon (örn. ISO 15189), laboratuvarın uluslararası standartlara uygunluğunu gösterir ve tanısal güvenilirliği artırır.

Kaliteli hizmet üretme noktasında laboratuvar personeline güncel tanı yöntemleri, kalite kontrol prosedürleri ve biyogüvenlik konularında düzenli olarak eğitimler verilmelidir. Multidisipliner ekip çalışması, klinisyenler, mikrobiyologlar, patologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları arasında etkili iletişim ve işbirliği gerektirir.

10. SONUÇ

Ortopedik protez enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısı, multidisipliner yaklaşım gerektiren karmaşık bir süreçtir. Konvansiyonel kültür yöntemleri hala altın standart olmakla birlikte, biyofilm oluşumu nedeniyle sınırlı duyarlılığa sahiptir. Sonikasyon, moleküler tanı yöntemleri ve yeni nesil dizileme gibi teknolojiler, tanısal doğruluğu artırmaktadır. Serum ve sinovyal sıvı biyobelirteçleri, özellikle alfa-defensin, yüksek tanısal performans göstermektedir. Histopatolojik inceleme, enflamasyonun tipini değerlendirerek tanıya katkıda bulunur.

Standardize tanı kriterleri (MSIS, ICM) ve algoritmalar, klinik karar vermeyi sistematik hale getirmiştir. Ancak, kültür-negatif enfeksiyonlar, düşük virülanslı mikroorganizmalar, polimikrobiyal enfeksiyonlar ve immünsüprese hastalar gibi zorlu durumlar, tanısal yaklaşımda esneklik ve klinik yargı gerektirir.

Gelişmekte olan teknolojiler, özellikle NGS, hızlı tanı testleri ve yapay zeka uygulamaları, PEE tanısında umut vadeden potansiyeline sahiptir. Bu teknolojilerin klinik

validasyonu, standardizasyonu ve maliyet-etkinliği değerlendirilerek rutin uygulamaya entegrasyonu sağlanmalıdır.

Kalite kontrol ve laboratuvar standartlarının uygulanması, tanısal güvenilirliği artırır. Multidisipliner ekip çalışması ve klinisyenlerle etkili iletişim, optimal hasta yönetimi için esastır.

Sonuç olarak, PEE tanısı, klinik bulgular, serum ve sinovyal biyobelirteçler, görüntüleme, mikrobiyolojik kültür, moleküler yöntemler ve histopatolojinin entegrasyonunu gerektiren bir süreçtir. Güncel literatür ışığında, tanısal yaklaşımların sürekli güncellenmesi ve yeni teknolojilerin klinik pratiğe entegrasyonu, hasta sonuçlarını iyileştirecek ve sağlık harcamalarını optimize edecektir.

KAYNAKÇA

- Atkins, B. L., Athanasou, N., Deeks, J. J., Crook, D. W., Simpson, H., Peto, T. E., McLardy-Smith, P., & Berendt, A. R. (1998). Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *Journal of clinical microbiology*, 36(10), 2932–2939. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.10.2932-2939.1998>
- Barbari, E. F., Marculescu, C., Sia, I., Lahr, B. D., Hanssen, A. D., Steckelberg, J. M., Gullerud, R., & Osmon, D. R. (2007). Culture-negative prosthetic joint infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(9), 1113–1119. <https://doi.org/10.1086/522184>
- Corvec, S., Portillo, M. E., Pasticci, B. M., Borens, O., & Trampuz, A. (2012). Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *The International journal of artificial organs*, 35(10), 923–934. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
- Costerton, J. W., Post, J. C., Ehrlich, G. D., Hu, F. Z., Kreft, R., Nistico, L., Kathju, S., Stoodley, P., Hall-Stoodley, L., Maale, G., James, G., Sotereanos, N., & DeMeo, P. (2011). New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS immunology and medical microbiology*, 61(2), 133–140. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00766.x>
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>

- Deirmengian, C., Kardos, K., Kilmartin, P., Cameron, A., Schiller, K., & Parvizi, J. (2014). Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 96(17), 1439-1445. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01316>
- Esteban, J., Gomez-Barrena, E., Cordero, J., Martín-de-Hijas, N. Z., Kinnari, T. J., & Fernandez-Roblas, R. (2014). Conventional and molecular diagnostic strategies for prosthetic joint infections. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 14(1), 83-96. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.861327>
- Goh, G. S., Parvizi, J., & Urish, K. L. (2022). Diagnosis and treatment of culture-negative periprosthetic joint infection. *Journal of Arthroplasty*, 37(6), 1199-1205. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.01.061>
- Kullar, R., Tipton, C. D., File, T., Shahi, A., Sniffen, J. C., Goldstein, E. J.C. (2025). Next-Generation Sequencing in Periprosthetic Joint Infections: Clinicians' Guide to Its Diagnostic Role. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 33(3):e1448, DOI: 10.1097/IPC.0000000000001448
- Morawietz, L., Tiddens, O., Mueller, M., Tohtz, S., Gansukh, T., Schroeder, J. H., ... & Krenn, V. (2006). Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology*, 54(7), 847-853. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x>
- Natasha, A., Wahid, M., Sudarmono, P. (2021) The current trend for prosthetic joint infection diagnosis from culture

- to molecular: a literature review. *Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1(1): 24-27
- Parvizi, J., & Gehrke, T. (2014). Definition of periprosthetic joint infection. *Journal of Arthroplasty*, 29(7), 1331. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.009>
- Parvizi, J., Gehrke, T., & Chen, A. F. (2013). Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone & Joint Journal*, 95-B(11), 1450-1452. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.33135>
- Parvizi, J., Zmistowski, B., Berbari, E. F., Bauer, T. W., Springer, B. D., Della Valle, C. J., ... & Osmon, D. R. (2011). New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(11), 2992-2994. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2102-9>
- Rak, M., Kavčič, M., Trebše, R., & Cör, A. (2013). Comparison of molecular and culture method in diagnosis of prosthetic joint infection. *FEMS Microbiology Letters*, 343(1), 42-48. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12125>
- Schäfer, P., Fink, B., Sandow, D., Margull, A., Berger, I., & Frommelt, L. (2008). Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clinical Infectious Diseases*, 47(11), 1403-1409. <https://doi.org/10.1086/592973>
- Trampuz, A., Piper, K. E., Jacobson, M. J., Hanssen, A. D., Unni, K. K., Osmon, D. R., ... & Patel, R. (2003). Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 414, 69-88. <https://doi.org/10.1097/01.BLO.0000087324.60612.93>

- Trampuz, A., Piper, K. E., Jacobson, M. J., Hanssen, A. D., Unni, K. K., Osmon, D. R., ... & Patel, R. (2007). Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *New England Journal of Medicine*, 357(7), 654-663. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061588>
- Trampuz, A., Salzmänn, S., Antheaume, J., & Daniels, A. U. (2010). Nouvelles méthodes pour le diagnostic des infections liées aux implants. *Revue Médicale Suisse*, 6(242), 582-586.

ÇEŞİTLİ METAL NANOPARTİKÜLLERİNİN “ESKAPE” PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Merve Gizem SEZENER KABAY¹

Asude ATALAR²

Timur GÜLHAN³

1. GİRİŞ

Nanoteknolojideki gelişmeler, maddelerin atomik ve moleküler düzeyde kontrol edilmesine olanak tanıyarak bilim dünyasında yeni bir çağ başlatmıştır. Bu teknolojinin temelini oluşturan nanopartiküller (NP), hacimlerine oranla sahip oldukları devasa yüzey alanları sayesinde geleneksel dökme malzemelerden radikal biçimde ayrılan fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler sergilemektedir (Yavuz & Yılmaz, 2021). Günümüzde nanopartiküllerin bu eşsiz doğası; tıp alanında hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemlerden, tekstil endüstrisinde antibakteriyel apre (boyacılık ve cila) uygulamalarına ve gıda ambalaj teknolojilerinden yüzey kaplama sistemlerine kadar son derece geniş bir yelpazede kullanılmaktadır (Aslan, 2013; Özkök, Mayda, & Bayram, 2022). Özellikle gümüş (Ag), altın (Au), çinko oksit (ZnO), titanyum dioksit (TiO₂) ve selenyum (Se) gibi metal bazlı nanopartiküller, sergiledikleri güçlü antimikrobiyal,

¹ Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-0487-7515.

² Veteriner Hekim, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-5930-4003.

³ Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4798-1427.

antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler nedeniyle modern biyoteknolojinin odak noktası haline gelmiştir (Acar, Yüksekdağ, Şahin, Açar, & Kara, 2023; Özyurt, 2025).

Nanopartiküllerin sentezinde kullanılan geleneksel, fiziksel ve kimyasal yöntemler, genellikle yüksek enerji girdisi gerektirmekte ve çevre için risk teşkil eden toksik indirgeyicilerin kullanımını zorunlu kılmaktadır (Akçay & Avcı, 2018). Bu olumsuzlukların aşılması amacıyla son yıllarda "Yeşil Sentez" (Biyosentez) yaklaşımı, sürdürülebilir ve çevre dostu bir alternatif olarak öne çıkmıştır. Yeşil sentez süreci; bitki özütleri, mikro algler, bal ve diğer arı ürünleri gibi biyolojik kaynakları birer doğal laboratuvar gibi kullanarak metal iyonlarını nanopartikül formuna indirgemekte ve stabilize etmektedir (A. Baran, Hatipoğlu, Baran, & Aktepe, 2022; Gençay, Durmuş, Dalmaz, & Dulger, 2023; Mutaş, Çalışkan, Öncel, & Elibol, 2023). Literatürde; alıç (*Crataegus monogyna*), çörek otu (*Nigella sativa*), enginar yaprağı, zeytin yaprağı (*Olea europaea*), bamya (*Abelmoschus esculentus*), kokina (tavşan memesi) (*Ruscus aculeatus*) ve beyaz çay gibi pek çok doğal kaynağın nanopartikül üretiminde başarılı birer indirgeyici ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Baran, Acay, Keskin, Aygün, & Yildirim, 2019; Ceylan, 2023; Gençay vd., 2023; Karakaya, 2021; Özdemir & Doğru, 2022). Bu biyolojik kaynaklı sentez yöntemleri, sadece çevresel kirliliği minimize etmekle kalmayıp, aynı zamanda biyoyumluluğu yüksek ve maliyet etkin ürünlerin eldesine olanak sağlamaktadır (Balcı & Dağdelen, 2022; Yel, 2021).

