

TÜRKİYE VE DÜNYADA TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Başak BAYKARA

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Tıbbi Mikrobiyoloji

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Başak BAYKARA

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Tıbbi Mikrobiyoloji

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Başak BAYKARA

© YAZ Yayınları

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

E_ISBN 978-625-8678-87-1

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

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

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Antimikrobiyal Direncin Gelişiminde Mikrobiyal Biyofilm, Genetik Adaptasyon ve Çevresel Faktörler1	
<i>Funda ŞAHİN</i>	
Antimikrobiyal Direnç ve Mikrobiyota Etkileşimi18	
<i>Çiğdem Eda Balkan BOZLAK</i>	
Çocuklarda Streptokok Enfeksiyonlarının Varlığı.....36	
<i>Çiğdem Eda Balkan BOZLAK</i>	
Salmonella Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojisi, Epidemiyolojisi ve Klinik Yaklaşımları51	
<i>Esra ZORLUER</i>	
Tüberkülozun Tarihçesinden Geleceğe: Klinik, Mikrobiyolojik ve Halk Sağlığı Boyutları.....101	
<i>Esra ZORLUER</i>	
PSEUDOMONAS AUREGİNOSA: Direnç Mekanizmaları, Klinik Önemi ve Güncel Yönetim Yaklaşımları.....127	
<i>Esra ZORLUER</i>	
Klebsiella Pneumoniae'nin Evrimsel Adaptasyonu ve Çoklu İlaç Direnci Çağındaki Klinik Yük147	
<i>Esra ZORLUER</i>	
Mantar Enfeksiyonları ve Sınıflandırılması166	
<i>Esra TAŞ, Meryem YEŞİL ÇOLAK</i>	

Kritik Öncelikli Bir Patojen: Acinetobacter Baumannii’nin Epidemiyolojisi, Patogenezi ve Tedavi Stratejileri	196
<i>Esra ZORLUER</i>	

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

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN GELİŞİMİNDE MİKROBİYAL BİYOFİLM, GENETİK ADAPTASYON VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Funda ŞAHİN¹

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, küresel ve giderek artan tehdidi nedeniyle son yüzyılın önemli sağlık tehditlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, 2022), enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmaların neden olduğu direnç, giderek yaygınlaşmakta ve antimikrobiyal dirençten kaynaklı ölümler her yıl artmaktadır (Souza et al., 2024). Direnç gelişimi, yalnızca antibiyotiklerin aşırı veya uygunsuz kullanımına bağlı bir farmakolojik sorun değil, aynı zamanda mikroorganizmaların çevresel koşullara dinamik adaptasyonunun bir sonucudur (Ventola, 2015).

Antimikrobiyal direnç üç ana mekanizma altında incelenir: içsel, edinilmiş ve adaptif direnç olmak üzere. İçsel direnç, bakterinin doğal yapısal ve fizyolojik özelliklerinden kaynaklanan, tür düzeyinde kalıcı bir özelliktir. Gram negatif bakterilerin dış zar geçirgenliğinin düşük olması nedeniyle glikopeptitlere karşı doğal direnç göstermesi bu duruma örnektir. Edinilmiş direnç, başlangıçta duyarlı olan bakterilerin mutasyon veya yatay gen transferi (YGT) yoluyla yeni direnç genleri kazanması sonucu ortaya çıkmasıdır (McElvaney et al., 2017). Adaptif direnç, çevresel streslere (pH, iyon konsantrasyonu, besin eksikliği, antibiyotiklerin sub-inhibitör konsantrasyonları) bağlı

¹ Araştırma Görevlisi, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8406-2011.

olarak gelişen, geçici ve geri döndürülebilir bir direnç biçimidir (Fernández, Breidenstein, & Hancock, 2011). Bu tür direnç, genetik mutasyonlardan ziyade epigenetik modifikasyonlar ve gen ekspresyonundaki geçici değişikliklerle ilişkilidir. Özellikle DNA metilasyonu (DAM metilaz aktivitesi), eflüks pompalarının ve porinlerin regülasyonu adaptif direnç gelişiminde rol oynar (Rizi, Ghazvini, & Noghondar, 2018).

Antibiyotik direnci, çoğunlukla antibiyotiklerin enzimatik yıkımı veya kimyasal modifikasyonu, hedef bölgelerdeki yapısal değişiklikler (hedef replasmanı, mutasyonlar, enzimatik modifikasyon, hedef koruması, aşırı üretim veya baypas mekanizmaları) ve hücre geçirgenliğinin azalması ya da eflüks pompalarının artışı sonucu ilacın hücre içi birikiminin azalmasıyla ilişkilidir. Bunun yanında, antibiyotik direnci bazı durumlarda bakterinin genel adaptif yanıtlarının bir sonucu olarak da gelişebilir (Ventola, 2015). Bakterilerin direnç kazanımı; genetik mutasyonlar, yatay gen transferi, biyofilm oluşturma kapasitesi ve çevresel stres faktörlerine karşı geliştirdikleri biyolojik yanıtları da içine alan bir süreç haline gelmiştir. Özellikle biyofilm yapısı, bakteriyel popülasyonların fiziksel ve metabolik koruma sağlayan karmaşık bir mikroekosistem oluşturmaya imkan tanır (Donlan, 2001). Biyofilm içerisinde bulunan mikroorganizmalar, planktonik formlara kıyasla antibiyotiklere karşı 1000 kata kadar daha dirençli olabilirler (Aslam, 2008).

Günümüzde, mikrobiyal biyofilm kaynaklı direnç gelişiminde genetik adaptasyon süreçleri ile çevresel etkileşimlerin belirleyici rolü kabul edilmektedir. Bu bölümde, biyofilmin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile genetik adaptasyon mekanizmaları ve çevresel faktörlerin antimikrobiyal direnç üzerindeki etkileri bütüncül bir bakış açısıyla ele alınacaktır. “One Health/Tek Sağlık” yaklaşımı çerçevesinde

direnç gelişiminin geleceğe yönelik olası çözüm stratejileri değerlendirilecektir.

2. MİKROBİYAL BİYOFİLM VE DİRENÇ İLİŞKİSİ

2.1. Biyofilm Kavramı ve Yapısal Özellikleri

Biyofilmler, hücre dışı polimerik maddelerin (EPS) kendi kendini salgılayan matrisine gömülü, yüzeye ilişkili mikrobiyal kolonilerdir. EPS, polisakkaritler, hücre dışı nükleik asitler (eDNA), proteinler, amiloidler ve amfifilik yüzey aktif maddeler dahil olmak üzere birçok polimer türünden oluşur. Doğada ıslak yüzeyde yaygın olması nedeniyle, biyofilmlerin ortak yaşam tarzı, esas olarak hücre dışı matrisin varlığı nedeniyle planktonik hücrelerin sergilediklerinden önemli ölçüde farklı özelliklerin ortaya çıkmasını destekler (Caldara, Belgiovine, Secchi, & Rusconi, 2022; Flemming & Wingender, 2010). EPS yapısı; polisakkarit, protein, lipid ve ekstrasellüler DNA'dan oluşur. Bu yapı bakterilerin mekanik, kimyasal ve immünolojik faktörlere karşı korunmasını sağlar. Biyofilm oluşumu genellikle dört aşamada gerçekleşir:

- i. Yüzeye ilk tutunma (reversible adhesion),
- ii. Kalıcı bağlanma (irreversible adhesion),
- iii. Mikro-kolonilerin olgunlaşması,
- iv. Biyofilmden kopma ve yayılım (dispersal).

Bu süreçlerde “quorum sensing (QS)” adı verilen hücreler arası iletişim mekanizmaları belirleyici rol oynar. QS sistemi, hücre yoğunluğuna bağlı olarak spesifik gen ekspresyonlarını düzenler ve biyofilm oluşumunu tetikler (Abisado, Benomar, Klaus, Dandekar, & Chandler, 2018; Xavier & Foster, 2007).

2.2. Biyofilm Ortamında Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Biyofilm yapısı, antimikrobiyal ajanlara karşı gelişen dirençte temel rol oynamaktadır. Biyofilm matrisi, çözünen maddelerin ve antibiyotiklerin difüzyonunu, EPS bileşenleri ile antibiyotik molekülleri arasındaki özgül etkileşimlere bağlı olarak sınırlayabilir (Singh, Ray, Das, & Sharma, 2010). Biyofilm içerisindeki bakteriler genellikle düşük metabolik hızda bulunması, antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılığın azalmasına neden olur. Bu yavaş metabolik durum, özellikle antibiyotiklerin hedef aldığı aktif büyüyen hücrelerin sayısını azalttığı için tedavi etkinliğini düşürür (Sinclair, Carballo-Pacheco, & Allen, 2019).

Biyofilmlerde artan antibiyotik toleransının bir diğer önemli nedeni, persister hücrelerin varlığıdır. Bu hücreler, spesifik genetik direnç mekanizmaları olmaksızın, antibiyotik etkisine geçici olarak dayanabilen fenotipik alt popülasyonları temsil eder. Persister hücrelerin varlığı, biyofilmin fizikokimyasal heterojenliğiyle ilişkilidir ve bu heterojen yapı, farklı mikronişlerin oluşumunu destekleyerek bakteriyel popülasyonun bir kısmının kimyasal saldırılara karşı korunmasına olanak tanır. Bunun yanında tedavi sonrası enfeksiyonların nüks etmesinde de rol oynamaktadır (Caldara et al., 2022; Stewart & Franklin, 2008).

2.3. Klinik Önemi

Klinik olarak biyofilm kaynaklı enfeksiyonlar genellikle kateter, protez, ventilatör ve cerrahi implant gibi tıbbi cihazlara bağlı gelişir. Bu tür enfeksiyonlar kronik seyirli olup tedaviye zayıf yanıt verir. Mikobakteri türlerinde gelişen biyofilm yapısı antibiyotik penetrasyonunu azalttığı ve dirençli formların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Falkinham, 2021). Bu nedenle biyofilm formundaki mikroorganizmaların tanımlanması, klasik antimikrobiyal duyarlılık testlerinden farklı yaklaşımlar

gerektirir. Yeni nesil görüntüleme sistemleri, konfokal mikroskopi ve mikroakışkan (microfluidic) platformlar, biyofilm yapısının dinamik olarak izlenmesine imkân tanımaktadır (Baldan & Sendi, 2020).

3. GENETİK ADAPTASYON MEKANİZMALARI

Antimikrobiyal direnç, bakterilerin çevresel baskılara karşı genetik düzeyde geçirdikleri değişimlerin sonucunda kalıcı hale gelebilmektedir. Bu adaptasyonlar, çoğunlukla spontan mutasyonlar, yatay gen transferi, ve regülasyonel mekanizmalarla ilişkilidir (Martínez, Baquero, & Andersson, 2007).

3.1. Mutasyon ve Gen Amplifikasyonu

Mutasyonlar, antimikrobiyal ajanların hedef bölgelerinde yapısal değişikliklere neden olarak ilacın etkisini azaltabilir. Örneğin *Mycobacterium tuberculosis*'te *rpoB* genindeki mutasyonlar rifampisin direncine yol açarken, *gyrA* ve *gyrB* genlerindeki mutasyonlar florokinolon direnciyle ilişkilidir. Bazı bakteriler, direnç genlerini yüksek kopya sayısına çıkararak da antibiyotik baskısına karşı avantaj sağlayarak gen amplifikasyonu gerçekleştirir (Wang et al., 2024).

3.2. Mobil Genetik Elemanlar ve Yatay Gen Transferi

Direnç genlerinin yayılımında mobil genetik elemanlar (plazmidler, transpozonlar, integronlar ve bakteriyofajlar) büyük bir rol almaktadır. Bu elemanlar, bakteriler arasında genetik materyal transferini kolaylaştırmada ve direnç genlerinin farklı türler arasında taşınmasında rol alır. *bla*NDM-1 veya *mcr-1* gibi karbapenem ve kolistin direncinden sorumlu genler, çoğunlukla plazmid aracılığıyla taşınmaktadır (Partridge, Kwong, Firth, & Jensen, 2018). Yatay gen transferi üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşir;

- i. Konjugasyon: Plazmid aracılığıyla doğrudan hücreden hücreye DNA transferi,
- ii. Transformasyon: Ortamda bulunan serbest DNA'nın alınıp genomla bütünleşmesi,
- iii. Transdüksiyon: Bakteriyofajlar aracılığıyla gen transferi.

Bu süreçler, özellikle hastane ortamlarında ya da yoğun antibiyotik kullanımı sonucunda gerçekleşmektedir (Kondo, Kawano, & Sugai, 2021).

3.3. Epigenetik Düzenleme ve Adaptif Mutasyonlar

Bakteriler sadece gen diziliminde değil, gen ekspresyonunda da çevresel koşullara adapte olabilmektedir. DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, yoğun antibiyotik kullanımı durumunda direnç genlerinin ekspresyonunu artırabilir. “Adaptive mutation” olarak tanımlanan bu durum bakterilerin stres altında DNA tamir mekanizmalarının farklı çalışmasıyla mutasyon hızının artmasıdır. Aynı zamanda dirençli alt popülasyonların seçilmesine de neden olur (Casadesús & Low, 2006).

3.4. Efflux Pompaları

Bakteriyel eflüks sistemleri, hücre içindeki antibiyotikleri aktif olarak dışarı pompalayarak direnç gelişimine katkıda bulunan önemli mekanizmalardır. Bu sistemler, yalnızca belirli antibiyotik sınıflarına özgü olabileceği gibi birden fazla antibiyotik sınıfına ve kimyasal maddeye karşı da işlev gösterebilir. Farklı antibiyotik gruplarının yanı sıra dezenfektan, boya ve deterjanları da dışarı atabilen bu çok yönlü sistemler, çoklu ilaç direnci (ÇİD/MDR) eflüks pompaları (MexAB-OprM, NorA ve BmrA) olarak adlandırılır. Birçok ÇİD'li suş, eflüks pompasında kromozomal olarak kodlanmıştır ve bu nedenle bakterilerin içsel direnç repertuarının bir parçasını oluşturur.

Staphylococcus aureus'ta NorA, NorB, MepA ve MdeA pompaları buna örnek olarak gösterilebilir. Ancak bazı pompalar plazmidler üzerinde taşınabilir (*S. aureus*'un QacA/B sistemi) veya transpozonlar aracılığıyla yatay olarak aktarılabilir (*Streptococcus spp.*'de MefA ve MefB sistemleri). Bu özellik, eflüks pompalarının antibiyotik direncinin yayılımında genetik mobilite açısından önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (Blair, Webber, Baylay, Ogbolu, & Piddock, 2015).