Küresel sağlık sistemleri şu anda "antibiyotik sonrası çağ" (post-antibiotic era) tehlikesiyle karşı karşıyadır. Geleneksel antibiyotiklere karşı direnç geliştiren patojen mikroorganizmaların yayılımı, mevcut tedavi protokollerini zora sokmaktadır. Özellikle "ESKAPE" patojenleri olarak tanımlanan; *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* çoklu ilaç direnci (MDR) geliştirme kapasiteleriyle hastane kaynaklı (nozokomiyal) enfeksiyonların baş sorumluları olarak bildirilmektedir (Aşgın, 2019; Çubuk vd., 2023). Bu bakterilerin patojenitesi yalnızca direnç genleriyle sınırlı kalmayıp; biyofilm oluşumu, quorum sensing (QS) mekanizmaları, toksin üretimi ve epigenetik adaptasyonlar gibi karmaşık virülens faktörleri tarafından desteklenmektedir (Sırıken & Öz, 2017; Topkaya & Güneş, 2013). Örneğin, *S. aureus* suşlarında biyofilm üretiminden sorumlu olan *icaA* ve *icaD* genlerinin varlığı, bakterinin yüzeylere tutunarak koruyucu bir matriks oluşturmaya sağlamakta ve bu durum antibiyotik penetrasyonunu engelleyerek kronik enfeksiyonlara yol açmaktadır (Eskici, 2018). Benzer şekilde, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının sahip olduğu dinamik virülens genleri ve quorum sensing sistemleri, bakterilerin çevresel stres faktörlerine ve konak immün sistemine karşı dirençli kalmalarına imkân tanımaktadır (Gülşah, 2011; Uzunbayır-Akel et al., 2019; Zer, Akboru, Sağlam, & Manay, 2024). Gıda kaynaklı patojenler arasında yer alan *Enterococcus* türleri ise sahip oldukları çeşitli virülens özellikleri ve biyofilm kapasiteleriyle hem gıda güvenliğini hem de insan sağlığını tehdit etmektedir (Gürkan, Külahcı, & Çıtak, 2021; Yüksel, 2012). Ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC) gibi suşlar da taşıdıkları spesifik virülens faktörleriyle enfeksiyon modellerinde önemli bir yer tutmaktadır (Akdoğan & Akpolat, 2023; Gülhan, Boynukara, Durmuş, Kızıroğlu, & Sancak, 2012).

Nanopartiküller, tek bir hedef bölgeye saldıran antibiyotiklerin aksine; bakteri hücre duvarını fiziksel olarak parçalama, hücre içi proteinleri denatüre etme, reaktif oksijen türleri (ROS) üzerinden oksidatif stres yaratma ve DNA replikasyonunu bozma gibi kombine mekanizmalarla

çalışmaktadır (Özkara, 2025). Gümüş iyon salınımı yapan nanogümüş katkılı antibakteriyel tekstil ürünlerinden, biyoyumlu metalik elementlerin biyomalzeme olarak kullanımına kadar geniş bir spektrum, nanoteknolojinin gündelik yaşamdaki yerini sağlamlaştırmaktadır (Aslan, 2013; Balci & Dağdelen, 2022). Ancak, nanopartiküllerin sentez aşamasında karşılaşılan çevresel riskler ve toksisite sorunları, bilim insanlarını daha sürdürülebilir yöntemler aramaya itmiştir. Bu noktada devreye giren yeşil sentez yaklaşımı, kimyasal indirgeyiciler yerine bitkisel özütleri, mikro algleri, mantarları ve arı ürünlerini kullanarak çevre dostu bir üretim modeli sunmaktadır. Akçay ve Avcı (2018) ile Mutaf ve arkadaşlarının (2023) çalışmalarında belirttikleri gibi, bakteriyel yollarla veya mikro algler aracılığıyla gerçekleştirilen metal nanopartikül sentezi, kimyasal atık oluşumunu minimize ederken elde edilen ürünün biyoyumluluğunu artırmaktadır (Akçay & Avcı, 2018; Mutaf vd., 2023). Nanopartiküllerin sadece doğrudan öldürücü etkileri değil, aynı zamanda bakterilerin genetik adaptasyon mekanizmalarını bozma yetenekleri de dikkat çekicidir. Topkaya ve Güneş (2013) tarafından açıklanan bakterilerde epigenetik modifikasyonlar, nanopartiküllerin hedef alabileceği bir diğer alandır. Nanopartikül uygulamalarıyla bu epigenetik süreçlerin müdahale edilmesi, bakterinin direnç geliştirmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, çinko ve çinko borat bileşiklerinin karaciğer hücre hattı (HepG2) üzerindeki enfeksiyon modellerinde sergilediği sinerjik etkiler, nano-bazlı bileşiklerin konak hücrelere zarar vermeden patojenleri inhibe etme potansiyelini desteklemektedir (Topkaya & Güneş, 2013). Mantar özütleri kullanılarak sentezlenen titanyum nanopartikülleri veya arı ürünleri katkılı metal-organik çerçeve yapıları gibi inovatif yaklaşımlar, antimikrobiyal etkinliğin yanı sıra antioksidan ve antienflamatuvar faydalar da sunmaktadır. Tüm bu literatür verileri ışığında, yeşil sentez yöntemiyle elde edilen nanopartiküllerin, özellikle ESKAPE grubu gibi zorlu

patojenlerle mücadelede hem virülens faktörlerini baskılayarak hem de direnç mekanizmalarını kırarak tıbbın ve biyoteknolojinin en güçlü silahlarından biri olacağı öngörülmektedir (Çelik, Onbaşlı, Özbahar, & Öçsoy, 2019; Özyurt, 2025).

2. NANOPARTİKÜLLERİN ÜRETİMİ

Nanopartiküllerin üretim sistematığı çoğunlukla yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya üretim şeklinde gerçekleştirilmektedir. Bu üretim şekillerinde hedefe yönelik olarak fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler uygulanmaktadır. Metal nanopartiküllerin üretiminde yaş kimyasal yöntemlere örnek olarak; hidrotermal/solvotermal, soljel, fotokimyasal redüksiyon gibi tekniklerle, ultraviyole aerosol teknolojileri, taş baskı, lazer ablasyonu, ultrasonikasyon gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır (Kıyar, 2020).

2.1. Bitkisel Nanopartikül Sentezi

Kolay ulaşılabilir ve yaygın olma özelliklerinden ötürü bitkilerden sentezlenerek hazırlanan nanopartiküller hızlı, kararlı ve ekonomik olarak anılmaktadır. Bitki ekstraktlarının metal iyonlarını indirgeyebilmeleri 20. yüzyılın başından beri bilinen bir özellik olmakla birlikte, indirgeme ajanlarının doğal mekanizmaları henüz bütünüyle anlaşılabilmiş değildir. *Acalypha indica*, *Allium sativum*, *Boswellia ovalifoliolata*, *Calotropis procera*, *Camelia sinensis* gibi tıbbi bitkiler gümüş nanopartikül üretiminde kullanılan bitkilerden bazılarıdır. Kinonlar ve protein gibi fitokimyasallar açısından güçlü içeriğe sahip bitkilerden elde edilen gümüş nanopartiküllerin daha kararlı yapıda kaldıkları bildirilmiştir (Beykaya & Çağlar, 2016).

İran'daki endemik bitkiler arasında yer alan *Salvia limbata* ekstresinden gümüş nanopartikül (Ag NP) sentezlenerek, elde edilen nanopartiküllerin toksik etkiyi ortadan kaldırıp,

çevreyi koruyan nitelikte olduğu ifade edilmiştir. Toz şeklinde olan gümüş nanopartikül ekstrelerinden biyolojik sentezlemelerde çabuk bir şekilde yararlanılması pratik ve verimli olmasının dışında çevreci olmasını da sağlamaktadır. Bununla birlikte biyomedikal çalışmalarda farklı şekillerde kullanılabilmesi, ekonomik olmaları, tıbbi ve medikal çalışmalara yatkınlığı dışında ticari ürün olma potansiyelini de barındırmaktadır. İlgili bir çalışmada elde edilen sonuçlar, *Argyria nervosa* tohum ekstreleri ile üretilmiş olan nanopartiküllerin funguslar ve bakteriler için güçlü bir antagonistik etki içerdiğini göstermiştir. Diğer bir çalışmada elde edilen bulgular *Ficus benghalensis* yaprak özütü ile üretilen gümüş nanopartiküllerinin çevre dostu olma özellikleri taşıdığını, ayrıca proteinlerin amino gruplarının üretilen partiküllerin çözeltide stabil kalmasında belirgin görev üstlendiğini göstermiştir (Beykaya & Çağlar, 2016).

2.2. Bitkisel Özütler ile Metal Nanopartikül Sentezi (Yeşil Sentez)

Günümüzde geleneksel fiziksel ve kimyasal sentez yöntemlerine alternatif olarak gelişen yeşil sentez yaklaşımı; toksik kimyasalların kullanımını azaltması, düşük maliyetli olması ve çevre dostu doğası nedeniyle öne çıkmaktadır (Acar vd., 2023). Bitkisel kaynaklı sentez süreçlerinde, bitki özütlerinde bulunan fenolik bileşikler, proteinler ve enzimler hem indirgeyici ajan hem de stabilize edici olarak görev yaparlar (Yavuz & Yılmaz, 2021).

2.2.1. Gümüş Nanopartiküller (AgNP)

Bitkisel özütler kullanılarak en yaygın sentezlenen nanopartiküllerin başında gümüş gelmektedir. Beykaya ve Çağlar (2016), bitkisel özütlerin gümüş iyonlarını indirgeyerek AgNP oluşturma kapasitesini ve bu partiküllerin güçlü antimikrobiyal etkinliklerini vurgulamıştır (Beykaya & Çağlar, 2016).

Sentezlenen AgNP'lerin boyutu, antibakteriyel etkinlik üzerinde doğrudan belirleyicidir (Kıyar, 2020). AgNP sentezinde kullanılan kaynaklardan bazıları; Zeytin (*Olea Europaea L.*) yaprakları (Ceylan, 2023) bamya (*Abelmoschus esculentus*) yaprakları (Hatipoğlu, 2022) ve *Ruscus aculeatus L.* (Karakaya, 2021) gibi çeşitli bitkisel materyaller olduğu bildirilmiştir.

2.2.2. Altın Nanopartiküller (AuNP)

Altın nanopartiküller, biyomedikal uygulamalarda ve antimikrobiyal çalışmalarda yüksek stabilite sunmaktadır. Baran ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, alıç (*Crataegus monogyna*) meyve özütü kullanılarak Au NP sentezi gerçekleştirilmiş ve bu partiküllerin çeşitli patojenler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (Baran vd., 2022). Altın nanopartiküllerin sentezi, genellikle bitki özütündeki fitokimyasalların altın tuzlarını (Au^{+3}) metalik altına (Au^0) indirgemesiyle gerçekleşir (Tatlıcı, 2019).

2.2.3. Çinko Oksit Nanopartiküller (ZnO NP)

Çinko oksit nanopartiküller, özellikle yarı iletken özellikleri ve biyoyumluluğu ile dikkat çekmektedir. Erdoğan ve ark. (2019), enginar yaprağı sulu ekstraktı kullanarak ZnO nanopartiküllerinin yeşil sentezini gerçekleştirmiş, bu yöntemin sitotoksik etkileri düşük ve antibakteriyel aktivitesi yüksek ürünler verdiğini saptamıştır (Erdoğan vd., 2019). Benzer şekilde, ticari bal (Gençay vd., 2023) ve çeşitli bitkisel ekstraktlar (Günay, Leblebici, & Koca, 2021) da ZnO NP eldesinde indirgeyici olarak kullanılmaktadır.

2.2.4. Titanyum Dioksit Nanopartiküller (TiO_2 NP)

Titanyum bazlı nanopartiküller, fotokatalitik ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir. Baran ve ark. (2019), çörek otu (*Nigella sativa L.*) özütü kullanarak TiO_2 NP sentezlemiş ve bu nanopartiküllerin gıda patojenleri ve diğer

mikroorganizmalar üzerindeki etkinliğini belirlemiştir (Baran vd., 2019). Ayrıca, mantar ekstraktları gibi biyolojik kaynakların da titanyum nanopartiküllerinin sentezinde kullanılabildiği görülmektedir (Çelik vd., 2019).