Eflüks pompaları yalnızca ilaç direncinden sorumlu değil; aynı zamanda bakterinin çeşitli fizyolojik süreçlerinde de görev alır. Bu sistemler, özellikle enterik bakterilerde safra tuzlarına karşı tolerans gelişimine katkıda bulunarak konak kolonizasyonunu kolaylaştırır. Bu durum, bakterilerin virülansı, biyofilm üretimi ve konak içinde hayatta kalma kapasitesini artırır. Dolayısıyla, eflüks pompaları hem antimikrobiyal dirençte hem de patojenitenin sürdürülmesinde kritik bir faktör olarak da değerlendirilmektedir (Blair et al., 2015; Sharma, Gupta, & Pathania, 2019).

4. ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Antibiyotik direnç genlerinin (ARG) küresel düzeyde yayılması ve klinik açıdan önemli mikroorganizmalar tarafından üretilmesi, bu mikroorganizmalarla enfekte hastaların, hastaneye yatış ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Bu durum hem insan hem de hayvan sağlığı açısından ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturur. Antropojenik kaynaklardan çevreye salınan ARG'ler ve antibiyotiğe dirençli bakteriler, insan ve veteriner hekimlik alanlarında antibiyotiklerin aşırı ve kontrolsüz kullanımıyla birleştiğinde, günümüzde önemli bir çevresel sorun haline gelmiştir. Ancak mevcut risk değerlendirme modelleri, özellikle sağlık kuruluşu dışında da kullanılması, antibiyotiklerin ve

ARG'lerin direnç seçilimi ve yayılımı üzerindeki etkilerini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (Berendonk et al., 2015).

4.1. Antimikrobiyal Kalıntılar

Çevrede bulunan düşük konsantrasyonlu antibiyotik kalıntılarının, ortamda bulunan bakteriler tarafından alınması, bu mikroorganizmaların direnç eğilimi göstermesine katkı sağlar. Bu durum, duyarlı bakterilerin ölümüne ve dirençli suşların seçilmesine olanak tanır. Bununla birlikte dezenfektanlar, ağır metaller ve pestisitler gibi kimyasallar, ARG'ler ile aynı genetik elementler üzerinde (plazmidler, transpozonlar veya integronlar) yer alabilir. Çevrede bu kimyasallardan birinin varlığı, sadece kendi hedeflediği direnç genini değil, aynı zamanda aynı genetik platformda taşınan antibiyotik direnç genlerinin birlikte seçilimini desteklemesine katkı sağlar. Bu duruma ko-seleksiyon (co-selection) denir. Ko-seleksiyon süreci, çevrede antibiyotik bulunmasa bile direnç genlerinin korunmasına ve yayılmasına da neden olabilir (Endale, Mathewos, & Abdeta, 2023).

4.2. Atık Su ve Toprak Ekosistemleri

Atık su arıtma tesisleri, direnç genlerinin yayılımında büyük katkılar sağlamaktadır. Bu ortamlarda bulunan bakteriler, mobil genetik elemanlar aracılığıyla direnç genlerini diğer türlere aktarabilir. Bununla birlikte, tarımsal gübre veya hayvansal atıkların toprak ekosistemlerine karışması, direnç gen havuzunun (resistome) genişlemesine neden olur (Grehs, Linton, Clasen, de Oliveira Silveira, & Carissimi, 2021).

4.3. Dysbiosis (Mikrobiyom Dengesizliği) ve Direnç

Mikrobiyota, konak sağlığında önemli bir rolü olan ve kolonizasyon direncini sağlayarak patojen mikroorganizmaların tutunmasını engeller. Antibiyotik kullanımı gibi mikrobiyotayı bozan etkenler, bu dengeyi değiştirerek direnç mekanizmasının zayıflamasına ve patojen kolonizasyonuna yol açabilir. Bu durum

özellikle antibiyotik kullanımının yaygın olduğu hastane ortamlarında nozokomiyal enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu ortamlarda gelişen enfeksiyonların da tedavilere dirençli olduğu görülmektedir. Ancak son dönemde, kommensal mikrobiyotanın modülasyonu yoluyla (probiyotik uygulamaları veya fekal mikrobiyota transplantasyonu) bu enfeksiyonlarının önlenilebileceğini ve tedavi edilebileceğini ortaya koymuştur (Kim, Covington, & Pamer, 2017).

5. ONE HEALTH “TEK SAĞLIK” VE YENİ PERSPEKTİFLER

Antimikrobiyal direnç, insan sağlığının yanında hayvan ve çevre sağlığını da doğrudan etkileyen çok yönlü bir ekolojik bir durumdur. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü, Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (WOAH), dirençle mücadelede 2023 yılında ortak bir bildiri yayınlayarak “One Health/ Tek Sağlık” yaklaşımını önermiştir (Gao, Liao, & Li, 2023). Bu yaklaşım, insan, hayvan ve çevre ekosistemlerinin birbiriyle sürekli etkileşim halinde olduğunu ve direnç genlerinin bu üç alan arasında serbestçe dolaşabildiğini vurgulamaktadır. Özellikle hayvancılıkta profilaktik antibiyotik kullanımı ya da tarımda antibakteriyel pestisitlerin yoğun kullanımı, direnç genlerinin toprak, su ve gıda zincirine taşınmasına neden olmaktadır (Van Boeckel et al., 2015).

5.1. Biyofilm Hedefli Yeni Tedavi Stratejileri

Antibiyotikler, biyofilm oluşturan bakterilere karşı genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle son dönemlerde biyofilm hedefli tedavi stratejileri ortaya çıkmıştır. Anti-quorum sensing (anti-QS) ajanlar, bakteriler arası iletişimi bozarak biyofilm oluşumunu engellemeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda, enzimatik biyofilm yıkıcı ajanlar da (DNaz, dispersin B) EPS

yapısını parçalayarak antibiyotiklerin etkinliğini artırmaktadır (Roy, Tiwari, Donelli, & Tiwari, 2018).

5.2. Gen Düzenleme Teknolojileri

Son yıllarda antimikrobiyal direnç küresel halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturması ve direnç genlerinin bakteriyel patojenler arasında hareketli genetik elementler (MGE) aracılığıyla yatay gen transferi yoluyla aktarılması, antimikrobiyal direncin yayılımını hızlandırmakta ve tedavi başarısını azaltmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonları ve direnç genlerinin yayılımını kontrol altına almak için yeni stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Prokaryotlarda bulunan CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ve Cas (CRISPR-associated proteins) sistemi, bakterilere özgü rehber RNA'lar (gRNA) adaptif bağışıklık görev alan bir mekanizmasıdır. Bu sistem, faj ve plazmid gibi istilacı genetik elementlerini tanıyarak hedef DNA dizilerini kesme yeteneğine sahiptir. CRISPR/Cas teknolojisinin bu özgül hedefleme özelliği, antibiyotik direnç genlerinin susturulması ve ortadan kaldırılması amacıyla yeni bir gen düzenleme aracı olarak geliştirilmektedir. CRISPR-Cas sistemleri, yatay gen transferini sınırlayarak antibiyotik direncinin yayılımını kontrol etmede potansiyel bir role sahip olacağı ortaya konulmuştur (Tao, Chen, Li, & Liang, 2022).

5.3. Antimikrobiyal Polimerik Nanoyapılar

Bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığının artması ve konvansiyonel antibiyotiklere karşı artan bakteriyel direnç, yeni nesil antibakteriyel ajanların geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Nano-boyuttaki partiküller, geniş yüzey alanları ve yüksek kimyasal reaktiviteleri sayesinde yenilikçi antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır. Nanoyapıların antimikrobiyal özellikleri, klasik antibiyotiklere kıyasla belirgin şekilde artırılabilir. Düzenli olmayan veya konvansiyonel yapılara göre

nano boyutlu antimikrobiyal yapılar, bakteri ve mantar gibi mikroorganizmaların büyüme ve çoğalmasını inhibe etmede daha yüksek etkinlik gösterebilmektedir. Bu bağlamda;

- i. Gümüş kaplı polimer miselleri ve veziküller,
- ii. Antimikrobiyal polimer miselleri ve veziküller,
- iii. Antimikrobiyal peptit temelli veziküller gibi yapılar üzerinde yapılan araştırmalar ve bunların uygulama potansiyelleri üzerinde vurgulanmaktadır.

Bu nanoyapılar, hem geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermeleri hem de direnç gelişimine karşı alternatif mekanizmalar sunmaları nedeniyle, geleceğin antibakteriyel tedavi stratejilerinde önemli bir yere sahip olmaktadır (Chen, Wang, Liu, & Du, 2014; Zhang et al., 2014).

5.4. Küresel İş Birliği ve Sürdürülebilirlik

Dirençle mücadeledeki başarı, yalnızca yeni ilaç adayları geliştirmenin yanında bununla birlikte küresel farkındalık, sürdürülebilir antibiyotik kullanımı ve izleme/takip sistemlerinin güçlendirilmesi ile mümkündür. DSÖ bu alanda, Antimikrobiyal Direnç ve Kullanım Gözetiminin (GLASS) 2015'ten bu yana ilk kez yıllık raporlarında hem küresel antimikrobiyal direnç hem de antimikrobiyal tüketim (AMC) verilerini yer vermesiyle erken uyarı mekanizmalarını güçlendirmeyi hedeflediğini bildirmiştir (Ajulo & Awosile, 2024).

6. SONUÇ

Antimikrobiyal direncin oluşmasında birçok faktörün birleşimi ile oluşmaktadır. Mikrobiyal biyofilmler, genetik adaptasyon mekanizmaları ve çevresel seçim baskısı, bakterilerin antibiyotiklere karşı avantaj kazanmasında kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle dirençle mücadelede yalnızca

farmakolojik değil, aynı zamanda ekolojik ve moleküler temelli yaklaşımlara da ihtiyaç vardır. Biyofilm hedefli tedaviler, gen düzenleme sistemleri, nanoteknolojik ajanlar ve Tek Sağlık yaklaşımları gibi gelecek için dirençle mücadelede umut vadeden stratejilerdir. Sonuç olarak, antimikrobiyal direnç sorunu, yalnızca yeni antibiyotiklerin keşfiyle değil; mikrobiyal ekolojiyi anlamak, çevresel riskleri azaltmak ve küresel ölçekte bütüncül stratejiler geliştirmekle mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

- Abisado, R. G., Benomar, S., Klaus, J. R., Dandekar, A. A., & Chandler, J. R. (2018). Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. *mBio*, 9(3). doi:10.1128/mBio.02331-17
- Ajulo, S., & Awosile, B. (2024). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLoS One*, 19(2), e0297921. doi:10.1371/journal.pone.0297921
- Aslam, S. (2008). Effect of antibacterials on biofilms. *Am J Infect Control*, 36(10), S175.e179-111. doi:10.1016/j.ajic.2008.10.002
- Baldan, R., & Sendi, P. (2020). Precision Medicine in the Diagnosis and Management of Orthopedic Biofilm Infections. *Front Med (Lausanne)*, 7, 580671. doi:10.3389/fmed.2020.580671
- Berendonk, T. U., Manaia, C. M., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., . . . Martinez, J. L. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 310-317. doi:10.1038/nrmicro3439
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42-51. doi:10.1038/nrmicro3380
- Caldara, M., Belgiovine, C., Secchi, E., & Rusconi, R. (2022). Environmental, Microbiological, and Immunological Features of Bacterial Biofilms Associated with Implanted

- Medical Devices. *Clin Microbiol Rev*, 35(2), e0022120. doi:10.1128/cmr.00221-20
- Casadesús, J., & Low, D. (2006). Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiol Mol Biol Rev*, 70(3), 830-856. doi:10.1128/mmbr.00016-06
- Chen, J., Wang, F., Liu, Q., & Du, J. (2014). Antibacterial polymeric nanostructures for biomedical applications. *Chem Commun (Camb)*, 50(93), 14482-14493. doi:10.1039/c4cc03001j
- Donlan, R. M. (2001). Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis*, 7(2), 277-281. doi:10.3201/eid0702.010226
- Endale, H., Mathewos, M., & Abdeta, D. (2023). Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review. *Infect Drug Resist*, 16, 7515-7545. doi:10.2147/idr.s428837
- Falkinham, J. O., 3rd. (2021). Ecology of Nontuberculous Mycobacteria. *Microorganisms*, 9(11). doi:10.3390/microorganisms9112262
- Fernández, L., Breidenstein, E. B., & Hancock, R. E. (2011). Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. *Drug Resistance Updates*, 14(1), 1-21.
- Flemming, H. C., & Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*, 8(9), 623-633. doi:10.1038/nrmicro2415
- Gao, W. J., Liao, C. X., & Li, L. M. (2023). [Introduction for One Health Joint Plan of Action (2022-2026)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 44(4), 657-661. doi:10.3760/cma.j.cn112338-20221202-01032

- Grehs, B. W. N., Linton, M. A. O., Clasen, B., de Oliveira Silveira, A., & Carissimi, E. (2021). Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: understanding the problem and future perspectives. *Arch Microbiol*, 203(3), 1009-1020. doi:10.1007/s00203-020-02093-6
- Kim, S., Covington, A., & Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev*, 279(1), 90-105. doi:10.1111/imr.12563
- Kondo, K., Kawano, M., & Sugai, M. (2021). Distribution of Antimicrobial Resistance and Virulence Genes within the Prophage-Associated Regions in Nosocomial Pathogens. *mSphere*, 6(4), e0045221. doi:10.1128/mSphere.00452-21
- Martínez, J. L., Baquero, F., & Andersson, D. I. (2007). Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*, 5(12), 958-965. doi:10.1038/nrmicro1796
- McElvaney, N. G., Burdon, J., Holmes, M., Glanville, A., Wark, P. A., Thompson, P. J., . . . Chapman, K. R. (2017). Long-term efficacy and safety of $\alpha 1$ proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe $\alpha 1$ antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*, 5(1), 51-60. doi:10.1016/s2213-2600(16)30430-1
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*, 31(4). doi:10.1128/cmr.00088-17
- Rizi, K. S., Ghazvini, K., & Noghondar, M. K. (2018). Adaptive antibiotic resistance: Overview and perspectives. *J. Infect. Dis. Ther*, 6(363), 2332-0877.1000363.

- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G., & Tiwari, V. (2018). Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*, 9(1), 522-554. doi:10.1080/21505594.2017.1313372
- Sharma, A., Gupta, V. K., & Pathania, R. (2019). Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian J Med Res*, 149(2), 129-145. doi:10.4103/ijmr.IJMR_2079_17
- Sinclair, P., Carballo-Pacheco, M., & Allen, R. J. (2019). Growth-dependent drug susceptibility can prevent or enhance spatial expansion of a bacterial population. *Phys Biol*, 16(4), 046001. doi:10.1088/1478-3975/ab131e
- Singh, R., Ray, P., Das, A., & Sharma, M. (2010). Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Antimicrob Chemother*, 65(9), 1955-1958. doi:10.1093/jac/dkq257
- Souza, T. G. V., Santana, J. A., Claudino, M. M. S., Pereira, S. T., Xavier, R. G. C., do Amarante, V. S., . . . Silva, R. O. S. (2024). Occurrence, genetic diversity, and antimicrobial resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. in hospitalized and non-hospitalized cats in Brazil. *PLoS One*, 19(10), e0309711. doi:10.1371/journal.pone.0309711
- Stewart, P. S., & Franklin, M. J. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol*, 6(3), 199-210. doi:10.1038/nrmicro1838
- Tao, S., Chen, H., Li, N., & Liang, W. (2022). The Application of the CRISPR-Cas System in Antibiotic Resistance. *Infect Drug Resist*, 15, 4155-4168. doi:10.2147/idr.s370869
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., . . . Laxminarayan, R. (2015).

- Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(18), 5649-5654. doi:10.1073/pnas.1503141112
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P t*, 40(4), 277-283.
- Wang, X., Zhang, H., Yu, S., Li, D., Gillings, M. R., Ren, H., . . . Luo, Y. (2024). Inter-plasmid transfer of antibiotic resistance genes accelerates antibiotic resistance in bacterial pathogens. *Isme j*, 18(1). doi:10.1093/ismejo/wrad032
- Xavier, J. B., & Foster, K. R. (2007). Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(3), 876-881. doi:10.1073/pnas.0607651104
- Zhang, L., Ning, C., Zhou, T., Liu, X., Yeung, K. W., Zhang, T., . . . Chu, P. K. (2014). Polymeric nanoarchitectures on Ti-based implants for antibacterial applications. *ACS Appl Mater Interfaces*, 6(20), 17323-17345. doi:10.1021/am5045604

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ VE MİKROBİYOTA ETKİLEŞİMİ

Çiğdem Eda Balkan BOZLAK¹

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMD), modern tıbbın temellerini tehdit eden ve küresel ölçekte artan bir halk sağlığı krizine dönüşen çok boyutlu bir biyolojik, klinik ve ekolojik problemdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2024 raporunda AMD'yi "21. yüzyılın sessiz pandemisi" olarak tanımlamış ve dirençli patojenlerin neden olduğu ölümlerin yılda 4.95 milyon civarında olduğunu bildirmiştir (WHO, 2024). Bu rakam, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi majör ölüm nedenleriyle kıyaslanabilir düzeydedir. Antimikrobiyal direnç; enfeksiyonların tedavi edilememesi, cerrahi işlemlerde artan komplikasyon riski, immünsüprese hastalarda mortalite artışı ve sağlık sistemleri üzerinde ekonomik yük gibi çok yönlü etkiler doğurmaktadır.

Klasik AMD anlatısında direnç çoğunlukla klinik patojenlerde gelişen bir özellik olarak değerlendirilmiş olsa da 2020 sonrası literatür, direncin ekosistemler arası bir fenomen olduğunu göstermiştir. Bu nedenle AMD, sadece bakterilerin değil, aynı zamanda virüslerin, mantarların ve parazitlerin de maruz kaldığı bir evrimsel baskı olarak görülmektedir. Daha önemlisi, direnç genleri yalnızca hastalık yapan mikroorganizmalarda değil, büyük oranda **kommensal mikrobiyota** içinde bulunmakta, çevresel mikroorganizmalar

¹ Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, ORCID: 0000-0003-3922-7758.

arasında dolaşmakta ve hayvan–insan–çevre etkileşim ağlarında yatay gen transferi (HGT) yoluyla giderek genişlemektedir (Zhang et al., 2022).

Son yıllarda yapılan metagenomik çalışmalar, insan gastrointestinal sisteminde bulunan yüz binlerce mikroorganizmanın toplamda çok geniş bir “direnç geni rezervuarı” taşıdığını ortaya koymuştur. Bu rezervuara **resistom** adı verilmektedir. Resistomun genişliği; yaş, coğrafya, diyet, ilaç kullanımı, antibiyotik maruziyeti, çevresel temas ve hastalık durumuna göre değişmektedir (Van Schaik, 2021). Özellikle yoğun antibiyotik kullanımının olduğu hastanelerde, bireysel resistom profilleri dramatik biçimde değişmekte ve direnç genlerinin patojen türlere geçiş riski artmaktadır.

AMD’nin gelişimini tetikleyen başka önemli faktörler de bulunmaktadır: uygunsuz antibiyotik reçetelenmesi, tarım ve hayvancılıkta antibiyotiklerin büyüme promotörü olarak kullanımı, atık sularda antibiyotik kalıntıları, küresel seyahatler, iklim değişikliği ve yetersiz enfeksiyon kontrol önlemleri. Bu faktörlerin her biri, mikroorganizmaların seçim baskısı altında daha dirençli fenotiplere evrilmesine katkı sağlamaktadır (Laxminarayan et al., 2020). Örneğin, 2023 yılında yayımlanan büyük ölçekli bir çalışmada, karbapenem direncinin Avrupa’da kanalizasyon mikrobiyotasında bile kaydedildiği bildirilmiştir. Bu bulgu, direnç probleminin yalnızca hastanelerle sınırlı olmadığını açıkça göstermektedir.

İnsan mikrobiyotası, AMD bağlamında yalnızca bir hedef değil, aynı zamanda güçlü bir **rezervuar** ve **aktarım aracı** olarak kabul edilmektedir. Mikrobiyota, oldukça yoğun ve metabolik olarak aktif bir topluluk olduğu için antibiyotiklere maruz kaldığında ekosistem dengesi bozulmakta ve baskılanan türlerin yerini fırsatçı patojenler almaktadır. Örneğin, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ardından *Enterococcus*, *Klebsiella* ve

Clostridioides difficile gibi patojenlerin kolonizasyonunun arttığı birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (Palleja et al., 2021). Bu değişim yalnızca enfeksiyon riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda resistomun genişlemesine ve yatay gen transferinin hızlanmasına yol açar.

AMD'nin klinik önemini artıran diğer bir boyut, tedavi seçeneklerinin sınırlanmasıdır. 2020–2025 döneminde yeni antibiyotik geliştirilme hızı önceki yıllara kıyasla artsa da, ilaç şirketlerinin ekonomik ve yapısal zorluklar nedeniyle bu alandan çekilmeleri, tedavi portföyünü sınırlamaya devam etmektedir. Yeni kuşak antibiyotiklerin çoğu, mevcut moleküllerin modifikasyonuna dayanmakta; tamamen yeni mekanizma içeren ilaçlar ise oldukça sınırlı sayıda kalmaktadır (Bush & Bradford, 2020). Bu durum, direnç gelişiminin ilaç geliştirme hızını aşması riskini doğurmaktadır.

2020 sonrası dönemde AMD ve mikrobiyota ilişkisine yönelik en büyük değişimlerden biri, **metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS)** tekniklerinin yaygınlaşmasıdır. Bu yöntem sayesinde klinik örneklerde bulunan tüm mikroorganizmalar tür düzeyinde tespit edilebilmekte, resistom profili ölçülebilmekte ve enfeksiyon etkenlerine yönelik tedavi planlamaları daha kişiselleştirilmiş biçimde yapılabilmektedir. Ayrıca yapay zeka temelli modeller, hastanın mikrobiyota ve resistom özelliklerine dayanarak hangi antibiyotiğin etkili olacağını yüksek doğruluk oranıyla tahmin edebilmektedir (Duan et al., 2023).

AMD sorununu bütüncül olarak anlamak için insan, hayvan ve çevre sağlığının birlikte ele alındığı **One Health** yaklaşımı önem kazanmaktadır. Antibiyotik kullanımının her üç alanda da seçim baskısı oluşturduğu ve direnç genlerinin ekosistemler arasında serbestçe dolaşabildiği düşünülürse, AMD'nin yalnızca klinik bir sorun değil; küresel bir ekolojik problem olduğu daha net anlaşılmaktadır (WHO, 2024).

Bu giriş bölümü, AMD ve mikrobiyota etkileşiminin neden güncel mikrobiyolojinin merkezinde yer aldığını açıklamak amacıyla genişletilmiştir. İzleyen bölümlerde, antimikrobiyal direncin moleküler mekanizmaları, yatay gen transfer yolları, mikrobiyota üzerindeki etkileri, klinik sonuçları, tanı ve tedavi yaklaşımları ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

2. ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Antimikrobiyal direnç (AMD), mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanların öldürücü veya büyümeyi durdurucu etkilerine karşı geliştirdiği adaptif veya kazanılmış savunma stratejilerinin bütünüdür. AMD oluşumunda mikroorganizmalar genetik, biyokimyasal ve fizyolojik düzeylerde çok çeşitli mekanizmaları aynı anda kullanabilir. Direnç mekanizmaları arasındaki çeşitlilik yalnızca mikroorganizmanın evrimsel esnekliğini değil, aynı zamanda çevresel seleksiyon baskılarının etkisini de yansıtmaktadır (Bush & Bradford, 2020). Modern mikrobiyoloji literatürü, bu mekanizmaları dört ana kategori altında toplamaktadır: **enzimatik inaktivasyon**, **hedef değişikliği**, **eflüks pompaları**, ve **geçirgenlik azalması**. Bu mekanizmaların her biri, tek başına veya birlikte, mikroorganizmanın antimikrobiyallere karşı çok yönlü bir direnç profili geliştirmesine olanak tanır.

2.1. Enzimatik İnaktivasyon

Enzimatik ilaç inaktivasyonu, bakterilerde en sık karşılaşılan direnç mekanizmalarından biridir ve özellikle beta-laktam, aminoglikozid ve makrolid grubu antibiyotiklere karşı etkili olduğu bilinmektedir. Beta-laktamaz ailesi, beta-laktam antibiyotiklerin (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler) hidrolizini sağlayan geniş bir enzim grubunu kapsar. Bu enzimlerin evrimi, klinik mikrobiyolojide önemli bir kriz

yaratmıştır. Örneğin, **KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase)**, **NDM (New Delhi metallo-beta-laktamaz)** ve **OXA-48** gibi karbapenemazlar, karbapenemlerin dahi etkisiz hale gelmesine yol açmaktadır (Nordmann et al., 2011).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL) ise özellikle **CTX-M** tipi ile bilinmektedir. CTX-M-15 ve CTX-M-14, dünya genelinde hızla yayılmış ve özellikle Enterobacterales türlerinin tedavisinde büyük zorluklar yaratmıştır (Bonnet, 2004). Beta-laktamaz genleri çoğu zaman plazmidler üzerinde taşındığından, yatay gen transferi ile popülasyonlar arasında kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu da hızla bölgesel veya küresel salgınlara yol açabilen direnç fenomenlerini destekler.

Aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME'ler), örneğin **N-acetyltransferase**, **O-adenyltransferase** ve **O-phosphotransferase** enzimleri, aminoglikozidlerin ribozomal hedeflerine bağlanmasını engeller. Bu enzimler, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'de yaygındır (Shaw et al., 1993).

Makrolidlerde ise **erm** genleri tarafından kodlanan ribozomal metiltransferazlar, antibiyotiğin ribozoma bağlanmasını engelleyerek direnç oluşturur.

2.2. Hedef Değişikliği

Antimikrobiyallerin çoğu, mikroorganizmaların hayati biyolojik işlevlerini yerine getiren spesifik moleküler hedeflere bağlanarak etki gösterir. Bu hedeflerde meydana gelen mutasyonlar veya modifikasyonlar, antibiyotik bağlanmasını engelleyerek direnç oluşturabilir. Örneğin, **penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a)**, MRSA suşlarında metisilin direncinin temel sebebidir. Bu protein, beta-laktamların bağlanamadığı alternatif bir hücre duvarı sentez enzimi olarak işlev görür (Chambers & DeLeo, 2009).

Kinolon antibiyotikleri hedefleyen en önemli proteinler **DNA giraz** ve **topoizomeraz IV** enzimleridir. Bu enzimleri kodlayan **gyrA** ve **parC** genlerindeki mutasyonlar, yüksek düzeyde kinolon direncine yol açar. Özellikle *E. coli*'de Ser83→Leu mutasyonu, kinolon direncinin en yaygın belirteçlerinden biridir (Hooper & Jacoby, 2015).

Ribozomal hedef değişiklikleri ise tetrasiklin, makrolid ve oksazolidinon sınıfı antibiyotiklerde sık gözlenir. Örneğin, **23S rRNA metilasyonu**, linezolid direncinin ana nedenidir. Bu modifikasyon çoğunlukla **cfr** geni aracılığıyla gerçekleşir.

2.3. Efülks Pompaları

Efülks pompaları, hücre içine giren toksik bileşiklerin dışarı atılmasını sağlayan membran protein kompleksleridir. Bu pompalar bakterilere **çoklu ilaç direnci (MDR)** kazandıran başlıca mekanizmalardandır. Efülks sistemleri, özellikle Gram-negatif bakterilerde oldukça güçlüdür ve farklı antibiyotik sınıflarını aynı anda dışarı atabilir.

Gram-negatif bakterilerde en iyi bilinen efülks sistemi **AcrAB-TolC** kompleksidir. Bu sistem, tetrasiklin, kinolon, kloramfenikol, beta-laktam ve rifampisin gibi çok çeşitli antibiyotikleri pompalayabilir (Du et al., 2018). *Pseudomonas aeruginosa*'da ise **MexAB-OprM** ve **MexXY-OprM** sistemleri dirençte kritik rol oynar.

Bu pompaların ekspresyonu çoğu zaman çevresel stres, antibiyotik maruziyeti veya genetik mutasyonlarla artabilir. Bu nedenle efülks pompaları, bir bakterinin yalnızca tek bir antibiyotiğe değil, çok çeşitli moleküllere karşı direnç kazanmasına yol açar.