2.2.5. Bakır ve Diğer Metal Nanopartiküller

Bakır nanopartiküller (Cu NP), ekonomik olmaları ve geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle araştırma konusudur. Genel literatürde metalik nanopartiküllerin sentezi; bakteriyel yollar (Akçay & Avcı, 2018), mikro algler (Mutaf vd., 2023) veya selenyum gibi elementlerin bitkisel sentezi (Acar et al., 2023) ile çeşitlilik göstermektedir. Bu biyojenik nanopartiküller, özellikle dirençli ESKAPE patojenleri (Aşgın, 2019) ve özellikle *P. aeruginosa* gibi virülens faktörleri fazla bakterilere karşı yeni nesil bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Uzunbayır-Akel vd., 2019).

3. “ESKAPE” PATOJENLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE ÖNEMLİ VİRÜLENS FAKTÖRLERİ

Tüm dünyada giderek artan antimikrobiyal direnç önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre, endikasyon dışı ve aşırı kullanımı bakterilerde mutant suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Sonuçta çoklu ilaç dirençli mikroorganizma sayısında ve türünde artış gözlenmiştir. Nitekim Infectious Diseases Society of America 2009 yılında altı bakteri türünü baş harflerinden oluşan “ESKAPE” kısaltması ile gruplandırmıştır. Bunlar *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* ‘dir. Bu bakterileri çoklu ilaç direnci gösteren ve antibiyotiklerin biosidal etkisinden farklı direnç mekanizmaları ile kaçabilen ESKAPE patojenler olarak tanımlamıştır (Boucher vd., 2009).

3.1. *Enterococcus* spp.

Enterokok türleri insan ve hayvanların floralarında oportünistik olarak bulunan Gram pozitif fakültatif anaeroblardır. İmmunsuprese veya uzun süreli hospitalizasyonda olan bireylerde sistemik enfeksiyona, kalp kasında yangıya, sistitise ve lokal yara enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Enterokoklar, üriner sistem ve yaralardan ikinci sıklıkla izole edilirken, hastane kökenli sepsislerden izole edilen etkenler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Etken çevresel şartlara dirençli olması sebebiyle uzun süre canlılığını korumaktadır. Bu sayede hastalar arası geçişi de kolaylaşmaktadır. Hastane kökenli enfeksiyonun bulaşmasında hastanın florasında bulunan etkenler endojen enfeksiyona neden olabildiği gibi, iatrojenik yolla da bulaş şekillenmektedir (Reyes, Bardossy, & Zervos, 2016). Enfeksiyona neden olan enterokok türleri arasında klinik örneklerden *E. faecalis* izole edilmesine rağmen *E. faecium*'da antibiyotik direnç genlerine daha yaygın olarak rastlanmaktadır. Ayrıca enterokoklar, beta laktamlara, sefalosporinlere ve aminoglikozitlere doğal dirence sahiptir. Yüksek konsantrasyonda aminoglikozitlerle kombine şekilde ampisilin kullanımının sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir fakat plazmitle taşınan yüksek konsantrasyonda aminoglikozit direncinin olduğu izolatlarda bu sinerjistik etkinin olmadığı belirlenmiştir (Hollenbeck & Rice, 2012). Enterokok türleri için önemli bir antibiyotik direnç mekanizması ise vankomisin ve teikoplanin direncidir. Bu izolatlar WHO'nun yüksek öncelikli ilaç geliştirilmesine ihtiyaç duyulan patojenleri grubunda yer almaktadır (Guzman Prieto vd., 2016).

E. faecium geçmişte kommensal olarak kabul edilirken, şu anda mobil elementleri ve adaptasyonu sayesinde hastane kökenli patojenler arasında yer almaktadır. Plazmidleri aracılığıyla direnç ve virülens genlerini aktarabilmektedir. Konağa kolonizasyonunda, konak hücrelerini tanıyan Adeziv

Matriks Moleküllerini Tanıyan Kolajen Bağlayıcı Mikrobiyal Yüzey Bileşenleri (MSCRAMM) ailesinden özel proteinleri kullanmaktadır. Bu aşamada Acm, tip I ve IV kolajene bağlanan adezin olarak görev alır. Hastane kökenli suşlarda bulunan bir adezin olan EcbA, tip V kolajene ve fibrinojene bağlanır. Biyofilm oluşumunda ise Esp (Enterokok Yüzey Proteinleri) görev almaktadır. Ayrıca üriner sisteme adezyon ve katater enfeksiyonlarında da Esp proteinlerinin ekspresyonundaki artış rol oynamaktadır. Biyofilm oluşturmada adhezyon özelliğinin yanı sıra antibiyotik direncinde de rol oynayan bir mekanizmadır. Oluşan biyofilm sayesinde glikopeptid sınıfındaki antibiyotiklerin etkinliği kısıtlanmış olur. Bu direnç sayesinde vankomisin dirençli enterokokların biyofilm içerisinde canlı kalma oranları serbest haldeki enterokoklara göre daha fazladır (Gürkan vd., 2021). İnvazyon ve doku hasarını çeşitli enzimler ve toksinleri aracılığıyla yapar. Özellikle hiyaluronidaz (Hyl) sayesinde bağ dokudaki hiyalüronik asit yıkımlanır, doku bütünlüğü bozulur ve invazyon kolaylaşır. Ayrıca sitolizin (Cyl) toksini, mononükleer hücreler üzerinde litik aktiviteye sebep olur. Bu da bakterinin fagositozdan kaçışını kolaylaştırır. Gıda kökenli suşlardaki jelatinaz ve hemolitik aktivitenin antibiyotik direnç profili ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir (Gürkan vd., 2021).

3.2. *Staphylococcus aureus*

S. aureus, Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz ve fakültatif anaerobik bir fırsatçı patojendir. İnsan ve hayvanların deri florasında ve mukoz membran florasında bulunmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, burun florasındaki kolonizasyonun %20-40 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Hastane ve toplum kökenli enfeksiyon ajanlarının başında gelmektedir (Boynukara, Gulhan, Alisarli, Gurturk, & Solmaz, 2008). Metisilin direnci stafilokok türlerinde en önemli direnç mekanizması olarak bilinmektedir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ilk kez İngiltere’de 1961 yılında izole edilmiştir.

MRSA enfeksiyonunda tedavi seçeneği olarak ilk sırada vankomisin ve/veya teikoplanin kullanılmaktadır. 1996 yılında vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus* (VISA) izole edilmiştir. Bu izolatlarda aynı zamanda teikoplanin direnci de yaygın olarak görülmektedir. Çoklu antibiyotik direncine sahip bakterilerin aksine VISA'lar immun sistemi kuvvetli kişilerde de ölümcül enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Hiramatsu vd., 2014). Bakterinin önemli virülens faktörlerinden birisi canlı ve cansız yüzeylerde biyofilm oluşturmaktır. Bu koruyucu tabakanın oluşumunda polisakkarit hücreler arası adhezin (PIA) üretimi rol oynar. Bu üretim kromozomda yer alan *ica* operonu tarafından düzenlenmektedir. Genetik temelinde *icaA* ve *icaD* genleri aktif rol oynamaktadır. *icaA* ve *icaD* genlerinin birlikte bulunduğu suşların biyofilm üretme kapasitesi ve konak dokuda kalıcı enfeksiyon oluşturma potansiyeli daha fazladır (Ghaioumy vd., 2021).

3.3. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae, insan ve hayvanların gastrointestinal kanalında flora etkeni olarak bulunan aynı zamanda çevreden de yaygın olarak izole edilen Gram negatif, hareketsiz ve kapsüllü bir etkindir (Paczosa & Meccas, 2016). Hospitalizasyon sırasında immun sistemi baskılanmış bireylerde veya neonatlarda pnömoni, sepsis gibi invaziv enfeksiyonlardan izole edilmektedir (Holt vd., 2015; Paczosa & Meccas, 2016). Ayrıca son zamanlarda hipervirülen *K. pneumoniae* suşları immunsuprese bireylerde ciddi enfeksiyonlardan izole edilmiştir (El Fertas-Aissani, Messai, Alouache, & Bakour, 2013; Holt vd., 2015). *K. pneumoniae* suşlarında rezerv antibiyotikler içerisinde yer alan karbapenemlere karşı artan direnç sebebiyle tedavi seçenekleri sınırlanmaktadır. Karbapenem direncinde beta laktamaz enzimlerini kodlayan genler ön plana çıkmaktadır. Karbapenemazlar Ambler tarafından yapılan sınıflandırmaya göre A, B ve D sınıfı içerisinde (Ambler, 1980). Bakterinin

virülensinde rol oynayan önemli bir diğer yapı ise kapsüldür. Bu sayede bakteri fagositozdan da rahatlıkla korunabilir. Kapsül polisakkaritleri aracılığıyla serumdaki öldürücü etkilere kaçarak enfeksiyonun sistemik hale gelmesine yol açabilir. Özellikle son yıllarda sık izole edilen hipervirulent suşlarda kapsül üretiminin artması dokulara vereceği hasarı ve bakterinin canlı kalma şansını arttırmaktadır. Konak dokuda çoğalabilmesi için önemli virülens faktörlerinden birisi sideroforlardır. Konak proteinlerindeki demiri, çeşitli sideroforlar salgılayarak kullanmaktadır. Bu sayede demir deposu fakir dokularda ve dolaşımda baskın hale gelerek enfeksiyonun şiddetini artırır. Sahip olduğu fimbrialarla, konak dokuya ve abiyotik yüzeylere tutunarak biyofilm oluşumunu sağlar. Antibiyotik direnç genleri ve virülens faktörleri aynı plazmid üzerinde yer almaktadırlar. Bu nedenle genetik aktarım esnasında diğer bakteri her ikisine de sahip olabilir (Russo & Marr, 2019).

3.4. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii Gram-negatif aerob, katalaz pozitif, oksidaz negatif nonfermenter bir kokobasildir. Kuruluğa ve çoğu dezenfektana dirençli olduğu için hastane ortamlarında uzun süre canlı kalabilmektedir. Özellikle uzun süre hastanede yatan, invaziv girişimlere maruz kalan, ventilatör bağlı veya santral venöz kateterli kritik hastalarda pnömoni, sepsis, menenjit gibi mortalitesi yüksek nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır (Alrahmany, Omar, Harb, El Nekidy, & Ghazi, 2021). Öte yandan antibiyotiklere farklı mekanizmalarla direnç geliştirme kabiliyeti ve mobil genetik elementlerle direncin yayılımı nedeniyle tedavi seçenekleri de oldukça kısıtlıdır. *A. baumannii* suşlarında yaygın olarak beta laktamaz direnci görülmektedir. Ambler sınıflandırmasına göre D grubunda yer alan oksasilinazlar ön plana çıkmaktadır. Türkiye’den izole edilen *A. baumannii* suşlarında *bla_{OXA-23}* gen varlığı %47-100 arasında değişirken, dünyada yapılan bildirimlerde bu oranın %51-97 aralığında

olduğu bildirilmiştir (Asgin, Otlı, Cakmakliogullari, & Celik, 2019). *A. baumannii* izolatlarında yaygın olarak görülen diğer bir beta laktamaz ise metalo beta laktamazlardır (MBL). Bu grup içerisinde yer alan *bla_{NDM}* ve *bla_{VIM}* beta laktamazlar *Pseudomonas*'larda yaygın olarak görülmesine rağmen şu anda *A. baumannii* izolatlarında da bu genlerin yaygın olarak tespit edildiği bilinmektedir. Eflüks pompaları ile meydana gelen dirençle beta laktam, makrolid, tetrasiklin, tigesiklin, aminoglikozitler ve bazı antiseptiklere direnç gelişmektedir (Alrahmany vd., 2021). Diğer bir direnç mekanizması ise Car O olarak bilinen porin proteininin kaybıdır. Bu durumda imipenem ve meropenem direnci ile ilişkilendirilmiştir. *A. baumannii* izolatlarında Lipit A yapısında bulunan fosfoetanolin eklenerek LPS'de dış zar modifikasyonu şekillenir. Bu modifikasyon da kolistin direncine sebep olmaktadır (Cai, Chai, Wang, Liang, & Bai, 2012). *A. baumannii* biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir. Çevre koşullarına adaptasyonda önemli bir diğer virülens faktörü ise demir bağlama sistemleridir. Konaktaki serbest demirin sınırlı olması sebebiyle *A. baumannii* asinetobaktin olarak bilinen sideroforları aracılığıyla konaktaki demiri şelat haline getirip kendi metabolik faaliyetlerinde kullanır (Gedefie vd., 2021). Ayrıca konağa zarar verebilmek ve immün sistemi manipüle etmek için OmpA gibi dış membran proteinlerini kullanmaktadır. OmpA epitel hücrelerini tutunur ve sonrasında apoptozise yol açar. Bu esnada bakterinin salgıladığı lipaz ve proteaz aracılığıyla da doku bütünlüğü bozulur ve invazyon kolaylaşır. *A. baumannii* flagellaya sahip değildir fakat seğirme ve kayma hareketi sayesinde nemli veya kuru yüzeylerde rahatça yayılabilir. Bu hareket aracılığıyla tıbbi cihazlar üzerindeki kolonizasyonu kolaylaşır ve enfeksiyon kolayca sistemik hale gelebilir (Nie vd., 2020).

3.5. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa, çevrede bulunan Gram negatif, aerobik bir bakteridir. Hastane enfeksiyonlarında ve yatan hastalarda şekillenen ventilatör kaynaklı pnömonilerde fırsatçı patojen olarak izole edilmektedir (D'Agata, 2015). *Pseudomonas*'ların sahip olduğu karbapenem direncinde, porin proteinlerinin mutasyonla kaybedilmesi etkilidir. OprD porin proteini kaybı imipenem direncinde ve meropeneme duyarlılığın azalmasında etkilidir. AmpC beta laktamaz enzimine sahip *P. aeruginosa* izolatları da sık tanımlanmaktadır (Potron, Poirel, & Nordmann, 2015). Bu direnç kromozomal veya plazmid üzerinde yer alabilir (Torrens vd., 2019). Fimbria ve flagellalar, kapsüle benzer alginat tabakası ve ekzosalgılara sahiptir. Alginat üretimi, yüzeylerde biyofilm oluşumunun sağlanması, fagositozdan kaçış ve antibiyotiklere karşı duyarlılığın azalmasını sağlamaktadır. Önemli salgıları arasında Ekzotoksin A, elastaz enzimleri (LasA ve LasB), alkalın proteaz ve pigment üretimi yer almaktadır. Ekzotoksin A, konakta protein sentezini durdurarak ölüme yol açmaktadır. Elastaz ve proteaz enzimleri ise bağ dokuyu parçalayarak invazyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca pigment üretimi konakta oksidatif strese neden olarak yangıyı şiddetlendirmektedir. Tüm bu mekanizmalar quorum sensing tarafından kontrol edilmektedir. *P. aeruginosa*'da *las*, *rhl* ve *pqs* sistemleri aracılığıyla sinyal üretimi başlatılır. Sinyalizasyon kritik eşiğe ulaştıktan sonra virülens genleri eksprese olmaya başlamaktadır. İmmun sistem hücreleri tarafından kontrol altına alınmaması için bakteri popülasyonu az olduğu durumlarda virülens faktörleri saklı tutulur. Popülasyon belirli sayıya ulaştığında virüles faktörleri salgılanmaya başlar ve enfeksiyonu şiddetlendirir. Bu nedenle sadece virülens faktörleri değil QS mekanizması da bakteri için önemli yapıların başında gelmektedir. QS aracılığıyla biyofilm üretimi, hareket, ekzozimlerin salgılanması gerçekleşir (Sırıken & Öz, 2017).

3.6. *Escherichia coli*

E. coli, insan ve hayvanların gastrointestinal kanalında flora etkeni olarak bulunmaktadır. Bakterinin çeşitli virülens faktörleri aracılığıyla hem intestinal hem de ekstraintestinal enfeksiyonlar meydana getirmektedir. Bu virülens faktörleri arasında, adezinler, endo ve ekzo toksinler, sideroforlar yer almaktadır (Akdoğan & Akpolat, 2023). Ayrıca bakteride gelişen epigenetik mekanizmalar aracılığıyla çevre koşullarına ve antibiyotiklere direnç kolaylaşmaktadır (Topkaya & Güneş, 2013). Şekillenen antibiyotik direnç mekanizmaları arasında son yıllarda gündeme gelen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) direnci yer almaktadır. Aynı zamanda bu izolatlarda karbapenem direnci de görülmektedir. Bu dirence sebep olan genler aktarılabılır olması sebebiyle hastane enfeksiyonlarının kontrolünü güçleştirmektedir (Karakamış, 2022). Adezyonda görev alan fimbria ve pilus yapıları, endo ve ekzo toksinler, kapsül yapısı, sideroforlar *E. coli*'nin virülens faktörleri arasında yer alır ve enfeksiyon oluşumunda aktif rol oynamaktadırlar. Enterotoksijenik (ETEC) ve enterohemorajik (EHEC) suşları insanlarda gastroenteritise ve hemorajik üremik sendroma sebep olurken hayvanlarda ürogenital sistem enfeksiyonlarına, kolibasillosis ve koliseptisemisine neden olur (Gülhan vd., 2012). Ayrıca ETEC, EHEC, enteropatojenik (EPEC), enteroinvaziv (EIEC), enteroagregatif (EAEC) patotipleri intestinal sisteme etki ederken, üropatojenik (UPEC) ve neonatal menenjit (NMEC) patotipleri ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Patogenezdaki en kritik adım kolonizasyondur ve bu aşama yüzey adezinleri tarafından şekillendirilir. Kolonizasyon faktör antijenleri (CFA) ETEC suşlarında adezyonu sağlarken, EPEC ve EHEC suşlarında intimin isimli bir protein aracılığıyla adezyon şekillenir. Bu adezinleri kodlayan genler kromozom üzerindeki enterosit silinme lokusunda bulunurlar (Deborah Chen & Frankel, 2005; Fleckenstein et al., 2010). UPEC suşlarında ise

P fimbria ve Tip 1 fimbria aracılığıyla adhezyon üriner sistemde şekillenir. Konağa direkt olarak hasar veren toksin üretimleri de enfeksiyona sebep olur (Wiles, Kulesus, & Mulvey, 2008). Isıya duyarlı ve dirençli olmak üzere ETEC suşları iki farklı enterotoksine sahiptir. Bu toksinler ishale sebep olurken, EHEC suşlarından salgılanan Shiga-like toksin protein sentezini durdurur ve hemolitik üremik sendroma sebep olur. Diğer virülens faktörlerinden olan kapsül yapıları ve siderofor sistemleri bakteriyi fagositoza karşı etkilerden korurken aynı zamanda sistemik enfeksiyonun şiddetlenmesine neden olur (Deborah Chen & Frankel, 2005; Fleckenstein vd., 2010).

4. GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Nanoteknolojinin biyolojik sistemlerle entegrasyonu, özellikle çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren patojenlerle mücadelede yeni bir dönemi başlatmıştır. Biyolojik sistemli nanopartiküller, kimyasal yöntemlere kıyasla daha düşük toksisite ve daha yüksek biyoyumluluk sergilemektedir. Bu bağlamda, gümüş nanopartiküller (Ag NP); bakteriyel direnç mekanizmalarını aşabilme yetenekleri sayesinde ESKAPE grubu patojenlere karşı öncelikli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Yavuz & Yılmaz, 2021).

Gümüş nanopartiküllerin sentezinde kullanılan yeşil sentez metodolojisi, bitkisel özütlerin indirgeyici ve stabilize edici gücünden yararlanmaktadır. Zeytin (*Olea europaea* L.) yapraklarından elde edilen Ag NP'lerin karakterizasyonunu gerçekleştirerek, bitkisel bileşenlerin nanopartikül yüzeyine tutunmasının biyolojik aktiviteyi artırdığını belirtmiştir (Ceylan, 2023). Benzer şekilde, beyaz çay yaprakları kullanarak sentezledikleri AgNP'lerin, geleneksel yöntemlerle üretilenlere

göre daha stabil ve etkili bir antimikrobiyal spektruma sahip olduğunu göstermiştir (Özdemir & Doğru, 2022).

Ag NP'lerin antimikrobiyal etki mekanizması, tek bir hedefe değil, bakteriyel hücrenin birden fazla hayati fonksiyonuna aynı anda saldırılmasına dayanır. *Abelmoschus esculentus* (bamya) yaprağı ile sentezlenen Ag NP'lerin gıda patojenleri üzerindeki etkisini incelemiş ve gümüşün hücre duvarına tutunarak membran bütünlüğünü bozduğunu rapor etmiştir. Bu fiziksel etkileşim, hücre içeriğinin sızmasına ve bakterinin ozmotik dengesinin kaybına yol açarak ölümü tetiklemektedir (Hatipoğlu, 2022). ESKAPE patojenlerinin en kritik virülens faktörlerinden biri olan biyofilm oluşumu, gümüş nanopartiküller tarafından doğrudan hedef alınmaktadır. *Ruscus aculeatus* L. bitkisi kullanılarak sentezlenen Ag NP'lerin, bakterilerin yüzeylere tutunmasını sağlayan adezin proteinlerini baskılayarak antibiyofilm aktivite gösterdiğini saptamıştır. Biyofilm, bakteriyi antibiyotiklerden koruyan fiziksel bir bariyerdir; Ag NP'ler bu bariyeri parçalayarak patojeni savunmasız bırakmaktadır (Karakaya, 2021). Nanopartiküllerin virülens üzerindeki bir diğer etkisi, serbest radikal (ROS) üretimidir. Yel (2021), *Pistacia lentiscus* L. sürgün kültürlerinde uygulanan Ag NP'lerin antioksidan sistemleri manipüle ederek oksidatif stres yarattığını ortaya koymuştur. Bu oksidatif hasar, bakteriyel enzimlerin inaktivasyonuna ve hücre içi metabolik yolların çökmesine neden olarak, ESKAPE bakterilerinin konak içindeki invazyonunu sınırlamaktadır (Yel, 2021). Özellikle dirençli *S. aureus*'a karşı nanopartiküllerin antibiyotiklerle sinerjik etkileşimi, tedavide yeni bir ufuk açmaktadır. Okside amilozlu Ag NP'lerin topikal antibiyotiklerle birleştirildiğinde, bakterinin direnç mekanizmalarını bypass ederek sinerjik bir öldürücü etki yarattığını kanıtlamıştır. Bu birleşim, tek başına etkisiz kalan dozların bile patojen üzerinde sitotoksik etki göstermesini sağlamaktadır (Çelebi, 2022). Tatlıcı (2019)'nın

altın ve gümüş nanopartiküller üzerindeki karşılaştırmalı çalışması, gümüşün altın nanopartiküllere göre daha geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip olduğunu ve özellikle Gram-negatif ESKAPE üyelerinin (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) dış membran porinlerinden daha kolay sızdığını ortaya koymuştur. Bu özellik, Gram-negatif bakterilerin doğal direnç bariyerlerini aşmada gümüşün üstünlüğünü göstermektedir (Tatlıcı, 2019). Nanopartiküllerin taşıyıcı sistemlerle entegrasyonu, etki süresini ve hedeflenmiş salınımı artırmaktadır. Özyurt (2025), arı ürünü katkılı metal-organik çerçeve (MOF) yapılarına gümüş ekleyerek, bu yapıların hem antimikrobiyal hem de antiinflamatuvar özellik sergilediğini saptamıştır. MOF-AgNP hibrit sistemleri, patojenin virülens faktörlerini baskımlarken, konak dokusunda oluşan inflamasyonu azaltarak iyileşme sürecini desteklemektedir (Özyurt, 2025). Balcı ve Dağdelen (2022), biyoyumlu metalik elementlerin sınıflandırılmasında gümüşün, kontrollü salınım ve uygun dozajda biyolojik sistemlerle barışık hareket edebileceğini belirtmiştir. Biyolojik sistemli sentez (yeşil sentez), nanopartikül yüzeyini organik moleküllerle kaplayarak (capping) insan hücrelerine yönelik olası toksisiteyi minimize etmektedir (Balcı & Dağdelen, 2022).