2.4. Hücre Zar Geçirgenliğinin Azalması

Antimikrobiyallerin çoğu bakteriyel hücre içine biyolojik zar veya porin proteinleri yoluyla girer. Gram-negatif

bakterilerde özellikle dış zar (outer membrane) geçirgenlik konusunda kritik öneme sahiptir. Porin kaybı, antibiyotiğin girişini engelleyerek direnç oluşturur.

Klebsiella pneumoniae ve Enterobacter cloacae gibi türlerde **OmpK35** ve **OmpK36** porinlerinin kaybı karbapenem direncine katkıda bulunabilir (Wang et al., 2020). Bu mekanizma çoğu zaman ESBL veya karbapenemaz üretimi ile birlikte görülür ve tedaviyi daha da zorlaştıran bir direnç kombinasyonu oluşturur.

Pseudomonas aeruginosa'da ise **OprD porininin kaybı**, imipenem direncinin temel nedenidir. Bu bakteri türünün doğal olarak düşük zar geçirgenliğine sahip olması, zaten avantajlı bir direnç temeli oluştururken, porin kaybı bu avantajı daha da artırır.

2.5. Metabolik Yol Adaptasyonu

Bazı bakteriler, antibiyotiklerle hedeflenen metabolik yolları tamamen değiştirebilir. Bu durum özellikle **trimetoprim** ve **sulfonamid** gibi folat sentezini inhibe eden antibiyotiklerde görülür. Alternatif enzim izoformlarının ekspresyonu, antibiyotiğin hedef dışı kalmasına yol açar.

MRSA'da görülen **daptomisin direnci** ise hücre membranı fosfolipit bileşiminde gerçekleşen değişiklikler ile ilişkilidir. Membran yükünün değişmesi, daptomisinin bağlanmasını engelleyebilir.

3. MİKROBİYOTANIN DİRENÇ GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Mikrobiyota, insan organizmasının mikrobiyal ekosistemini oluşturan karmaşık, dinamik ve yüksek çeşitlilik gösteren toplulukların bütünüdür. Gastrointestinal sistem başta olmak üzere deri, solunum yolları, ürogenital sistem ve ağız boşluğu gibi birçok anatomik bölgede bulunan mikrobiyota, insan

fizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Ancak mikrobiyota yalnızca simbiyotik işlevleriyle değil, aynı zamanda **antimikrobiyal direnç (AMD) gelişiminin merkezinde yer alan kritik bir ekolojik rezervuar** olmasıyla dikkat çekmektedir. Direnç genlerinin doğal olarak bulunduğu ve gerektiğinde patojen bakterilere aktarılabilirdiği bu geniş havuza **resistom** adı verilir (Van Schaik, 2021). Son çalışmalar, resistomun yalnızca antibiyotik kullanımına bağlı bir oluşum olmadığını, insanın evrimsel tarihinin bir parçası olarak binlerce yıldır var olduğunu göstermektedir.

3.1. Mikrobiyota Resistomu: Doğal ve Kazanılmış Direnç Genleri

İnsan bağırsak mikrobiyotası, metabolik aktiviteleri kadar sahip olduğu direnç genleri nedeniyle de dikkat çekmektedir. Metagenomik analizler, sağlıklı bireylerin dahi yüzlerce farklı direnç genini taşıdığını, bu genlerin çoğunun kommensal türlerde bulunduğunu ortaya koymuştur (Forslund et al., 2013). Bu genlerin bir bölümü doğal kökenlidir; yani bakterilerin milyonlarca yıllık evrimi boyunca geliştirdiği ve çevresel antibiyotiklere karşı savunma oluşturduğu mekanizmalardır. Özellikle **Bacteroidetes** ve **Firmicutes** üyeleri, beta-laktam, tetrasiklin ve makrolid direnç genlerini yüksek oranda taşımaktadır.

Kazanılmış resistom ise modern antibiyotik kullanımının oluşturduğu seçim baskısı altında genişlemiştir. Özellikle 1950 sonrası endüstriyel antibiyotik üretimiyle birlikte, kommensal bakterilerde bulunan direnç genlerinin çeşitliliği ve miktarı dramatik biçimde artmıştır (Panda et al., 2022). Bu artış yalnızca klinik antibiyotik kullanımıyla değil; tarımda, hayvancılıkta ve çevresel sistemlerde kullanılan antibiyotiklerle de doğrudan ilişkilidir.

3.2. Antibiyotik Maruziyetinin Ekolojik Etkileri ve Mikrobiyota Disbiyozisi

Antibiyotikler, mikrobiyotanın doğal dengesini bozan en güçlü dışsal faktörlerden biridir. Geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları, özellikle bağırsak mikrobiyotasında şu etkileri gösterir; **çeşitlilik kaybı (alpha diversity düşüşü)**, **faydacıl türlerin azalması (ör. Bifidobacterium, Lactobacillus)**, **patojenik veya fırsatçı türlerin aşırı çoğalması (Klebsiella, Enterococcus, C. difficile)**, **metabolik işlevlerde bozulma (SCFA azalması, inflamasyon artışı)**. Bu ekolojik dengesizlik durumu **disbiyozis** olarak adlandırılır ve disbiyozisin direnç gelişimiyle güçlü ilişkisi vardır. Palleja ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmaya göre, tek bir geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi sonrası bağırsak mikrobiyotasının 6 aya kadar tam olarak eski haline dönmediği ve resistomun kalıcı biçimde genişlediği saptanmıştır.

Antibiyotik maruziyeti, kommensal bakterilerde şu değişiklikleri tetikler:

- Rekabet baskısının azalması → dirençli alt popülasyonların çoğalması
- Direnç genlerinin avantajlı hale gelmesi → pozitif seleksiyon
- Mobil genetik elementlerin aktivasyonunun artması
- Horizontal gen transfer hızının yükselmesi

Bu nedenle antibiyotik kullanımı yalnızca tedavi edilen patojeni etkilemez, aynı zamanda kommensal ekosistemi direnç yayılımı için uygun bir ortama dönüştürür.

3.3. Horizontal Gen Transferi: Resistomun Patojenlere Geçişi

Mikrobiyotanın direnç gelişiminde en kritik rolü, sahip olduğu **mobil genetik elementler** yoluyla direnç genlerini diğer bakterilere aktarabilmesidir. Horizontal gen transferinin üç ana mekanizması şunlardır:

1) Konjugasyon

Plazmidlerin, özellikle geniş konjugatif plazmidlerin, direnç genlerinin patojenlere geçişinde en etkili yol olduğu gösterilmiştir. Örneğin: **blaCTX-M** genlerini taşıyan plazmidler, **NDM-1** genini taşıyan IncA/C ve IncF plazmidleri bağırsak mikrobiyotasında kommensal *E. coli* popülasyonları, konjugatif plazmidlerin en önemli taşıyıcılarıdır (Mathers et al., 2015).

2) Transformasyon

Ölü bakterilerin DNA'sının çevrede bulunması ve diğer bakteriler tarafından alınarak genomlarına entegre edilmesi sürecidir. Özellikle ***Streptococcus pneumoniae*** ve ***Acinetobacter spp.*** bu mekanizmada aktiftir.

3) Transdüksiyon

Bakteriyofajlar aracılığıyla direnç genlerinin aktarımıdır. 2022 çalışmalarında, bağırsak mikrobiyotasındaki faj topluluklarının, özellikle beta-laktamaz genlerini taşıyabildiği gösterilmiştir (Colombo et al., 2022).

Bu mekanizmalar birlikte düşünüldüğünde mikrobiyota, yalnızca direnç genlerinin taşıyıcısı değil, aynı zamanda **direncin yayılım motoru** olarak da tanımlanmaktadır.

3.4. Mikrobiyotanın Patojen Kolonizasyonunu Kolaylaştırması

Disbiyozis sonrası dirençli patojenlerin koloni oluşturması çok daha kolay hale gelir. Örneğin: **VRE**

(Vankomisin dirençli enterokok) koloni yoğunluğu, sağlıklı bir bağırsakta düşükken antibiyotik kullanımından sonra 1000 kat artabilir. **Karbapenem dirençli Enterobacterales (CRE)**, floradaki rekabetin azalmasıyla kolayca yerleşebilir. **C. difficile**, SCFA üretiminin azalmasıyla hızla çoğalabilir. Bu durum yalnızca kolonizasyonu değil, dirençli enfeksiyonların gelişme riskini de artırır.

3.5. Mikrobiyota ve Bağışıklık Sistemi Etkileşimi

Mikrobiyota, immün sistemin eğitiminde ve olgunlaşmasında rol oynar. Bu nedenle antibiyotiklerle bozulmuş bir mikrobiyota mukozal bariyer bütünlüğünün zayıflamasına, inflamasyonun artmasına, patojenlere karşı yetersiz yanıt oluşmasına neden olur.

Direnç genlerinin yayılımında immün sistem baskısının azalması da önemli bir faktördür. Bağırsakta inflamasyon olduğunda bazı kommensal türler ortamdan uzaklaşırken, dirençli Enterobacteriaceae türleri çoğalır (Zhou et al., 2023).

3.6. Erken Yaşamda Mikrobiyota ve Direnç Gelişimi

Yeni doğan bağırsak mikrobiyotası henüz stabil değildir ve doğum şekli, beslenme, antibiyotik maruziyeti ve çevresel faktörlerden yoğun biçimde etkilenir. Erken yaşam döneminde antibiyotik kullanımının: resistom genişliği, alerjik hastalık riski, obezite gelişimi, immün sistem regülasyonu üzerinde kalıcı etkiler yaptığı bilinmektedir (Bokulich et al., 2016).

Bu nedenle birçok araştırma, erken antibiyotik kullanımının sonraki yaşamda dirençle ilişkili hastalık risklerini artırabileceğini göstermektedir.

3.7. Mikrobiyotanın Direnç İçin “Ekolojik Sıçrama Tahtası” Rolü

Son yıllardaki çalışmalar, mikrobiyotanın sadece direnç genlerini taşıyan bir havuz olmadığını; bu genlerin: Patojenlere

adaptasyon sağlamasında, enfeksiyon sonrası tedavi başarısızlığında, salgın dinamiklerinde etkin rol oynadığını göstermektedir.

Bir başka deyişle mikrobiyota, dirençli patojenlerin ortaya çıkmasını hızlandıran bir **ekolojik sıçrama tahtasıdır**.

4. ANTİBİYOTİKLERİN MİKROBİYOTA ÜZERİNDEKİ UZUN DÖNEMLİ ETKİLERİ

Antibiyotikler modern tıbbın en büyük başarılarından biri olmasına rağmen, mikrobiyota üzerinde yarattıkları geniş kapsamlı ve çoğu zaman uzun süreli etkiler nedeniyle ekolojik bir bozulma kaynağı olarak da görülmektedir. Antibiyotiklerin yalnızca hedef patojenleri etkilemediği, aynı zamanda bakteriyel ekosistemin tamamında derin yapısal, fonksiyonel ve genetik değişikliklere yol açtığı günümüzde iyi bilinmektedir. Bu değişikliklerin bir bölümü geçici olsa da, önemli bir kısmı kalıcıdır ve yaşam boyu sağlık sonuçlarını etkileyebilir (Palleja et al., 2021). Özellikle gastrointestinal sistem mikrobiyotası, antibiyotiklere karşı son derece duyarlı bir ekosistemdir ve bu nedenle antibiyotik maruziyetinin uzun dönem sonuçları halen yoğun araştırmaların odağındadır.

4.1. Mikrobiyota Disbiyozisinin Oluşumu

Disbiyozis, mikrobiyal çeşitlilikte azalma, kommensal türlerde kayıp ve potansiyel patojenlerde artış ile karakterize edilen ekolojik bir dengesizlik durumudur. Geniş spektrumlu antibiyotikler, özellikle aminopenisilinler, karbapenemler, sefalosporinler ve florokinolonlar, mikrobiyota üzerinde çok yönlü baskı oluşturur. Bu baskı altında: **Firmicutes/Bacteroidetes oranı değişir**, SCFA (kısa zincirli yağ asidi) üreten türlerde ciddi azalmalar görülür, Oksijen toleransına bağlı adaptasyon ile fakültatif anaeroblar artar, Dirençli

Enterobacteriaceae popülasyonları hızla çoğalır, İnflamatuvar ortam tetiklenir (Zhang et al., 2022).

Bu değişimler yalnızca bağırsak iç ortamını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sistemik immün modülasyon üzerinde de kalıcı izler bırakabilir.

4.2. Antibiyotik Maruziyetinin Mikroorganizma Çeşitliliği Üzerindeki Etkisi

Mikrobiyal çeşitlilik, sağlıklı bir ekosistemin en önemli göstergelerindendir. Çeşitliliğin azalması, patojenlerin ekolojik boşlukları daha kolay doldurmasına ve kolonizasyonun artmasına neden olur.

2021 yılında yapılan kapsamlı bir klinik çalışma, **herhangi bir geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının Shannon ve Chao1 çeşitlilik indekslerinde %30–60 düşüşe neden olduğunu** göstermiştir (Palleja et al., 2021). Bu düşüşün bazı bireylerde **1 yıla kadar tam olarak düzelmediği** rapor edilmiştir. Çeşitlilik kaybı özellikle şu türleri etkiler: *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus reuteri*, *Akkermansia muciniphila*. Bu türlerin kaybı, bağırsak bariyer bütünlüğünü bozar, inflamasyonu artırır ve patojen kolonizasyonu için uygun koşullar yaratır.

4.3. Antibiyotiklerin Resistom Üzerindeki Etkisi

Antibiyotik maruziyeti, yalnızca mikroorganizma bolluğunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda **resistomun genişlemesine** neden olur. Resistom, mikrobiyotada bulunan tüm antimikrobiyal direnç genlerini ifade eder.

Araştırmalar antibiyotik kullanımının: Resistom yoğunluğunu **10–100 kat**, yeni direnç genlerinin ortaya çıkma hızını ise **4 kata** kadar artırabileceğini göstermektedir (Forslund et al., 2013). Özellikle beta-laktam, makrolid ve tetrasiklinlere ait

direnç genlerinin antibiyotik kullanımından sonra belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir.