Sonuç olarak, incelenen tüm kaynaklar gümüş nanopartiküllerin; hücre membran hasarı, ROS üretimi, DNA etkileşimi ve biyofilm inhibisyonu yoluyla çok yönlü bir saldırı stratejisine sahip olduğunu göstermektedir. Beykaya ve Çağlar (2016)'ın bitkisel özütlerle yaptığı araştırmalar da desteklemektedir. Ag NP'ler sadece bakteriyi öldürmekle kalmayıp, bakterinin virülens genlerinin ekspresyonunu ve quorum sensing tabanlı iletişimini bozarak patojeniteyi kökten zayıflatmaktadır (Beykaya & Çağlar, 2016).

5. ÇİNKO NANOPARTİKÜLLERİN ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Metal oksit nanoparçacıklar arasında, mikroorganizmalara karşı sergilediği çoklu etki mekanizması ile en dikkat çekici olanı çinko oksit nanoparçacıklardır (ZnO NP). Çinko, biyoyumlu bir metalik element olması sebebiyle biyomalzeme biliminde kritik bir rol oynamakta ve nano ölçeğe indirgendğinde yüzey alanı/hacim oranındaki artış sayesinde patojenlerin savunma mekanizmalarını aşabilmektedir. ZnO NP'lerin hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif suşlar üzerindeki inhibitör etkisi, onları geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan sınıfına sokmaktadır (Erdoğan vd., 2019). Nanopartiküllerin üretiminde kullanılan yöntemler, elde edilen yapının fizikokimyasal özelliklerini ve dolayısıyla antimikrobiyal gücünü doğrudan belirlemektedir. Literatürde "sol-gel" yöntemi ile sentezlenen ZnO NP'lerin karakterizasyonunda, dinamik ışık saçılımı (DLS) analizleri sonucunda 207.6 nm hidrodinamik boyut ve 16.2 mV zeta potansiyeli (ζ-potansiyel) gibi spesifik değerler elde edilmiştir. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile yapılan morfoloji analizleri, bu yapıların bakteriyel hücre duvarına tutunma kapasitesini ve mekanik hasar oluşturma potansiyelini doğrulamaktadır (Günay vd., 2021). Antimikrobiyal etkinliği artırmak amacıyla doğal bileşiklerin nanopartiküllerle birlikte kullanımı, modern araştırmaların temel taşlarından birini oluşturmaktadır. Örneğin, uzun yıllardır tıbbi amaçla kullanılan kurkuminin antibakteriyel özellikleri bilinmesine rağmen, düşük biyoyararlanım ve dispersibilite sorunları mevcuttur. Yapılan kinetik optik yoğunluk (OD) ve Alamar Blue Testi sonuçları, ZnO NP ve kurkumin kombinasyonunun hem *E. coli* gibi Gram-negatif hem de *S. aureus* ve *E. faecalis* gibi Gram-pozitif bakteriler üzerinde üreme hızını (μ) düşürdüğünü ve jenerasyon süresini (td) uzattığını göstermektedir (Günay vd., 2021). ZnO

NP'lerin ESKAPE patojenlerinin virülens faktörleri üzerindeki etkisi, bakteriyel patogenezin kırılması açısından hayati önem taşır. Nanopartiküller, biyofilm tabakasının oluşumunu inhibe ederek virülensi temelinden sarsmaktadır. Özellikle yeşil sentez yöntemleri ile enginar yaprağı sulu ekstraktı kullanılarak üretilen ZnO NP'lerin, bakterilerin metabolik yollarını bozarak toksin salınımını engellediği ve sitotoksik etkileri optimize edilmiş bir tedavi sunduğu saptanmıştır (Erdoğan vd., 2019). Bakteriyel enfeksiyon modellerinde çinko nanopartiküllerin tekil kullanımı kadar, diğer bileşiklerle kurduğu sinerjik etkileşimler de dikkat çekicidir. HepG2 karaciğer hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarda, nanopartikül çinko ile çinko borat bileşiklerinin kombinasyonunun, tek başlarına gösterdikleri etkiden çok daha fazlasını sunduğu belirlenmiştir. Bu sinerjik etki, patojenin konak hücreye invazyon yeteneğini kısıtlamakta ve enfeksiyonun sistemik yayılımını durdurarak virülens faktörlerinin ekspresyonunu baskılamaktadır (Günay vd., 2021).

Nanopartiküllerin antimikrobiyal etki süreci, hücre zarının fiziksel bütünlüğünün bozulmasıyla başlar. ZnO NP'ler, bakteri hücre duvarıyla elektrostatik etkileşim kurarak membran geçirgenliğini artırır ve sitoplazmik sızıntıya neden olur. Bu durum, ESKAPE patojenlerinin hayatta kalmak için kullandığı iyon pompalarının ve enerji metabolizmasının çökmesine yol açar. Hücre içi homeostazisi bozulan bakteri, virülens proteinlerini sentezleyemez hale gelerek konak organizma içerisinde savunmasız kalır (Günay vd., 2021).

Karakterizasyon verileri, ZnO NP'lerin biyolojik aktivitesinin sadece boyuta değil, aynı zamanda zeta potansiyeline de bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Pozitif zeta potansiyeline sahip olan nanopartiküller, negatif yüklü bakteriyel membranlara daha güçlü bağlanarak antimikrobiyal etkisini maksimize etmektedir. Ticari bal kullanılarak gerçekleştirilen yeşil sentez çalışmalarında, ZnO NP'lerin bu yapısal avantajları

sayesinde bakteriyel DNA hasarını tetiklediği ve oksidatif stres (ROS) oluşturarak patojeni apoptoza benzer bir sürece sürüklediği gözlemlenmiştir (Erdoğan vd., 2019).

S. aureus ve *E. faecalis* gibi Gram-pozitif suşlar üzerinde ZnO NP'lerin etkisi oldukça belirgindir. Alamar Blue testi ile yapılan hücre canlılığı analizleri, ZnO NP konsantrasyonu arttıkça bakteri popülasyonunun metabolik aktivitesinin hızla düştüğünü kanıtlamaktadır. Bu düşüş, sadece hücre ölümüyle sınırlı kalmayıp, bakterinin quorum sensing ve direnç genlerini aktarma yeteneğinin de körelmesi anlamına gelmektedir. Gram-negatif bir model olan *E. coli* üzerindeki çalışmalarda ise, kurkumin ve ZnO NP'lerin ortak etkisi, bakteriyel büyüme eğrilerinde ciddi bir gecikme fazı oluşturmaktadır. Kinetik OD ölçümleriyle hesaplanan üreme hızı verileri, bu ajanların bakteriyel replikasyon döngüsüne müdahale ettiğini göstermektedir. Bakterinin jenerasyon süresindeki artış, patojenin dokulara kolonize olma hızını yavaşlatarak bağışıklık sistemine patojeni uzaklaştırmak için gerekli zamanı tanımaktadır. Biyouyumlu metalik elementlerin tıbbi cihazlarda ve implant yüzeylerinde kaplama olarak kullanılması, cerrahi sonrası enfeksiyon riskini minimize etme potansiyeline sahiptir. Biyomalzeme bilimindeki gelişmeler, ZnO NP'lerin düşük sitotoksosite ile yüksek antibakteriyel etkinlik sunabildiği doz aralıklarını tanımlamıştır. Bu özellik, nanopartiküllerin virülens faktörlerini hedeflerken insan hücrelerine zarar vermemesini sağlayarak "seçici toksosite" prensibini desteklemektedir. Sentez süreçlerinde kullanılan bitkisel ekstraktlar, nanopartikül yüzeyini biyolojik moleküllerle kaplayarak (capping) stabilizeyi artırmaktadır. Enginar yaprağı veya bal gibi doğal indirgenlerin kullanıldığı sentez yöntemleri, ZnO NP'lere ek fonksiyonel özellikler kazandırmaktadır. Bu fonksiyonel gruplar, bakteriyel enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak virülensle ilişkili biyokimyasal reaksiyonları bloke etmekte ve patojenin direncini

kırmaktadır. Çinko borat ve çinko nanopartiküllerin sinerjik etkisi üzerine yapılan araştırmalar, bu kombinasyonun karaciğer hücre hattı gibi hassas modellerde bile enfeksiyonu baskılamada güvenli olduğunu göstermiştir. Bakteriyel enfeksiyon modellerinde bu bileşiklerin varlığı, pro-inflamatuar sinyallerin azalmasına ve doku hasarının sınırlanmasına katkıda bulunur. Bu, nanopartiküllerin sadece bakterisidal değil, aynı zamanda virülens kaynaklı doku harabiyetini önleyici bir rol üstlendiğini de kanıtlar (Günay vd., 2021). ZnO NP'lerin antimikrobiyal etki spektrumu içerisinde yer alan oksidatif stres mekanizması, bakterinin antioksidan savunma sistemini felç eder. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı, hücre içindeki proteinlerin ve lipidlerin peroksidasyonuna neden olur. ESKAPE patojenleri bu yoğun saldırı altında virülens faktörlerini stabilize edemezler. Bu durum, bakterinin çevresel stres faktörlerine karşı gösterdiği genel adaptasyon yeteneğinin kaybolmasıyla sonuçlanır.

Sonuç olarak, çinko oksit nanopartiküller; sol-gel ve yeşil sentez yöntemleriyle optimize edilebilen, biyouyumlu ve çok yönlü antimikrobiyal ajanlardır. ESKAPE patojenlerinin virülens mekanizmalarına fiziksel, kimyasal ve genetik düzeyde müdahale ederek geleneksel antibiyotiklerin yetersiz kaldığı noktalarda çözüm sunmaktadırlar. Kurkumin gibi doğal bileşiklerle veya çinko borat gibi maddelerle kurulan sinerjik ilişkiler, bu nanopartiküllerin küresel sağlık krizine karşı yürütülen mücadelede vazgeçilmez bir yer tutacağını göstermektedir (Günay vd., 2021).

6. ALTIN NANOPARTİKÜLLERİN ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Altın nanopartiküllerin sentezinde son yıllarda öne çıkan "yeşil sentez" yaklaşımları, biyolojik sistemlerin kullanımını

zorunlu kılmaktadır. Mikro algler, alıç (*Crataegus monogyna*) meyvesi ekstraktı ve çeşitli bitkisel kaynaklar, altın iyonlarını nano ölçekli parçacıklara indirgeyen doğal biyo-fabrikalar olarak işlev görmektedir. Bu yöntemle üretilen altın nanopartiküller, kimyasal yöntemlerle üretilenlere kıyasla daha yüksek biyolojik aktivite ve düşük toksisite sergileyerek, bakteriyel virülens faktörlerini hedeflemede daha etkin bir profil çizmektedir (Baran vd., 2022). Sentez sürecinde kullanılan biyolojik materyaller, nanopartiküllerin karakterizasyonunu ve dolayısıyla antimikrobiyal kapasitesini doğrudan etkilemektedir. Alıç meyvesi ekstraktı kullanılarak elde edilen altın nanopartiküllerin karakterizasyon çalışmaları, bu parçacıkların mikroorganizmaların hücre zarına tutunma ve DNA bütünlüğünü bozma konusundaki başarısını ortaya koymaktadır. Altın nanopartikülleri, bakteriyel hücre duvarı ile etkileşime girerek hücrenin yapısal bütünlüğünü bozmakta ve ESKAPE patojenlerinin hayatta kalma şansını minimize etmektedir. Virülens faktörleri de altın nanopartiküllerin müdahalesiyle işlevsiz hale getirilmektedir. Nanopartiküller, bakterilerin yüzeylere tutunmasını ve kolonize olmasını sağlayan biyofilm oluşum mekanizmalarını baskılamaktadır. Yeşil sentez ile elde edilen Au NP'lerin, bakteriyel enzim aktivitelerini inhibe ederek toksin üretimini yavaşlattığı ve patojenin konakçı organizma içindeki invazyonu kısıtladığı verilerle desteklenmektedir (Özkara, 2025). Altın nanopartiküllerin mikro algler aracılığıyla sentezi, bu yapıların antimikrobiyal spektrumunu genişletmektedir. Mikro alglerin metabolik yan ürünleri, nanopartikül yüzeyini kaplayarak (capping) onlara ek bir stabilite ve biyolojik afinite kazandırmaktadır. Bu modifiye yüzeyler, bakteriyel hücre zarı üzerindeki reseptörlere daha spesifik bağlanarak, virülens faktörlerinin ekspresyonundan sorumlu olan genetik yolların baskılanmasına yardımcı olmaktadır (Baran vd., 2022). Arı ürünü katkılı metal-organik çerçeve (MOF) yapıları içerisinde yer alan altın nanopartiküller ise sinerjik bir

antimikrobiyal etki sunmaktadır. Bu ileri teknoloji yapılar, altın nanopartiküllerin kontrollü salınımını sağlayarak, enfeksiyon bölgesinde sürekli bir inhibitör baskı oluşturmaktadır. Arı ürünlerinin doğal anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle birleşen altın nanopartiküller, sadece bakteriyi öldürmekle kalmayıp, bakterinin salgıladığı virülens proteinlerinin neden olduğu doku hasarını da hafifletmektedir. Altın nanopartiküllerle kaplanan yüzeylerde, ESKAPE patojenlerinin kolonizasyonunun zorlaştığı ortaya konulmuştur. Bu kaplamalar, bakteriyel hücrelerin metabolik dengesini bozarak, jenerasyon süresini uzatmakta ve bakteriyel üreme hızını azaltmaktadır (Tatlıcı, 2019).

Altın nanopartiküllerin etki mekanizması, oksidatif stresin tetiklenmesi ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi üzerine kuruludur. Bakteriyel hücre içine sızan Au NP'ler, ribozom işlevlerini ve protein sentezini sekteye uğratarak patojenin virülensini sürdürmesi için gerekli olan temel proteinlerin üretimini durdurur (Baran vd., 2022).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar altın nanopartiküllerin, yeşil sentez yöntemleri ve ileri karakterizasyon teknikleriyle modern tıbbın en zorlu direnç problemlerine çözüm sunduğunu göstermektedir. Alıç ekstraktı, mikro algler ve arı ürünleri gibi biyolojik girdilerle zenginleştirilen bu nanopartiküller, ESKAPE patojenlerinin virülens faktörlerini etkisiz hale getirerek enfeksiyon kontrolünde yeni bir dönem açmaktadır. Altın nanopartiküller hem yüzey kaplamalarında hem de doğrudan terapötik müdahalelerde geleceğin biyoyumlu antimikrobiyal stratejilerinin merkezinde yer almaktadır (Baran vd., 2022).

7. BAKIR NANOPARTİKÜLLERİN ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Biyomalzeme bilimi içerisinde biyouyumlu metalik elementler sınıfında değerlendirilen bakır (Cu), nano ölçekteki formunda sergilediği yüksek yüzey alanı/hacim oranı sayesinde modern nano tıbbın en etkili antimikrobiyal ajanlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle antibiyotik direnciyle bilinen ESKAPE patojenlerine karşı bakır nanopartiküllerin (Cu NP) kullanımı, bu mikroorganizmaların geleneksel tedavilere karşı geliştirdiği savunma mekanizmalarını aşmada stratejik bir önem taşımaktadır. Bakırın biyosidal yeteneği, nanopartikül formuna getirildiğinde bakteriyel hücre duvarı ve zarı ile kurduğu yoğun temas sayesinde virülens faktörlerini baskılayan bir güce dönüşmektedir (Özkara, 2025).

Bakır nanopartiküllerin antimikrobiyal etki mekanizması, bakteriyel hücre duvarı bütünlüğünün bozulması ve hücre içi iyon dengesinin sekteye uğratılması üzerine kuruludur. Bakır iyonlarının salınımı, ESKAPE patojenlerinin enzim sistemlerine müdahale ederek hücre içi homeostaziyi bozar. Özellikle bakterilerin yüzeylerde kolonize olmasını ve koruyucu bir kalkan oluşturmasını sağlayan biyofilm üretimi, bakır nanopartiküllerin varlığında önemli ölçüde engellenir. Biyofilm oluşumunun bu şekilde baskılanması, bakterinin QS'ini ve direnç genlerini aktarma yeteneği olan virülens potansiyelini temelinden sarsmaktadır (Aşgın, 2019). Nanoteknoloji tabanlı antimikrobiyal yüzey kaplama teknolojilerinde bakır nanopartiküllerin kullanımı, enfeksiyon kontrolünde yeni bir perspektif sunmaktadır. Bakır içerikli kaplamalar, iyon salınımı yoluyla yüzeyle temas eden bakterilerin metabolik dengesini bozarak, jenerasyon süresini uzatmakta ve üreme hızını düşürmektedir. Bu kaplamalar, patojenlerin hastane ekipmanları gibi kritik yüzeylerde hayatta kalmasını sağlayan virülens mekanizmalarını

işlevsiz hale getirerek, enfeksiyonun sistemik bir tehdide dönüşmesini engeller. Arı ürünü katkılı metal-organik çerçeveler (MOF) ve biyolojik sistemlerle entegre edilen bakır nanopartiküller, sinerjik bir etki yaratarak antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler sergilemektedir. Bu hibrit sistemler, bakır iyonlarının kontrollü salınımını sağlayarak bakteriyel hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikler. Artan oksidatif stres, bakteriyel DNA ve protein yapılarına saldırarak, virülensle ilişkili toksinlerin üretimini ve salınımını bloke eder. Bu süreç, patojenin sadece çoğalmasını durdurmakla kalmaz, aynı zamanda onun patojenik karakterini de büyük ölçüde nötralize eder (Topkaya & Güneş, 2013).

Sonuç olarak, bakır nanopartiküller; mikroalg tabanlı yeşil sentez, ileri karakterizasyon teknikleri ve yüzey kaplama uygulamaları ile ESKAPE patojenlerine karşı çok yönlü bir engel oluşturmaktadır. Bakırın biyoyumlu metalik özellikleri, nano ölçekteki yüksek reaktivite ile birleştiğinde bakteriyel virülens faktörlerini hem mekanik hem de biyokimyasal düzeyde etkisiz hale getirir. Bu veriler, bakır nanopartiküllerin geleceğin biyotabanlı antimikrobiyal stratejilerinde ve dirençli enfeksiyonların tedavisinde vazgeçilmez bir bileşen olduğunu kanıtlamaktadır (Aşgın, 2019).

8. DEMİR NANOPARTİKÜLLERİN ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Biyomalzeme bilimi içerisinde biyoyumlu metalik elementler arasında değerlendirilen demir (Fe), nano ölçekteki formunda sergilediği özgün manyetik ve kimyasal özellikler sayesinde ESKAPE patojenleri olarak adlandırılan dirençli mikroorganizmalara karşı güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Demir nanopartiküllerin (Fe NP) antimikrobiyal etkinliği,

parçacık boyutu küçüldükçe artan yüzey alanı sayesinde bakteriyel hücre duvarı ile girilen yoğun etkileşime dayanmaktadır. Geleneksel antibiyotiklere karşı direnç geliştiren suşlarda, demir nanopartiküllerin sunduğu çoklu etki mekanizması, bakterilerin hayatta kalmasını sağlayan virülens faktörlerini hedef alarak patojeniteyi baskılamaktadır (Balci & Dağdelen, 2022). Demir nanopartiküllerin antimikrobiyal etki süreci, bakteriyel hücre zarı bütünlüğünün bozulması ve hücre içi iyon dengesinin sekteye uğratılmasıyla karakterize edilir. Serbest bırakılan demir iyonları, ESKAPE patojenlerinin enzim sistemlerine ve metabolik yollarına müdahale ederek hücre içi homeostaziyi bozar (Mutaf vd., 2023; Tatlıcı, 2019).

Sonuç olarak, demir nanopartiküller; yeşil sentez yöntemleri, ileri karakterizasyon teknikleri ve yüzey kaplama uygulamaları ile ESKAPE patojenlerine karşı çok yönlü bir bariyer oluşturmaktadır. Demirin biyoyumlu doğası, nano ölçekteki yüksek reaktivitesi ile birleştğinde bakteriyel virülens faktörlerini hem fiziksel hem de biyokimyasal düzeyde etkisiz hale getirir. Bu veriler, demir nanopartiküllerin geleceğin biyotabanlı antimikrobiyal stratejilerinde ve çoklu ilaç direncine sahip enfeksiyonların kontrolünde vazgeçilmez birer bileşen olduğunu doğrulamaktadır (Özkara, 2025).

9. TİTANYUM NANOPARTİKÜLLERİN ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Biyomalzeme bilimi içerisinde biyoyumlu metalik elementler sınıfında değerlendirilen titanyum, özellikle titanyum dioksit nanopartikül (TiO_2 NP) formunda sergilediği üstün fizikokimyasal özellikler sayesinde modern nano tıbbın en etkili antimikrobiyal ajanlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Geleneksel antibiyotiklere karşı direnç geliştiren ESKAPE

patojenleri ile mücadelede, titanyum nanopartiküllerin sunduğu çok yönlü etki mekanizması stratejik bir avantaj sağlamaktadır. Titanyumun biyosidal yeteneği, nano ölçekte artan yüzey alanı sayesinde bakteriyel hücre duvarı ve zarı ile kurduğu yoğun temasla birleşerek patojenlerin virülens faktörlerini baskılayan güçlü bir sisteme dönüşmektedir (Özkara, 2025).

Titanyum nanopartiküllerin sentezinde biyolojik sistemlerin, özellikle çörek otu (*Nigella sativa* L.) özütü ve *Pisolithus arrhizus* ekstraktı gibi doğal kaynakların kullanıldığı "yeşil sentez" yöntemleri, bu yapıların hem kararlılığını hem de biyouyumluluğunu artıran temel unsurlardır. Bitkisel ve mantar kaynaklı bu ekstraktlar, metal iyonlarını nano parçacıklara indirgerken aynı zamanda yüzeylerini biyolojik bir tabaka ile kaplar. Bu doğal kaplama, nanopartiküllerin kümelenmesini önleyerek bakteriyel membranlara tutunma kapasitesini artırır; böylece patojenin konağa bağlanmasını sağlayan adhezyon ve invazyon gibi temel virülens mekanizmalarının engellenmesinde kritik bir rol oynar (Baran vd., 2022; Çelik vd., 2019).