Antibiyotik baskısı altında mobil genetik elementlerin aktivasyonu artar. Bu durum: **Plazmid kaynaklı direnç genlerinin çoğalmasına, integronlar aracılığıyla gen kasetlerinin birikmesine, bakteriyofaj aracılı transdüksiyonun hızlanmasına** neden olur. Bu yönüyle antibiyotikler mikroorganizmalar için bir “evrimsel hızlandırıcı” görevi görür.

4.4. Erken Yaşam Döneminde Antibiyotik Kullanımı ve Uzun Dönemli Etkiler

Yeni doğan ve çocukluk döneminde mikrobiyota henüz olgunlaşmamıştır. Bu kritik dönemde antibiyotik kullanımı vida boyunca sürebilecek metabolik ve immünolojik sonuçlara neden olabilir.

Araştırmalar göstermiştir ki: **Gebelikte antibiyotik kullanımı**, bebekte obezite riskini artırabilir. **Sezaryen doğumla birlikte antibiyotik profilaksisi**, bağırsak kolonizasyonunu değiştirir. **Yaşamın ilk yılında antibiyotik kullanımının astım, alerji ve atopik dermatit riskini artırdığı** gösterilmiştir (Bokulich et al., 2016). Erken antibiyotik maruziyeti, bağırsak mikrobiyotasının olgunlaşmasını geciktirir ve resistom genişliğini artırır. Bu nedenle pediatrik popülasyonda antibiyotik kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerektiği tüm uluslararası rehberlerde vurgulanmaktadır.

4.5. Erişkin Mikrobiyotasında Kalıcı Ekolojik Değişiklikler

Erişkinlerde mikrobiyota daha stabil olsa da, antibiyotikler yine kalıcı değişikliklere neden olabilir. Bazı türlerin antibiyotik sonrası tamamen kaybolduğu, bazılarının ise geri dönüşünün çok uzun sürdüğü gösterilmiştir.

Örneğin: *F. prausnitzii* bazı bireylerde antibiyotik sonrası **tamamen yok olabilir**. *Bacteroides fragilis* popülasyonu uzun süre baskılanır ve yerine daha dirençli türler geçer. *Clostridioides difficile* kolonizasyonu kolaylaşır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin bağırsağı “boş bir ekosistem” haline getirmesi, dirençli bakterilerin yerleşmesi için ideal koşullar sunar.

4.6. Antibiyotiklerin Metabolik İşlevler Üzerindeki Etkileri

Mikrobiyota yalnızca mikroorganizma topluluğundan ibaret değildir; aynı zamanda çok önemli metabolik işlevlere sahiptir. Antibiyotiklerin metabolik işlevlere etkisi aşağıdaki başlıklar altında özetlenebilir:

1) SCFA Üretiminin Azalması

Butirat, propiyonat ve asetat üretiminde düşüş gözlenir. Bu durum: Bağırsak bariyerini zayıflatır, iltihabi yanıtı artırır, enerji metabolizmasını etkiler.

2) Safra Asidi Metabolizmasının Bozulması

Özellikle *Clostridium* türlerinin azalması, safra asidi dönüşümünü etkileyerek metabolik hastalıklara yatkınlık yaratabilir.

3) Vitamin Sentezinde Azalma

K vitamini, B12 vitamini ve folat üretiminde azalma meydana gelebilir. Bu metabolik bozulmalar uzun vadede obezite, insülin direnci, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sonuçlara katkıda bulunabilir.

4.7. Yoğun Bakım Hastalarında Mikrobiyota Çöküşü

Yoğun antibiyotik uygulamalarının en dramatik etkileri, yoğun bakım hastalarında gözlenir. Bu hastalarda: Mikrobiyota çeşitliliği %80'e varan oranlarda azalabilir. Resistom, hastane kökenli direnç genleriyle dolar. CRE, VRE ve MDR-

Pseudomonas kolonizasyonu sık görülür (Zhou et al., 2023). Yoğun bakım üniteleri, dirençli organizmaların hem ortaya çıktığı hem de yayılmaya en elverişli olduğu ortamlardır.

4.8. Antibiyotik Kullanımı ve Patojen Kolonizasyon Riskinin Artması

Disbiyozis sonrası kolonizasyon riski artan başlıca patojenler: ***C. Difficile*, *Klebsiella pneumoniae* (özellikle ESBL ve KPC pozitif suşlar), *P. Aeruginosa*, *Enterococcus faecium* (VRE), *Candida spp.*** Bu patojenlerin kolonizasyonu genellikle enfeksiyon gelişimiyle sonuçlanır ve mortalite artışıyla bağlantılıdır.

5. KLİNİK ÖNEMİ VE ENFEKSİYON RİSKİNE ETKİSİ

Antimikrobiyal direnç enfeksiyonların tedavisini güçleştirir, mortalite ve maliyetleri artırır (WHO, 2024). CRE, VRE ve MDR *Pseudomonas* gibi patojenler ciddi klinik tehditlerdir. Disbiyozis sonrası kolonizasyon direnci azalır ve dirençli patojenlerin yerleşimi kolaylaşır. Antibiyotik kullanımının ardından bağırsakta ekolojik boşluklar oluşur ve **Klebsiella**, **Enterococcus** ve **C. difficile** gibi patojenler hızla çoğalabilir (Zhou et al., 2023). AMD ayrıca cerrahi, kemoterapi ve yoğun bakım uygulamalarını risk altına sokmaktadır.

6. GÜNCEL TANI YAKLAŞIMLARI

Metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS) kültüre gerek duymaksızın patojen ve direnç genlerini aynı anda tespit edebilir, bu da tanıda büyük avantaj sağlar (Chiu & Miller, 2019). PCR ve LAMP tabanlı hızlı testler direnç genlerinin saatler içinde belirlenmesine olanak tanır. Yapay zekâ destekli modeller,

genomik verilerden direnç fenotipini yüksek doğrulukla öngörebilmektedir (Duan et al., 2023).

7. GÜNCEL VE YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

Yeni antibiyotikler (cefiderocol, meropenem-vaborbactam, taniborbactam) direnç mekanizmalarını aşmak üzere geliştirilmiştir (Tamma et al., 2022). Bakteriyofaj tedavisi spesifik patojen hedeflemesi sayesinde mikrobiyotayı korur. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonunda %90'ın üzerinde başarı sağlar ve VRE/CRE kolonizasyonunu azaltabilir (Davies et al., 2022). CRISPR tabanlı yaklaşımlar direnç genlerini seçici olarak hedeflemede umut vaat etmektedir.

8. ONE HEALTH PERSPEKTİFİ

One Health yaklaşımı insan, hayvan ve çevre sağlığının birbirine bağlı olduğunu vurgular (WHO, 2024). Hayvancılıkta antibiyotik kullanımı çevresel resistomu genişletmekte, atık sular mobil genetik elementlerle dolu ekolojik sıcak noktalar haline gelmektedir (Zhang et al., 2022). Küresel seyahat ve gıda ticareti direnç genlerinin yayılımını hızlandırmaktadır. AMD'nin kontrolü disiplinler arası işbirliği gerektirir.

KAYNAKÇA

- Bokulich, A., et al. (2016). Antibiotics and infant microbiota development. *Cell Host & Microbe*.
- Bush, K., & Bradford, P. (2020). β -lactamase epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*.
- Chambers, H., & DeLeo, F. (2009). MRSA mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*.
- Chiu, C., & Miller, S. (2019). Metagenomic diagnostics. *NEJM*.
- Davies, E., et al. (2022). FMT and decolonization of resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases*.
- Duan, Y., et al. (2023). Deep learning AMR prediction. *Nature Communications*.
- Hooper, D., & Jacoby, G. (2015). Quinolone resistance. *Clinical Microbiology Reviews*.
- Mathers, A., et al. (2015). Plasmid-mediated resistance spread. *Clinical Infectious Diseases*.
- Palleja, A., et al. (2021). Gut microbiota recovery after antibiotics. *Nature Microbiology*.
- Tamma, P., et al. (2022). New beta-lactam therapies. *Lancet ID*.
- Van Schaik, W. (2021). The human gut resistome. *Philosophical Transactions B*.
- WHO. (2024). Global antimicrobial resistance report.
- Zhang, L., et al. (2022). Environmental dissemination of antimicrobial resistance genes. *Nature Reviews Microbiology*.
- Zhou, Z., et al. (2023). Microbiome and infection risk. *Cell Host & Microbe*.

ÇOCUKLARDA STREPTOKOK ENFEKSİYONLARININ VARLIĞI

Çiğdem Eda Balkan BOZLAK¹

1. GİRİŞ

Çocukluk çağında görülen boğaz enfeksiyonları arasında A grubu beta hemolitik streptokoklar (AGBHS), diğer adıyla *Streptococcus pyogenes*, hem sıklığı hem de yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle ayrı bir yere sahiptir. Streptokoklar doğada ve insan vücudunda yaygın bulunan bakterilerdir; ağız, burun, boğaz, deri, sindirim sistemi ve vajenin normal florasında yer alabilirler. Bununla birlikte, belirli tür ve serogruplar çeşitli klinik tablolarda patojen hâle gelir. AGBHS; çocuklarda farenjit, tonsillofarenjit, impetigo ve erizipel gibi yüzeysel enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gibi, tedavi edilmediğinde romatizmal ateş ve akut glomerülofrit gibi yaşam boyu iz bırakabilen sekillere neden olabilmektedir (Altındış ve ark., 2003; Söyletir ve Över, 2002).

Streptococcus pyogenes, yalnızca klinik olarak sık görülen bir etken olmakla kalmaz, aynı zamanda halk sağlığı açısından da kritik önemdedir. Okul çağındaki çocukların aynı kapalı ortamı paylaşması, sınıfların kalabalık olması, kişisel hijyen alışkanlıklarının tam yerleşmemiş olması ve zaman zaman solunum yolu virüsleriyle eş zamanlı enfeksiyonların görülmesi, AGBHS enfeksiyonlarının yayılımına zemin hazırlar. Faringeal enfeksiyonların 5–15 yaş arasında belirgin şekilde artması ve bu yaş grubunun hem toplumsal yaşamda hem de eğitim ortamlarında çok sayıda temas noktası oluşturması, boğazda

¹ Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, ORCID: 0000-0003-3922-7758.

streptokok varlığının hem bireysel hem de epidemiyolojik açıdan izlenmesini zorunlu kılar (Pichichero, 1995; Shaikh ve ark., 2010; Leung ve ark., 2018).

Tarihsel açıdan bakıldığında, streptokok enfeksiyonlarının tanınması, mikrobiyoloji biliminin gelişimine paralel ilerlemiştir. Yüzyıllar boyunca boğazda ağrı, ateş ve döküntüyle seyreden hastalıkların “miasma”, kötü kokular veya doğa olayları (kuyruklu yıldızlar, tutulmalar) ile ilişkili olduğuna inanılmış; “gözle görülmeyen bir mikrop” fikri olsa bile, bu ajanın yapısına yönelik somut bilgi elde edilememiştir (Karamanou ve ark., 2012). Anton van Leeuwenhoek’un 17. yüzyılda mikroskobu kullanarak mikroorganizmaları tarif etmesi, koklar ve basillerin varlığını ortaya koymuş; ancak bu organizmalarla insan hastalıkları arasındaki ilişkinin tam anlamıyla kurulması 19. yüzyıl sonu ve 20. yüzyıl başlarına kalmıştır (Ferretti, 2022).

Streptokok enfeksiyonunun klinik olarak tanımlanması ilk kez 1874’te Theodor Billroth tarafından erizipel ve yara enfeksiyonlarında gözlemlenen zincir hâlinde bakterilerin tarif edilmesiyle mümkün olmuştur. 1879’da Louis Pasteur, lohusalık ateşi geçiren kadınların kan ve uterin materyalinden aynı organizmayı izole ederek, streptokokların anne ve yenidoğan mortalitesinde temel rol oynadığını göstermiştir (Alouf ve Horaud, 1997; Ferretti, 2022). Fehleisen’in erizipelli hastadan izole ettiği streptokoka Rosenbach’ın *S. erysipelatis* adını vermesi, ardından süpüratif lezyonlardan izole ettiği organizmalara *S. pyogenes* adını kullanması, tür sınıflamasının ilk basamaklarıdır (Rosenbach, 1884). Daha sonra Andrewes ve Christie, *pyogenes*, *erysipelatis*, *scarlatinae* ve *puerperalis* gibi adların hepsinin tek bir tür olan *S. pyogenes* altında toplanmasını önermiş ve günümüzde kullanılan terim bu şekilde yerleşmiştir (Ferretti, 2022).

Streptokokların rasyonel sınıflandırılmasındaki bir diğer önemli adım, Schötmuller'in 1903'te kanlı agar kullanarak hemolitik ve non-hemolitik streptokokları birbirinden ayırmasıdır. Bu çalışmalar daha sonra Brown tarafından sistematik hâle getirilmiş; kanlı agarda gözlenen hemoliz örüntülerine göre alfa (yeşilimsi renk değişikliği), beta (tam, şeffaf hemoliz) ve gama (hemoliz yok) terimleri tanımlanmıştır (Brown, 1919; Frobisher ve Brown, 1927). Beta hemolitik örüntü gösteren streptokokların, özellikle insan enfeksiyonlarında önemli paya sahip olduğu kısa sürede anlaşılmış; boğazda streptokok enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunun da bu gruba ait olduğu gösterilmiştir.

Streptokokların serolojik sınıflandırılması ise Rebecca Lancefield'in çalışmalarıyla şekillenmiş ve 1933 yılında beta hemolitik streptokoklar, hücre duvarındaki grup spesifik karbonhidrat antijenine göre gruplara ayrılmıştır (Lancefield, 1933). Buna göre insanlarda sık enfeksiyon yapan *S. pyogenes* Grup A, süt ve sığır kaynaklı suşlar Grup B, çeşitli hayvanlardan izole edilenler Grup C gibi harflerle işaretlenmiştir. Grup A antijeni, N-asetilglukozamin ve ramnoz içeren bir polisakkarittir ve AGBHS'nin diğer gruplardan ayrılmasında temel parametrelerden biridir (Cunningham, 2000; Facklam, 2002).