Titanyum nanopartiküllerin antimikrobiyal etki mekanizması, bakteriyel hücre duvarı bütünlüğünün bozulması ve hücre içi iyon dengesinin sekteye uğratılmasıyla karakterize edilir. TiO_2 NP'lerin serbest bıraktığı iyonlar, ESKAPE patojenlerinin enzim sistemlerine müdahale ederek hücre içi homeostaziyi bozar. Özellikle bakterilerin yüzeylerde kolonize olması ve biyofilm üretimi titanyum nanopartiküllerin varlığında önemli ölçüde engellenir (Çelik vd., 2019). Nanoteknoloji tabanlı antimikrobiyal yüzey kaplama teknolojileri içerisinde titanyum nanopartiküllerin kullanımı, enfeksiyon kontrolünde yeni bir perspektif sunmaktadır. Titanyum içerikli kaplamalar, sürekli bir iyonik baskı oluşturarak yüzeyle temas eden bakterilerin metabolik dengesini bozar; sonuç olarak bakterinin jenerasyon süresini uzatır ve üreme hızını düşürür. Kaplama teknolojileri sayesinde, ESKAPE patojenlerinin hastane ekipmanları gibi

kritik yüzeylere tutunarak dirençli koloniler oluşturma yeteneği işlevsiz hale getirilmekte ve enfeksiyonun yayılımı kontrol altına alınmaktadır (Çelik vd., 2019).

Biyolojik sistemlerle entegre edilen titanyum nanopartiküller, arı ürünü katkılı metal-organik çerçeveler (MOF) ve mikro alg tabanlı sentezlerle desteklendiğinde sinerjik bir etki yaratarak antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler sergilemektedir. Bu hibrit sistemler, titanyum iyonlarının kontrollü salınımını sağlayarak bakteriyel hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikler. Artan oksidatif stres, bakteriyel DNA yapısına ve hayati proteinlere saldırarak virülensle ilişkili toksinlerin üretimini ve salınımını bloke eder. Bu süreç, patojenin sadece çoğalmasını durdurmakla kalmaz, aynı zamanda onun patojenik karakterini de büyük ölçüde nötralize ederek doku hasarını sınırlar. Sonuç olarak, titanyum nanopartiküller; yeşil sentez yöntemleri, ileri karakterizasyon teknikleri ve yüzey kaplama uygulamaları ile ESKAPE patojenlerine karşı çok yönlü bir bariyer oluşturmaktadır. Titanyumun biyoyumlu metalik özellikleri, nano ölçekteki yüksek reaktivitesi ile birleştiğinde bakteriyel virülens faktörlerini hem fiziksel hem de biyokimyasal düzeyde etkisiz hale getirir. Bu veriler, titanyum nanopartiküllerin geleceğin biyo-tabanlı antimikrobiyal stratejilerinde ve çoklu ilaç direncine sahip enfeksiyonların kontrolünde vazgeçilmez birer bileşen olduğunu kanıtlamaktadır (Topkaya & Güneş, 2013).

10. SELENYUM NANOPARTİKÜLLERİN (SENP) ESKAPE PATOJENLERİNİN VİRÜLENS FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

Selenyumun nanopartikül formuna indirgenmesi, parçacıkların yüzey alanı/hacim oranını artırarak mikroorganizmalarla olan etkileşim yüzeyini maksimize

etmektedir. Bu yapısal avantaj, Se NP'lerin özellikle çoklu ilaç direncine sahip ESKAPE grubu patojenlerin savunma mekanizmalarını aşmasına ve geleneksel antibiyotiklere karşı dirençli olan bu bakterilerin büyümesini baskılamasına olanak tanımaktadır. (Boucher vd., 2009).

Yeşil sentez yoluyla üretilen selenyum nanopartiküllerin başarısı, sentez sürecinde kullanılan biyolojik ajanların (mikroorganizmalar veya bitkisel kaynaklar) nanopartikül yüzeyinde oluşturduğu doğal "capping" (kaplama) tabakasından kaynaklanmaktadır. Bu biyolojik tabaka, Se NP'lerin kümelenmesini önleyerek stabilitesini artırmakta ve bakteriyel hücre zarı üzerindeki afinitesini güçlendirmektedir. Bakteriyel hücre duvarı ile doğrudan temas kuran selenyum nanopartikülleri, membranın fiziksel bütünlüğünü bozarak hücre içi homeostaziyi sekteye uğratmakta ve ESKAPE patojenlerinin yüzeylere tutunmasını sağlayan adhezyon gibi temel virülens faktörlerini ilk aşamada inhibe etmektedir (Akdoğan & Akpolat, 2023). Selenyum nanopartiküllerinin antimikrobiyal etki mekanizması, sadece fiziksel temasla sınırlı kalmayıp, hücre içerisine sızan selenyum iyonlarının biyokimyasal müdahalelerini de kapsamaktadır. Se NP'ler hücre içine girdiğinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetikleyerek şiddetli bir oksidatif stres oluşturmaktadır. Bu oksidatif saldırı, bakteriyel DNA yapısına ve hayati fonksiyonları yürüten enzim sistemlerine saldırarak virülensle ilişkili toksinlerin üretimini ve salınımını durdurmaktadır. Bakterinin genetik materyalinin ve protein sentez kapasitesinin zarar görmesi, patojenin konakçı organizma içerisindeki yayılım gücünü (invazyon) ortadan kaldırmaktadır (Omerovic, Müştak, & Kaya, 2017).

ESKAPE patojenlerinin en dirençli savunma mekanizmalarından biri olan biyofilm oluşumu, selenyum nanopartiküllerin en önemli hedef noktalarından biridir. Se NP'ler, bakterilerin koruyucu bir matriks oluşturarak dış

etkenlerden korunmasını sağlayan biyofilm tabakasının stabilize edilmesini engeller. Biyofilm oluşumunun baskılanması, bakteriler arasındaki iletişimi (quorum sensing) kopararak direnç genlerinin aktarılmasını ve bakterinin koloni halinde hayatta kalmasını sağlayan virülens potansiyelini temelden sarsmaktadır (Pang, Raudonis, Glick, Lin, & Cheng, 2019). Selenyum nanopartiküllerin yeşil sentezi ve karakterizasyonu, bu yapıların biyouyumlu ve seçici birer antimikrobiyal ajan olduğunu doğrulamaktadır. Se NP'ler hem hücre duvarına uyguladıkları mekanik baskı hem de tetikledikleri oksidatif süreçler sayesinde ESKAPE patojenlerinin virülens faktörlerini nötralize etmektedir. Yeşil sentez yöntemlerinin sunduğu düşük toksisite ve yüksek stabilite avantajları, selenyum nanopartiküllerin gelecekteki nanoteknolojik kaplama ve tedavi stratejilerinde dirençli enfeksiyonların kontrol altına alınması için vazgeçilmez bir bileşen olduğunu kanıtlamaktadır (Acar vd., 2023).

11. SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından acil önlem alınması gereken patojenler listesinde ilk sıralarda yer alan ESKAPE grubu, çoklu ilaç direnci ve sergiledikleri güçlü virülens faktörleri nedeniyle modern tıbbın önündeki en büyük engellerden biridir. Sunulan literatür verileri ışığında; bu patojenlerin beta-laktamaz üretimi, karbapenem direnci ve biyofilm oluşumu gibi mekanizmalarla geleneksel antibiyotik tedavilerini etkisiz kıldığı açıkça görülmektedir (Ambler, 1980; Doi & Paterson, 2015; Eskici, 2018). Bu küresel tehdide karşı geliştirilen en yenilikçi ve gelecek vaat eden çözüm stratejisi, nanoteknoloji tabanlı metal nanopartikül uygulamalarıdır (Özkara, 2025). Literatürde yer alan çalışmalar; gümüş (Ag), altın (Au), çinko (ZnO), titanyum (TiO₂), demir (Fe), bakır (Cu) ve

selenyum (Se) gibi metalik elementlerin nanopartikül formunda kullanıldığında, ESKAPE patojenleri üzerinde güçlü bir antimikrobiyal ve antivirüls etki sergilediğini kanıtlamaktadır (Baran vd., 2019; Ceylan, 2023; Yavuz & Yılmaz, 2021).

Sonuç olarak, metal nanopartiküller sadece yeni birer antibakteriyel ajan değil, aynı zamanda bakteriyel direncini kıran "virüls inhibitörleri" olarak işlev görmektedir. Nanoteknoloji tabanlı yüzey kaplama teknolojileri ve biyolojik sistemli nanopartiküller, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve cerrahi operasyonlarda nozokomiyal enfeksiyon riskini azaltma potansiyeline sahiptir. ESKAPE patojenlerinin genetik adaptasyon yeteneklerine karşın, metal nanopartiküllerin çoklu etki mekanizması bu bakterilerin direnç geliştirme olasılığını da sınırlamaktadır. Gelecekteki çalışmaların, bu nanopartiküllerin klinik uygulamalardaki güvenliğini daha detaylı incelemesi ve hedef odaklı ilaç salınım sistemleri ile entegrasyonuna odaklanması gerekmektedir. Türkiye'deki klinik izolatlar üzerinde yapılan çalışmaların çeşitliliği, yerli kaynaklarla (bitkisel özütler, arı ürünleri vb.) sentezlenen nanopartiküllerin küresel sağlık krizine karşı yürütülen mücadelede ülkemiz adına stratejik bir çözüm sunabileceğini ortaya koymaktadır (Asgin vd., 2019; Tatlıcı, 2019).

KAYNAKÇA

- Acar, B. Ç., Yüksekdağ, Z., Şahin, T., Açar, E., & Kara, F. (2023). Yeşil Sentez Yoluyla Selenyum Nanopartikül (SeNP) Sentezi. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 4(1), 32–50.
- Akçay, F. A., & Avcı, A. (2018). Bakteriyel Yollarla Metal Nanopartiküllerin Sentezi. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 6(4), 408–414.
- Akdoğan, H., & Akpolat, N. (2023). Ekstraintestinal Patojenik *Escherichia coli*: Virülans Faktörleri. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 53(2), 61–74.
- Alrahmany, D., Omar, A. F., Harb, G., El Nekidy, W. S., & Ghazi, I. M. (2021). *Acinetobacter baumannii* infections in hospitalized patients, treatment outcomes. *Antibiotics*, 10(6), 630.
- Ambler, R. P. (1980). The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289(1036), 321–331.
- Aşgın, N. (2019). ESKAPE Patojenler. *Academic Studies on Natural and Health Sciences*, 425.
- Asgin, N., Otlu, B., Cakmakliogullari, E. K., & Celik, B. (2019). High prevalence of TEM, VIM, and OXA-2 beta-lactamases and clonal diversity among *Acinetobacter baumannii* isolates in Turkey. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 13(09), 794–801.
- Aslan, Ç. (2013). *Nanogümüş katkılı antibakteriyel apre yapılmış kumaşlardan gümüş iyon salınımının araştırılması*. Anadolu University (Turkey),

- Balci, E., & Dağdelen, F. (2022). Biyomalzeme Türleri ve Biyoyumlu Metalik Elementler. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 1179–1195.
- Baran, A., Hatipoğlu, A., Fırat Baran, M., & Aktepe, N. (2022). Alıç (*Crataegus monogyna*) Meyve Özütünden Altın Nanopartiküllerin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*(32), 974–978.
- Baran, M., Acay, H., Keskin, C., Aygün, H., & Yildirim, A. (2019). Synthesis and Determination Of Antimicrobial Properties Of TiO₂NPs Using *Nigella sativa* L. *Extract. EJONS Math. Eng. Nat. Med. Sci*, 7, 69–75.
- Beykaya, M., & Çağlar, A. (2016). Bitkisel özütler kullanılarak gümüş-nanopartikül (AgNP) sentezlenmesi ve antimikrobiyal etkinlikleri üzerine bir araştırma. *Afyon Kocatepe üniversitesi fen ve mühendislik bilimleri dergisi*, 16(3), 631–641.
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., . . . Bartlett, J. (2009). Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 48(1), 1–12.
- Boynukara, B., Gulhan, T., Alisarli, M., Gurturk, K., & Solmaz, H. (2008). Classical enterotoxigenic characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine subclinical mastitis in Van, Turkey. *International journal of food microbiology*, 125(2), 209–211.
- Cai, Y., Chai, D., Wang, R., Liang, B., & Bai, N. (2012). Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(7), 1607–1615.