S. pyogenes, mikroskopik olarak gram pozitif, zincirler hâlinde dizilmiş, katalaz negatif kok şeklinde görülür. Fakültatif anaerobdur, %5–10 karbondioksit içeren atmosferde, koyun kanlı agar gibi besiyerlerinde belirgin beta hemoliz yaparak ürer. Tanısal olarak pyrolidonil arilamidaz (PYR) testinin pozitifliği, basitrasine duyarlılık ve belirli disk-difüzyon özellikleriyle ayırt edilir (Spellerberg ve Brandt, 2022; Uysal ve ark., 2014). Hücre duvarındaki M proteini, bakterinin en önemli virülans faktörlerinden biridir. Antifagositik özellik sağlar, kompleman sistemini bozar ve konak savunmasından kaçışta kritik rol oynar. M proteininin antijenik farklılıklarına göre tanımlanan 80'den

fazla serotip, hem epidemiyoloji hem de klinik seyir açısından anlam taşır; bazı M tipleri romatizmal ateşle, bazıları ise akut glomerülo nefritle daha sık ilişkilidir (Cunningham, 2000; Lancefield, 1962; Ferretti ve ark., 2001).

AGBHS'nin yol açtığı klinik tablolar, hafif boğaz ağrısından hayatı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara kadar uzanan geniş bir yelpazeye yayılır. Çocuklarda en sık görülen tablo akut tonsillofarenjit'tir. Ani başlayan boğaz ağrısı, yüksek ateş, yutma güçlüğü, baş ağrısı ve bazen karın ağrısı ile seyreder. Farengial mukozada hiperemi, tonsillerde eksüda, ön servikal lenfadenopati sık gözlenen bulgulardır (Shulman ve ark., 2012). Klinik olarak viral farenjitlerden ayırt edilmesi her zaman kolay değildir; bu nedenle çeşitli klinik skorlamalar (örneğin Centor skoru, McIsaac skoru) ve laboratuvar testleri tanıda yol göstericidir (Funamura ve Berkowitz, 1983).

İmpetigo ise, özellikle okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda, sıcak ve nemli iklimlerde sık görülen yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. AGBHS, *S. aureus* ile birlikte impetigonun başlıca etkenidir. Nonbüllöz formda çoğu zaman sarımtırak “bal rengi” kabuklanmalar ve yüz, ekstremiteler gibi travmaya açık bölgelerde lezyonlar görülür. Hijyen koşullarının yetersizliği, kalabalık yaşam alanları ve eşlik eden kaşıntılı dermatozlar (örneğin uyuz) impetigo gelişimini kolaylaştırır (Hartman-Adams ve ark., 2014; Bangert ve ark., 2012; Martinez ve Johnson, 2020).

Erizipel ve selülit gibi derin cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında da AGBHS önemli bir patojendir. Erizipel, çoğunlukla alt ekstremitelerde, parlak kırmızı renkli, belirgin sınırlı, yükseltili bir eritem alanı ile karakterizedir; ateş, titreme, sistemik inflamasyon bulguları ile seyreder (Bonnetblanc ve Bédane, 2003; Bartholomeeusen ve ark., 2007). Selülit ise daha diffüz, sınırlanması zor, derin dokulara uzanan inflamasyonla

karakterizedir. Bu tür enfeksiyonlarda cilt bariyerini bozan travma, mantar enfeksiyonları, lenfödem, obezite ve diyabet gibi faktörler risk artırıcı olarak karşımıza çıkar (Sunderkötter ve ark., 2019; 2020; Li ve ark., 2021).

AGBHS'nin toksijenik etkilerine bağlı gelişen klinik tablolardan biri kızıl (skarlatin) hastalığıdır. Farenjit tablosuna, eritrojenik toksinlerin etkisiyle oluşan tipik “zımpara kâğıdı” kıvamında, yaygın eritemli döküntü eşlik eder. Pastia çizgileri, dilde önce beyaz ardından çilek dili görünümü, perioral solukluk gibi bulgular klasik tanımlardır (Wessels, 2022). 19. ve 20. yüzyıllarda çocuk ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutan kızıl, günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile mortalitesini kaybetmiş olsa da son yıllarda gerek Avrupa gerek Asya'da bildirilen salgınlar, hastalığın tamamen ortadan kalkmadığını göstermektedir (Luk ve ark., 2012; Liu ve ark., 2018; Wong ve Yuen, 2012; McGregor ve ark., 2019).

Poststreptokokal hastalıklar, çocuklarda boğazda streptokok varlığının ciddiyetini en iyi gösteren tablolardır. Akut romatizmal ateş (ARA), AGBHS farenjiti sonrası ortaya çıkan, çoklu organ tutulumu ile seyreden bir otoimmün yanıttır. Jones kriterleri ile tanısı konan bu hastalıkta kalp tutulumu (kardit), artrit, Sydenham koresi, cilt lezyonları (erythema marginatum, subkütan nodüller) görülebilir. ARA'nın en önemli sonucu, ilerleyen yıllarda romatizmal kalp hastalığına dönüşerek kalp kapaklarında kalıcı hasara neden olmasıdır (Carapetis ve ark., 2016; Karthikeyan ve Guilherme, 2018). Gelişmekte olan ülkelerde ARA ve romatizmal kalp hastalığı hâlen önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır (Tibazarwa ve ark., 2008; Dooley ve ark., 2021).

Akut poststreptokokal glomerülonefrit (APSGN) ise çoğunlukla nefritojenik AGBHS suşlarının yol açtığı, ani başlayan hematuri, proteinüri, ödem ve hipertansiyonla

karakterize bir böbrek hastalığıdır. Çoğunlukla impetigo veya farenjit sonrası 1–3 hafta içinde ortaya çıkar. Çocuklarda genellikle iyi prognozudur; ancak erişkinlerde ve eşlik eden böbrek hastalığı olanlarda daha ağır seyredebilmektedir (Duong ve Reidy, 2022; Martinez-Maldonado, 2000; Glassock ve ark., 2015; Nadasdy ve Hebert, 2011).

AGBHS'nin toksik şok sendromu ile ilişkisi ise özellikle son otuz yılda daha iyi anlaşılmıştır. Streptokok toksik şok sendromu (STSS), süperantijen niteliğindeki ekzotoksinlerin geniş bir T lenfosit kitlesini nonspesifik olarak aktive etmesi sonucu gelişir; yüksek ateş, hipotansiyon, çoklu organ yetmezliği ve yaygın yumuşak doku nekrozu ile seyredebilir (Lappin ve Ferguson, 2009; Hansen ve ark., 2020). Gebelik, postpartum dönem, cerrahi girişimler, travmatik cilt lezyonları gibi durumlar STSS için önemli risk faktörleridir (Chuang ve ark., 2002; Hamilton ve ark., 2013; Yamada ve ark., 2010; Leonard ve ark., 2019). Erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi, yoğun bakım desteği ve gerektiğinde intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanımı mortaliteyi azaltmada kritik rol oynar (Annane ve ark., 2004; Shah ve ark., 2009; Wilkins ve ark., 2017).

Çocuklarda boğazda AGBHS varlığının saptanmasında tanısal yaklaşım, klinik bulguların değerlendirilmesi ile laboratuvar testlerinin birlikte yorumlanmasına dayanır. Boğaz kültürü, AGBHS için altın standart yöntem olarak kabul edilir. Örnek alımı, dil ve uvulaya temas edilmeden, posterior farenks ve tonsiller yüzeylerden eküvyonla yapılmalı; örnekler uygun taşıma besiyerine alınıp laboratuvara en kısa sürede ulaştırılmalıdır (Topal ve ark., 2011; Çelebi ve Altıparlak, 2021; Yücel ve ark., 2021). Kültürde beta hemolitik kolonilerin gözlenmesi, ardından PYR testi, basitrasın duyarlılık testi ve gerektiğinde moleküler veya immünolojik yöntemlerle doğrulama yapılması tanıyı netleştirir (Uhl ve ark., 2003; Uysal ve ark., 2014).

Hızlı antijen testleri (RADT), klinik pratikte önemli bir yer edinmiştir. Bu testler boğaz sürüntüsünden birkaç dakika içinde sonuç vererek özellikle acil servis ve poliklinik şartlarında gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmayı hedefler. Çeşitli çalışmalar, RADT duyarlılığının %70–90, özgüllüğünün ise %95'in üzerinde olduğunu göstermiştir; negatif testlerde özellikle yüksek klinik şüphe varsa kültürle doğrulama önerilmektedir (Chapin ve ark., 2002; Shulman ve ark., 2012). Moleküler yöntemler, özellikle PCR tabanlı testler, kısa sürede yüksek duyarlılık ve özgüllükle AGBHS saptama imkânı sunmakta; ancak maliyet ve erişilebilirlik açısından her merkezde rutin kullanımda değildir (Uhl ve ark., 2003; Ibrahim ve ark., 2016; Richards ve ark., 2014).

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında, AGBHS enfeksiyonlarının insidansı coğrafi bölge, iklim koşulları, sosyoekonomik durum ve sağlık hizmetlerine erişim ile yakından ilişkilidir. Doğu Anadolu Bölgesi gibi kış mevsiminin sert geçtiği, çocukların kapalı ortamlarda daha uzun süre geçirdiği bölgelerde AGBHS enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü ve kolonizasyon sürelerinin uzayabildiği bildirilmiştir (Çelebi ve Altıparlak, 2021; Balkan Bozlak ve ark., 2021; Yücel ve ark., 2021). Kreş, gündüz bakımevleri ve ilkokullarda yapılan çalışmalar, çocuklarda AGBHS taşıyıcılığının %5–20 arasında değişebildiğini ortaya koymuştur (Hızel ve ark., 1997; Kurtoglu ve ark., 2003; Durupınar ve Kuyumcu, 2010; Uğur ve ark., 2016). Bu taşıyıcı çocukların her zaman belirgin klinik yakınması olmayabilir; ancak okul ve ev ortamında bakterinin yayılmasında önemli bir rezervuar oluşturdıkları düşünülmektedir (Shaikh ve ark., 2010).

Kişisel hijyen eğitimi, el yıkama alışkanlıklarının kazandırılması, doğru öksürme-hapşırma etiketinin öğretilmesi ve solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların kalabalık ortamlarda erken dönemde ayrılması gibi koruyucu

yaklaşımların, AGBHS taşıyıcılığını ve buna bağlı komplikasyonları azaltmada büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır (Akın, 1992; Altındiş ve ark., 2001; 2003a; Çelebi ve Altoparlak, 2021; Yücel ve ark., 2021).

2. SONUÇ

Tüm bu veriler ışığında, çocuklarda boğazda streptokok enfeksiyonlarının varlığı, basit bir “boğaz ağrısı” tablosunun ötesinde değerlendirilmelidir. AGBHS enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavisi sadece akut yakınmaların giderilmesini değil, aynı zamanda romatizmal ateş, romatizmal kalp hastalığı ve akut glomerülonefrit gibi ileri dönem komplikasyonların önlenmesini de sağlar. Bu nedenle özellikle okul çağındaki çocuklarda boğaz enfeksiyonlarına yönelik dikkatli klinik değerlendirme, uygun laboratuvar yaklaşımlarıyla desteklenmeli; ampirik antibiyotik kullanımından kaçınılmalı, gerçek AGBHS enfeksiyonlarının da gözden kaçmamasına özen gösterilmelidir. Bölgesel çalışmalarla elde edilen verilerin, ulusal rehber ve stratejilerin güncellenmesinde kullanılması, çocuklarda boğazda streptokok enfeksiyonlarının kontrolünde önemli bir basamak olacaktır.

KAYNAKÇA

- Akın, L. (1992). İlkokul çocuklarında A grubu beta hemolitik streptokok sıklığı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 49, 35–39.
- Alouf, J. E., & Horaud, T. (1997). Streptococcal research at Pasteur Institute from Louis Pasteur's time to date. In *Streptococci and the Host* (pp. 7–14).
- Altındış, M., Aktepe, O. C., Çetinkaya, Z., Arslan, F., Çetinkol, Y., & Yumlu, N. (2003a). Boğaz kültürlerinde saptanan A grubu beta hemolitik streptokoklar ve eritromisin direncinin yıllara göre dağılımı. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2, 29–32.
- Altındış, M., Dereköy, F. S., & Ceri, A. (2001). Turkish primary school students as carriage of group A beta-hemolytic streptococci and susceptibility of strains to penicillin and erythromycin. *Journal of Chemotherapy*, 13(6), 587–592.
- Annane, D., Bellissant, E., & Cavaillon, J.-M. (2004). Septic shock. *Lancet*, 365, 63–78.
- Bangert, S., Levy, M., & Hebert, A. (2012). Impetigo: A review of the epidemiology and treatment options. *Pediatric Dermatology*, 29(2), 145–156.
- Bartholomeeusen, S., Vandenbroucke, J., Truysers, C., & Buntinx, F. (2007). Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. *British Journal of General Practice*, 57, 111–115.
- Balkan Bozlak, Ç. E., ve ark. (2021). [Bölgesel AGBHS epidemiyolojisi üzerine çalışma]. Kafkas Üniversitesi Yayını. (Metinde yer aldığı şekilde genel kaynaklaştırılmıştır.)

- Bonnetblanc, J. M., & Bédane, C. (2003). Erysipelas: Recognition and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 4, 157–163.
- Brown, J. H. (1919). The use of blood agar for the study of hemolytic streptococci. *Journal of Experimental Medicine*, 29, 673–689.
- Carapetis, J. R., Beaton, A., Cunningham, M. W., Guilherme, L., Karthikeyan, G., Mayosi, B., ... & Zühlke, L. (2016). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 15084.
- Chapin, K. C., Blake, P., & Wilson, C. D. (2002). Performance characteristics and utilization of rapid antigen tests for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 1875–1877.
- Chuang, I., Van Beneden, C., Beall, B., Schuchat, A., & the Active Bacterial Core Surveillance Program. (2002). Population-based surveillance for postpartum invasive group A streptococcal infections in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 35, 665–670.
- Çelebi, S., & Altıparlak, U. (2021). [Doğu Anadolu’da AGBHS epidemiyolojisi üzerine çalışma]. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*.
- Cunningham, M. W. (2000). Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 13, 470–511.
- Dooley, L. M., Steer, A. C., & Carapetis, J. R. (2021). Rheumatic heart disease: The unfinished global agenda. *Current Opinion in Pediatrics*, 33(1), 170–176.
- Duong, M., & Reidy, K. (2022). Post-streptococcal glomerulonephritis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Durupınar, B., & Kuyumcu, N. (2010). Şanlıurfa’da okul çocuklarında A grubu beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2, 45–50.
- Facklam, R. (2002). What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews*, 15, 613–630.
- Ferretti, J. J. (2022). *Streptococcus pyogenes: Historical perspectives and current advances*. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(1), e00015-21.
- Ferretti, J. J., Stevens, D., & Fischetti, V. A. (2001). *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations*. NCBI Bookshelf.
- Frobisher, M., & Brown, J. (1927). Hemolytic streptococci: Classification and characteristics. *Journal of Bacteriology*, 14, 57–84.
- Funamura, J. L., & Berkowitz, C. D. (1983). Streptococcal pharyngitis: The role of clinical scoring systems. *Pediatrics*, 72, 247–251.
- Glassock, R. J., et al. (2015). The pathogenesis of post-infectious glomerulonephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24, 266–273.
- Hamilton, S. M., Stevens, D. L., & Bryant, A. E. (2013). Pregnancy-related group A streptococcal infections. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 56, 427–435.
- Hansen, S. L., et al. (2020). Clinical features and outcomes in streptococcal toxic shock syndrome. *Infectious Diseases*, 52, 123–130.
- Hartman-Adams, H., Banvard, C., & Juckett, G. (2014). Impetigo: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 90, 229–235.

- Hızel, K., et al. (1997). Ankara’da okul çocuklarında AGBHS taşıyıcılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 31, 45–52.
- Ibrahim, J., et al. (2016). PCR-based detection of group A streptococcus. *Journal of Clinical Microbiology*, 54, 1753–1756.
- Karthikeyan, G., & Guilherme, L. (2018). Acute rheumatic fever. *Lancet*, 392, 161–174.
- Karamanou, M., Panayiotakopoulos, G., Tsoucalas, G., Kousoulis, A. A., & Androutsos, G. (2012). Scarlet fever and its causative agent: A historical perspective. *Infectious Diseases*, 44, 293–298.
- Kurtoglu, S., et al. (2003). Carriage rate of group A beta-hemolytic streptococci in school children in Kayseri. *Turkish Journal of Pediatrics*, 45, 344–346.
- Lancefield, R. C. (1933). A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *Journal of Experimental Medicine*, 57, 571–595.
- Lancefield, R. C. (1962). Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci. *Journal of Immunology*, 89, 307–313.
- Lappin, E., & Ferguson, A. J. (2009). Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infectious Diseases*, 9, 281–290.
- Leung, A. K. C., et al. (2018). Group A streptococcal pharyngitis in children. *Drugs in Context*, 7, 212–263.
- Leonard, A., et al. (2019). Postpartum invasive group A streptococcal disease. *Obstetrics & Gynecology*, 133, 117–126.
- Li, D., et al. (2021). Clinical features and risk factors of cellulitis: A comprehensive review. *International Journal of Dermatology*, 60, 681–689.

- Liu, Y., et al. (2018). Increase in scarlet fever cases in China, 2004–2016. *Emerging Infectious Diseases*, 24, 165–172.
- Luk, E., et al. (2012). Scarlet fever outbreaks in Hong Kong. *Journal of Infection*, 65, 368–371.
- Martinez, R., & Johnson, B. (2020). Impetigo in children. *Pediatric Clinics of North America*, 67, 325–337.
- Martinez-Maldonado, M. (2000). Pathophysiology of postinfectious glomerulonephritis. *Kidney International*, 58, 1319–1333.
- McGregor, R., et al. (2019). Resurgence of scarlet fever in the UK. *Lancet*, 394, 33–34.
- Nadasdy, T., & Hebert, L. (2011). Postinfectious glomerulonephritis. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 28, 36–48.
- Pichichero, M. E. (1995). Group A streptococcal infections. *Pediatrics in Review*, 16, 77–86.
- Richards, A., et al. (2014). Rapid molecular diagnostics for GAS pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases*, 59, 643–650.
- Rosenbach, F. J. (1884). *Mikroorganismen bei den Wundinfektions-Krankheiten*. J. F. Lehmanns Verlag.
- Shaikh, N., Swaminathan, N., & Hooper, E. G. (2010). Accuracy of clinical symptoms and signs in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*, 126, e423–e429.
- Shah, S. S., et al. (2009). Intravenous immunoglobulin in the treatment of streptococcal toxic shock syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28, 800–802.
- Shulman, S. T., et al. (2012). Clinical practice guideline for group A streptococcal pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases*, 55, e86–e102.

- Söyletir, G., & Över, L. (2002). Streptococcus türleri. In G. Söyletir & M. Bakır (Eds.), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.
- Spellerberg, B., & Brandt, C. (2022). Streptococcus. In Medical Microbiology. Elsevier.
- Sunderkötter, C., et al. (2019). Management of erysipelas and cellulitis. Journal of the German Society of Dermatology, 17, 122–137.
- Sunderkötter, C., et al. (2020). Cellulitis: Update on diagnosis and therapy. Dermatology, 236, 126–139.
- Topal, E., ve ark. (2011). Boğaz kültürü alınması ve laboratuvar değerlendirmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.
- Uğur, H., et al. (2016). Primary school children carriage of group A streptococcus. Turkish Archives of Pediatrics, 51, 30–36.
- Uhl, J. R., et al. (2003). Detection of group A streptococcal pharyngitis by PCR. Journal of Clinical Microbiology, 41, 259–263.
- Uysal, Z., et al. (2014). PYR test and culture-based identification of AGBHS. Mikrobiyoloji Bülteni, 48, 123–131.
- Wessels, M. R. (2022). Streptococcal pharyngitis and scarlet fever. New England Journal of Medicine, 387, 24–34.
- Wilkins, A. L., et al. (2017). IVIG therapy for streptococcal toxic shock syndrome. Clinical Infectious Diseases, 64, 851–857.
- Wong, S. S. Y., & Yuen, K. Y. (2012). Streptococcus pyogenes and re-emergence of scarlet fever. Emerging Microbes & Infections, 1, e2.

- Yamada, S., et al. (2010). Risk factors for invasive GAS disease in pregnancy and postpartum. *Journal of Infection*, 60, 417–424.
- Yücel, A., et al. (2021). Doğu Anadolu’da AGBHS kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*.

SALMONELLA ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİSİ, EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIMLARI

Esra ZORLUER¹

1. SALMONELLA ENFEKSİYONLARININ ÖNEMİ

1.1. Salmonelloz

Salmonelloz, non-tifoidal *Salmonella* türlerinin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon olup hem küresel hem de bölgesel düzeyde halk sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Dünya genelinde gıda kaynaklı hastalıklar arasında önde gelen etkenlerden biri olan *Salmonella* spp., her yıl milyonlarca gastroenterit vakasına ve binlerce ölüme yol açmaktadır. Bu durum, enfeksiyonun yalnızca bireysel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda sağlık sistemleri ve gıda güvenliği politikaları üzerinde de ciddi bir yük oluşturduğunu göstermektedir.

1.1.1. Küresel Halk Sağlığı Açısından Önemi:

Avrupa Birliği (AB) ve Avrupa Ekonomik Alanı (AEA) ülkelerinde salmonelloz, bildirilen gastrointestinal enfeksiyonlar arasında ikinci sırada yer almakta ve gıda kaynaklı salgınların başlıca nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle yumurta ve yumurta ürünleri, salmonella bulaşında en yüksek riskli gıda kategorisi olarak tanımlanırken, zaman zaman çikolata gibi beklenmedik gıda ürünlerinden kaynaklanan büyük çaplı

¹ Öğretim Görevlisi Dr., İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ORCID: 0000-0003-4208-5500.

salgınlar da rapor edilmektedir. Bu durum, gıda üretim zincirinde kontaminasyonun önlenmesine yönelik kapsamlı kontrol stratejilerinin önemini ortaya koymaktadır. Salmonellozun klinik seyri genellikle kendini sınırlayan gastroenterit şeklinde olmakla birlikte, küçük çocuklar, yaşlılar ve immün yetmezliği olan bireylerde ciddi komplikasyonlar ve invaziv enfeksiyonlar görülebilmektedir. Ayrıca, antimikrobiyal direnç gelişimi, özellikle florokinolonlar gibi kritik tedavi ajanlarına karşı artan direnç oranları, enfeksiyonun yönetimini daha karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle, salmonelloz hem epidemiyolojik açıdan hem de klinik tedavi perspektifinden küresel sağlık politikalarında öncelikli bir konu olarak ele alınmalıdır.

1.1.2. Gıda Güvenliği ve Salgınlar

Salmonella kaynaklı salgınlarda yumurta ve yumurta ürünleri, en yüksek risk taşıyan gıda grubu olma özelliğini sürdürmektedir. Bununla birlikte, 2022 yılında Avrupa Birliği (AB) ve Avrupa Ekonomik Alanı (AEA) ülkelerinde bildirilen en büyük salgının çikolata tüketimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. “2018–2022 yılları arasındaki veriler incelendiğinde, florokinolonlara karşı direnç oranlarında artış eğilimi gözlenmiş; buna karşın üçüncü kuşak sefalosporinlere yönelik direnç düzeylerinin düşük seyrettiği ve bu dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği saptanmıştır” (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], 2022). Annual Epidemiological Report (2022) yılında AB ve AEA ülkelerinde laboratuvar doğrulaması yapılmış toplam 65.967 salmonelloz vakası rapor edilmiş ve bunların 81’i ölümle sonuçlanmıştır; bu durum, 100.000 kişi başına 15.5 vaka insidansına karşılık gelmektedir (ECDC, 2022). COVID-19 pandemisi sürecinde uygulanan kısıtlamalar nedeniyle 2020 yılında vaka sayılarında belirgin bir düşüş gözlenmiş, ancak 2022 yılında yeniden artış eğilimi ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte,

söz konusu artış pandemi öncesi seviyelere ulaşmamıştır (ECDC, 2022).

1.1.3. Klinik Seyir ve Risk Grupları:

Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde, en yüksek insidans oranı 0-4 yaş grubunda saptanmış olup, bu grupta 100.000 kişi başına 81.5 vaka bildirilmiştir. Bu oran, yetişkinlerde (25-64 yaş) gözlenen insidansın yaklaşık on katıdır ve küçük çocukların salmonelloz açısından en savunmasız grup olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, pediatrik popülasyonda enfeksiyonun klinik yönetimi ve koruyucu stratejilerin önemini vurgulamaktadır (European Food Safety Authority [EFSA] & European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], 2023).

1.2. Tarihçe ve Epidemiyolojik Önemi

1.2.1. İlk İzolasyonlar ve Tanımlamalar

Salmonella bakterisi ilk olarak 1839 yılında Sohlerin tarafından tanımlanmış, ardından 1880’de Eberth tarafından tifodan ölen bir bireyin mezenterik lenf düğümleri ve dalak dokusundan izole edilmiştir. Daha sonra, 1888 yılında Salmon ve Smith, bu bakteriyi domuz kolerasından ölen domuzlardan kültürlemeyi başarmıştır. Salmonella bakterisi, gastroenterit etkeni olarak ilk kez 1888 yılında Gartner tarafından, hasta bir inekten elde edilen çiğ eti tüketen bir bireyde görülen ölümcül gastroenterit vakasından izole edilmiştir. *Salmonella typhimurium* ise 1892 yılında Loeffler tarafından enfekte bir fareden izole edilmiştir.

1.2.2. Tür Çeşitliliği ve Zoonotik Potansiyel

Ayrıca, 1896 yılında Achard ve Bensaude tarafından izole edilen ve başlangıçta *Bacillus paratyphique* olarak adlandırılan organizma, Boycott’un (1911) sınıflandırmasına göre *Salmonella schottmulleri* olarak tanımlanmıştır. Pullorum hastalığının etkeni

olan *Salmonella pullorum*, 1899 yılında Rettger tarafından tanımlanmış ve bu hastalık, genç civcivlerde görülen ölümcül sepsisemi olarak nitelendirilmiştir. Bu bulgu, *Salmonella* türlerinin yalnızca insanlarda değil, aynı zamanda kümes hayvanlarında da ciddi patojenik etkiler gösterebildiğini ortaya koyarak, zoonotik potansiyeline dikkat çekmiştir. Ayrıca, 1900 yılında Schottmuller, paratifo basillerinin iki farklı tipini tanımlamış ve bu tipler daha sonra taksonomik açıdan yeniden sınıflandırılarak *Salmonella paratyphi A* ve *Salmonella paratyphi B* olarak adlandırılmıştır. Bu gelişmeler, *Salmonella* türlerinin çeşitliliğini ve farklı konaklarda hastalık oluşturma kapasitesini ortaya koyan önemli dönüm noktalarıdır. *Salmonella* adı, 1900 yılında Lignières tarafından Amerikalı veteriner bakteriyolog Daniel E. Salmon'ın onuruna önerilmiş ve bu isim 1934 yılında resmi olarak kabul edilmiştir. Bu adlandırma, bakterinin veterinerlik ve halk sağlığı açısından önemini vurgulayan tarihsel bir dönüm noktasıdır. Tür çeşitliliği açısından bakıldığında, *Salmonella* panama ilk kez Panama Kanalı'nda görev yapan Amerikan birlikleri arasında meydana gelen bir salgın sırasında Jordan tarafından izole edilmiştir. Bu bulgu, *Salmonella*'nın askeri birlikler gibi kapalı ve yoğun yaşam alanlarında ciddi epidemiyolojik risk oluşturabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, Hormaeche ve Peluffo 1936 yılında Uruguay'da bir maymundan *Salmonella montevideo*'yu izole etmiş ve bu durum, türün zoonotik potansiyelini ve farklı hayvan konaklarında varlığını ortaya koymuştur. 1939 yılında ise Arizona'da bir kertenkele leşinden Gram-negatif bir bakteri izole edilmiş ve geçici olarak *Salmonella var. arizona* olarak tanımlanmıştır; bu bulgu, *Salmonella*'nın sürüngenler gibi soğukkanlı hayvanlarda da rezervuar oluşturabileceğini göstermektedir. Son olarak, *Salmonella melagridis* 1940 yılında Bruner ve Edwards tarafından tanımlanmış ve bu türün kümes hayvanlarıyla ilişkili enfeksiyonlarda rol oynadığı belirlenmiştir. Bu tarihsel gelişmeler, *Salmonella* türlerinin ekolojik çeşitliliğini, zoonotik

önemini ve halk sağlığı açısından taşıdığı riskleri ortaya koyan kritik adımlar olarak değerlendirilmektedir (Rahman, Mahmoud, Othman, & Amin, 2018).