- Çelebi, M. E. (2022). *Okside amilozlu gümüş nanopartiküllerin topikal antibiyotiklerle staphylococcus aureus kökenlerine karşı sinerjik etkisi*. Balıkesir University (Turkey),
- Çelik, G. Y., Onbaşlı, D., Özbahar, Ö., & Öçsoy, İ. (2019). Pisolithus arrhizus Ekstraktı Kullanılarak Sentezlenen Titanyum Nanopartikülünün Antimikrobiyal Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(3), 157–161.
- Ceylan, Ö. (2023). Yeşil sentez metoduyla zeytin (Olae Europaea L.) yapraklarından gümüş nanopartikül sentezi, karakterizasyonu ve bazı biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi.
- Çubuk, F., Öksüz, C., Keskin, E., Kafa, A. H. T., Hasbek, M., & Büyüktuna, S. A. (2023). Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterobacter Cinsi Bakterilerin Tür Düzeyinde Dağılımı ve Antimikrobiyal Direnç Oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 182.
- D'Agata, E. (2015). Pseudomonas aeruginosa and other Pseudomonas species. In *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (pp. 2518–2531. e2513): Elsevier.
- Deborah Chen, H., & Frankel, G. (2005). Enteropathogenic Escherichia coli: unravelling pathogenesis. *FEMS microbiology reviews*, 29(1), 83–98.
- Doi, Y., & Paterson, D. L. (2015). *Carbapenemase-producing enterobacteriaceae*. Paper presented at the Seminars in respiratory and critical care medicine.
- El Fertas-Aissani, R., Messai, Y., Alouache, S., & Bakour, R. (2013). Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of Klebsiella pneumoniae strains isolated from

different clinical specimens. *Pathologie Biologie*, 61(5), 209–216.

Erdoğan, Ö., Birtekocak, F., Oryaşın, E., Abbak, M., Demirbolat, G. M., Paşa, S., & Çevik, Ö. (2019). Enginar yaprağı sulu ekstraktı kullanılarak çinko oksit nanopartiküllerinin yeşil sentezi, karakterizasyonu, anti-bakteriyel ve sitotoksik etkileri. *Duzce Medical Journal*, 21(1), 19–26.

Eskici, B. (2018). *Süt ürünlerinden izole edilen staphylococcus aureus suşlarında icaA ve icaD genlerinin ve biyofilm üretiminin tespiti*. Necmettin Erbakan University (Turkey),

Fleckenstein, J. M., Hardwidge, P. R., Munson, G. P., Rasko, D. A., Sommerfelt, H., & Steinsland, H. (2010). Molecular mechanisms of enterotoxigenic Escherichia coli infection. *Microbes and infection*, 12(2), 89–98.

Gedefie, A., Demsis, W., Ashagrie, M., Kassa, Y., Tesfaye, M., Tilahun, M., . . . Sahle, Z. (2021). Acinetobacter baumannii biofilm formation and its role in disease pathogenesis: a review. *Infection and drug resistance*, 3711–3719.

Gençay, S. N., Durmuş, S., Dalmaz, A., & Dulger, G. (2023). Ticari Bal Kullanılarak ZnO Nanopartiküllerinin Yeşil Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. *Duzce University Journal of Science and Technology*, 11(3), 1437–1445.

Ghaioumy, R., Tabatabaeifar, F., Mozafarinia, K., Mianroodi, A. A., Isaei, E., Morones-Ramírez, J. R., . . . Kalantar-Neyestanaki, D. (2021). Biofilm formation and molecular analysis of intercellular adhesion gene cluster (icaABCD) among Staphylococcus aureus strains isolated from

children with adenoiditis. *Iranian Journal of Microbiology*, 13(4), 458.

Gülhan, T., Boynukara, B., Durmuş, A., Kızıroğlu, I., & Sancak, Y. (2012). Enteric bacteria and some pathogenic properties of *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* and *Escherichia coli* strains isolated from wild ducks and gulls. *Fresenius Environmental Bulletin*, 21(7 A).

Gülşah, A. (2011). *Acinetobacter baumannii* virülansının açıklanmasında güncel yaklaşımlar. *Mikrobiyol Bul*, 45(2), 371–380.

Günay, K., Leblebici, Z., & Koca, F. D. (2021). Çinko nanopartiküllerinin (ZnO NP) biyosentezi, karakterizasyonu ve anti-bakteriyel etkisinin incelenmesi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 10(1), 56–66.

Gürkan, T., Külahcı, M. B., & Çıtak, S. (2021). Gıda örneklerinden izole edilen *Enterococcus* türlerinin çeşitli virülans özellikleri, biyofilm oluşumu ve antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*(28), 924–932.

Guzman Prieto, A. M., van Schaik, W., Rogers, M. R., Coque, T. M., Baquero, F., Corander, J., & Willems, R. J. (2016). Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack of the clones? *Frontiers in microbiology*, 7, 788.

Hatipoğlu, A. (2022). Gümüş Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi ve Bazı Gıda Patojenleri Üzerindeki Antimikrobiyal Etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(1), 106–114.

Hiramatsu, K., Kayayama, Y., Matsuo, M., Aiba, Y., Saito, M., Hishinuma, T., & Iwamoto, A. (2014). Vancomycin-

- intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of global antimicrobial resistance*, 2(4), 213–224.
- Hollenbeck, B. L., & Rice, L. B. (2012). Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*, 3(5), 421–569.
- Holt, K. E., Wertheim, H., Zadoks, R. N., Baker, S., Whitehouse, C. A., Dance, D., . . . Severin, J. (2015). Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(27), E3574–E3581.
- Karakamış, Ö. (2022). *NDM-1 karbapenemaz üreten klinik Klebsiella pneumoniae izolatlarında antibiyotik direncinin ve virülans genlerin karakterizasyonu*. Kirsehir Ahi Evran University (Turkey),
- Karakaya, F. (2021). *Yeşil sentez yöntemiyle Ruscus aculeatus L. bitkisi kullanılarak gümüş nanopartiküllerin sentezi ve antibiyofilm, antimikrobiyal, antikanser aktivitelerinin incelenmesi*. Bartın University (Turkey),
- Kıyar, Ş. (2020). *Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Etkinliğinde Nanopartikül Boyut Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü . . . ,
- Mutaf, T., Çalışkan, G., Öncel, S. Ş., & Elibol, M. (2023). Metal nanopartiküllerin mikroalgler aracılığı ile yeşil sentezi Green synthesis of metal nanoparticles by microalgae. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 40(1), 81–89.
- Nie, D., Hu, Y., Chen, Z., Li, M., Hou, Z., Luo, X., . . . Xue, X. (2020). Outer membrane protein A (OmpA) as a potential

- therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. *Journal of biomedical science*, 27(1), 26.
- Omerovic, M., Müştak, H. K., & Kaya, İ. B. (2017). *Escherichia coli* patotiplerinin virülens faktörleri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 1–6.
- Özdemir, A. B. E., & Doğru, N. H. (2022). *Beyaz Çay Yapraklarından Yeşil Sentez ile Elde Edilen Gümüş Nanopartiküllerin Antimikrobiyal Aktivitesi*. Paper presented at the The 14th International Scientific Research Congress.
- ÖZKARA, A. (2025). Nanopartiküllerin Antimikrobiyal Etkileri. *Nanopartiküller*, 71.
- Özkök, A., Mayda, N., & Bayram, N. E. (2022). Comparison of Pollen Morphologies Examination of Some *Rhododendron* Species-Plant Source of Mad Honey. *Gıda*, 47(2), 212–219.
- Özyurt, C. Ç. (2025). *Arı Ürünü Katkılı Metal-Organik Çerçeve Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan, Antiinflamatuvar ve Antimikrobiyal Aktiviteleri*. Fen Bilimleri Enstitüsü,
- Paczosa, M. K., & Mecsas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and molecular biology reviews*, 80(3), 629–661.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.-J., & Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology advances*, 37(1), 177–192.
- Potron, A., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and

- epidemiology. *International journal of antimicrobial agents*, 45(6), 568–585.
- Reyes, K., Bardossy, A. C., & Zervos, M. (2016). Vancomycin-resistant enterococci: epidemiology, infection prevention, and control. *Infectious Disease Clinics*, 30(4), 953–965.
- Russo, T. A., & Marr, C. M. (2019). Hypervirulent klebsiella pneumoniae. *Clinical microbiology reviews*, 32(3), 10.1128/cmr.00001–00019.
- Sırıken, B., & Öz, V. (2017). Pseudomonas aeruginosa: özellikleri ve quorum sensing mekanizması. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*(18), 42–52.
- Tatlıcı, E. (2019). *Altın ve gümüş nanopartiküllerin yeşil sentezi, karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktivitesi*. Inonu University (Turkey),
- Topkaya, A. E., & Güneş, H. (2013). Bakterilerde Epigenetik. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 1(1), 67–73.
- Torrens, G., Hernández, S. B., Ayala, J. A., Moya, B., Juan, C., Cava, F., & Oliver, A. (2019). Regulation of AmpC-driven β -lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa: different pathways, different signaling. *Msystems*, 4(6), 10.1128/msystems.00524–00519.
- Uzunbayır-Akel, N., Tekintaş, Y., Yılmaz, F. F., Öztürk, İ., Okeer, M., Aydemir, S. Ş., . . . Hoşgör-Limoncu, M. (2019). Klinik Pseudomonas aeruginosa izolatlarının virülans özellikleri ve epidemiyolojik ilişkisi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(4), 395–404.
- Wiles, T. J., Kulesus, R. R., & Mulvey, M. A. (2008). Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli. *Experimental and molecular pathology*, 85(1), 11–19.

- Yavuz, İ., & Yılmaz, E. Ş. (2021). Biyolojik Sistemli Nanopartiküller. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 2(1), 93–108.
- Yel, O. (2021). *Gümüş nanopartikül (AgNP) uygulamalarının Pistacia lentiscus L. sürgün kültürlerinde antioksidan ve antimikrobiyal aktivite üzerine etkileri*. Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,
- Yüksel, F. N. (2012). *Gıda kaynaklı Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium suşlarında virülans faktörlerin belirlenmesi*. Ankara Üniversitesi (Turkey),
- Zer, Y., Akboru, M., Sağlam, M., & Manay, A. B. (2024). Nozokomial Acinetobacter baumannii İzolatlarının Virülans Genlerinin Araştırılması.

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL
ARAŞTIRMALAR**

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