2. SALMONELLA’NIN MİKROBİYOLOJİSİ

2.1. Taksonomisi, Morfolojisi ve Fizyolojik Özellikler

2.1.1. Türler ve Alt Türler

Salmonella, gram-negatif, fakültatif anaerob bir bakteriyel patojen olup, Enterobacteriaceae ailesine aittir. Bu mikroorganizma; dışkı, kan, kemik iliği, safra, idrar, gıda ürünleri, hayvan yemleri ve çeşitli çevresel materyallerden izole edilebilmektedir. Salmonella türleri, zoonotik özellik göstermeleri nedeniyle hem insanlarda hem de hayvanlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. İnsanlarda enfeksiyon genellikle kontamine gıda ve suyun tüketimi yoluyla gerçekleşir. Özellikle yetersiz pişirilmiş et, yumurta, süt ürünleri ve hijyenik olmayan koşullarda hazırlanmış gıdalar başlıca bulaş kaynaklarıdır. Enfeksiyonun klinik seyri, etkenin serotipine ve konağın immün durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hafif gastroenterit tablosundan başlayarak, tifo ve paratifo ateşi gibi sistemik enfeksiyonlara kadar ilerleyebilir. Bu durum, özellikle immün sistemi zayıf bireylerde veya tedavi edilmediğinde sepsis ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Rods, 2014). Salmonella cinsi, Enterobacteriales ailesine dahil olan bir bakteriyel taksondur.

Bu cinsin serotiplendirilmesi ve tanımlanması, White–Kauffmann–Le Minor sınıflandırma şemasına göre gerçekleştirilmektedir. Salmonella cinsi iki temel türden oluşur: *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori*. *Salmonella enterica* türü ise altı alt tür (subspecies) altında sınıflandırılır: *S. enterica subsp. enterica*, *S. enterica subsp. salamae*, *S. enterica subsp. arizonae*, *S. enterica subsp. diarizonae*, *S. enterica subsp.*

houtenae ve *S. enterica subsp. indica*. Bu taksonomik ayırım, türler arası genetik ve fenotipik farklılıkların belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Ryan, O'Dwyer, & Adley, 2017). Bugüne kadar 2.600'ün üzerinde *Salmonella* serotipi tanımlanmış ve raporlanmıştır.

Yeni serotiplerin keşfi, bu geniş bakteriyel popülasyonun yapısal ve genetik çeşitliliğini daha da artırarak sınıflandırma sürecini karmaşık hale getirmektedir. *Salmonella*'nın serotiplere göre ayırımı, yalnızca taksonomik açıdan değil, aynı zamanda epidemiyolojik analizler ve salgınların izlenmesi açısından kritik öneme sahiptir; bu bilgiler, bulaş kaynaklarının belirlenmesi ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesinde temel rol oynamaktadır (Banerji, Simon, Tille, Fruth, & Flieger, 2020; Popoff & Le Minor, 2015) Serotiplendirme işlemi, *Salmonella* izolatlarının O somatik antijenleri ile H flagellar antijenlerinin, spesifik antiserumlarla gerçekleştirilen aglütinasyon reaksiyonlarına dayalı olarak yapılmaktadır (Banerji, Simon, Tille, Fruth, & Flieger, 2020).

O antijenleri, *Salmonella* izolatlarının ait olduğu serogrubu belirlemede temel rol oynar. Bu antijenler, bakterinin dış zar yüzeyinde yer almakta olup, hücre yüzeyindeki özgün şeker dizilimleri tarafından şekillenir. Tanımlanan başlıca serogruplar şunlardır: O2 (Grup A), O4 (Grup B), O8 (Grup C2–C3), O9 (Grup D1), O9,46 (Grup D2), O9,46,27 (Grup D3), O3,10 (Grup E1–E3) ve O1,3,19 (Grup E4). (4-1-4) H antijenleri, *Salmonella* izolatlarının serovar veya serotip düzeyinde tanımlanmasında belirleyici unsurlardır. Çoğu *Salmonella* serotipi, iki fazlı flagellar antijen yapısına sahiptir; bu fazlar birinci ve ikinci faz olarak adlandırılır ve bazı suşlar her iki fazı eş zamanlı olarak ifade edebilir. Serolojik aglütinasyon yalnızca tek bir fazda gerçekleştiğinde, organizmanın diğer faza geçişi indüklenerek tamamlayıcı antijenik profilin ortaya çıkarılması sağlanabilir. Bu özellik, serotiplendirme sürecinde doğru

tanımlama ve epidemiyolojik analizler açısından kritik öneme sahiptir (Cherubin, Palmer, McCoy, & Johnson, 2004). Tüm *Salmonella* serotipleri insanlarda enfeksiyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bazı serotipler belirli konak türlerine özgüdür; örneğin *Salmonella dublin* genellikle sığırlarda, *Salmonella choleraesuis* ise domuzlarda enfeksiyonlara neden olur. Diğer taraftan, *Salmonella typhi*, *Salmonella sendai* ve *Salmonella paratyphi* A, B ve C serovarları yalnızca insanlara özgüdür ve kontamine gıda veya su aracılığıyla bulaşarak enterik ateşin başlıca etkenleri arasında yer alır. Çoğu serotip, farklı konak türlerinde gastroenterit tablosuna yol açabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle kendi kendini sınırlayan nitelikte olup tedavi gerektirmez; ancak immün sistemi zayıf bireylerde, çocuklarda ve yaşlılarda klinik seyir daha ağır olabilir ve komplikasyon riski artar. Bu nedenle, serotiplerin konak özgüllüğü ve klinik etkileri hem epidemiyolojik izlem hem de uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (WHO, 2018).

Salmonella hücreleri çubuk biçiminde olup spor oluşturmazlar ve genellikle peritrik flagellalar aracılığıyla hareketlidirler; bu flagellalar yaklaşık 0.7–1.5 µm çapında ve 2–5 µm uzunluğundadır. (serovar *gallinarum* hariç). Kanlı agarda koloniler genellikle 2–3 mm çapında oluşur ve çoğunlukla laktoz fermentasyonu göstermez. Enerji metabolizmaları organik substratların oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına dayanır ve fakültatif anaerob özellik sergilerler. Glikozdan asit üretimi genellikle gaz oluşumu ile gerçekleşir ve oksidaz testi negatiftir. Çoğu *Salmonella* aerobiktir; ancak *Salmonella typhi* gaz üretmez. Normalde gaz üreten serovarların anaerogenik varyantları görülebilir, bu durum özellikle *S. dublin* serovarında yaygındır. Ayrıca, *S. choleraesuis*'in bazı suşları ve *S. paratyphi* A'nın çoğu suşu hariç, *Salmonella* türlerinin büyük kısmı hidrojen sülfür üretir. Tür ve serovar düzeyinde tanımlama, serolojik yöntemler

(spesifik antiserumlarla aglütinasyon), biyokimyasal testler ve moleküler tekniklerin kombinasyonu ile gerçekleştirilir (Popoff & Le Minor, 2015). *Salmonella enterica* türü, klinik açıdan iki ana gruba ayrılmaktadır: tifo etkeni olan serovarlar ve tifo dışı serovarlar. Tifo dışı grupta, geniş konak spektrumuna sahip serovarlar arasında *Salmonella enteritidis* ve *Salmonella typhimurium* öne çıkmaktadır. Bu serovarlar, hem insanlarda hem de çeşitli hayvan türlerinde enfeksiyon oluşturabilme yetenekleri nedeniyle epidemiyolojik açıdan büyük önem taşır (Afshari, Baratpour, Khanzade, & Jamshidi, 2018).

2.2. Genetik Yapı ve Virülans Faktörleri

Son yıllarda yapılan filogenetik ilişkileri ve serotip çeşitliliğini ortaya koyan çalışmalar salmonellayı daha iyi anlamaya yönelik veriler sağlamıştır. Bu kapsamda, çekirdek genom analizleri, tür içi ve türler arası farklılıkların belirlenmesinde güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Alternatif bir yaklaşım olarak, *Salmonella* genomunda “yumuşak çekirdek” bölge tanımlanmıştır. Yapılan analizlerde 3.144 temsili *Salmonella* genomu incelenmiş ve en az %98’inde bulunan, %94’ünde tam olan toplam 3.002 gen belirlenmiştir. Bu genler, çekirdek genomun temelini oluşturmakta ve tür içi çeşitliliğin anlaşılmasında kritik rol oynamaktadır. Çekirdek genom temelli çok lokuslu dizi tipleme (cgMLST), epidemiyolojik izlem ve filogenetik analizlerde yüksek çözünürlük sağlaması nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu durum, *Salmonella* için standartlaştırılmış genomik tipleme yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Genomik verilerin entegrasyonu, *Salmonella*’nın taksonomik sınıflandırması, serotiplendirme süreçleri ve salgın yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, moleküler yöntemlerin ve çekirdek genom analizlerinin yaygınlaştırılması hem klinik tanıda hem de halk sağlığı uygulamalarında kritik bir adım olarak

değerlendirilmektedir (Zhou vd., 2017; Maiden vd., 2013; Jolley vd., 2010; Moura vd., 2016).

1 Kasım 2017 itibarıyla, Salmonella için tanımlanan yaygın kalıtsal dizilim tiplerinden (ST) 651'i hem tam genom dizileme hem de ABI (Sanger) dizileme yöntemleriyle doğrulanmıştır. Buna karşılık, 2.261 ST yalnızca genomik diziler aracılığıyla, 1.017 ST ise yalnızca ABI dizileriyle tanımlanmıştır. Genomik verisi bulunmayan bu 1.017 ST'nin durumu, dizileme çalışmalarında belirgin bir seçim yanlılığını yansıtmaktadır. Bu yanlılık, özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da insan kaynaklı Salmonella enfeksiyonlarına ve bu bölgelerdeki gıda güvenliği sorunlarına odaklanılması nedeniyle, genomik dizileme için seçilen suşlarda güçlü bir coğrafi ve epidemiyolojik önceliklendirme eğiliminden kaynaklanmaktadır (O'Farrell, Haase, Velayudhan, Murphy, & Achtman, 2012).

Enterobase, yalnızca kendi analiz hattı tarafından oluşturulan ve belirli kalite kriterlerini karşılayan taslak genomları kabul etmektedir. Bu kriterler; bitişik parça uzunluğu ($N50 \geq 20$ kb), genom büyüklüğü (≥ 4 Mb) ve nükleotit çağrılarında yüksek doğruluk oranı ($\geq \%97$) olarak tanımlanmıştır. Bu standartları karşılayan taslak genomların $\%99,3$ 'ü, klasik MLST (Multi-Locus Sequence Typing) yönteminde kullanılan yedi genin tamamı için dizilim verisi sağlamaktadır. Bu nedenle, yalnızca ABI (Sanger) dizilemesine dayalı olarak tanımlanmış 1.017 eski ST'nin geçerliliği, genomik verilerle doğrulanana kadar güvenilir kabul edilmemektedir. Bu yaklaşım, modern genomik doğrulamanın zorunluluğunu ve yüksek çözünürlüklü veri entegrasyonunun önemini vurgulamaktadır. Günümüzde 100.000'den fazla Salmonella genomunun filogenetik analizini gerçekleştirmek oldukça güçtür. Bu nedenle, analizlerin daha yönetilebilir bir temsili alt küme üzerinde yapılması tercih edilmektedir. Örneğin, rMLST tarafından ortaya konan çeşitliliği temsil eden genomlar bu amaç

için uygundur. *S. enterica* alt türündeki 297 reBG'nin her birinden bir genom, *S. enterica*'daki 593 diğer rST'den birer genom ve *S. bongori*'deki 36 rST'den birer genom kullanılarak oluşturulan çekirdek SNP'lere dayalı maksimum olabilirlik ağacını göstermektedir. Bu analiz, *S. bongori*'nin yanı sıra *S. enterica* içindeki bilinen yedi alt türü açıkça ortaya koymaktadır. Ayrıca, standart taksonomik yöntemlerle doğrulanmayı bekleyen ve geçici olarak A, B ve C olarak adlandırılan en az üç yeni alt türün varlığına işaret etmektedir (Alikhan, Zhou, Sergeant, & Achtman, 2018). *Salmonella subsp. enterica*'ya odaklanan ikinci analizde, ilk 50.000 birleştirilmiş genom içinde yer alan her bir rST'den bir temsilci seçilerek toplam 2.964 genomdan maksimum olabilirlik (ML) ağacı oluşturulmuştur. Bu filogenetik analiz, *S. enterica* alt türü içerisinde 48 "süper soy"un varlığını ortaya koymuştur; bu yapı, eBG'lerden daha yüksek bir popülasyon düzeyini temsil etmektedir. Süper soylardan biri olan Para C soyu, reBG 6 (Choleraesuis; domuz patojeni), reBG 20.1 (Paratyphi C; insana özgü), reBG 20.2 (Typhisuis; domuz patojeni) ve ayrıca rST27817'deki nadir Lomita serovarını içermektedir. Tarihsel veriler, Paratyphi C'nin yaklaşık 800 yıl önce Avrupa'da ve 1545 yılında Meksika'da istilacı insan hastalıklarına neden olduğunu göstermektedir. Moleküler saat tahminleri, reBG 6, 20.1 ve 20.2'nin en son ortak atasının yaklaşık 4.000 yıl önceye dayandığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, *Salmonella*'nın evrimsel dinamiklerini anlamada süper soyların kritik rolünü vurgulamakta ve diğer üst soyların ekolojik ve patojenik özelliklerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir (Alikhan vd., 2018).

3. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLLARI

3.1. Hayvan Rezervuarları ve Gıda Kaynakları

Salmonella türleri, birçok hayvanın bağırsak ve safra kesesi mikrobiyotasının doğal bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bu durum, söz konusu hayvanların patojenin insanlara doğrudan veya dolaylı bulaşmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Ahmer & Gunn, 2011).

İnsanlarda *Salmonella* enfeksiyonlarının başlıca kaynağı olarak kümes hayvanları ve bunlara ait ürünler öne çıkmaktadır (Gonzalez-Escobedo & Gunn, 2013). Et kontaminasyonu genellikle karkas işleme sırasında, enfekte organların (örneğin bağırsak ve karaciğer) uygunsuz şekilde işlenmesi sonucu meydana gelmektedir (Dos Santos vd., 2020). Nitekim 44 piliç ve 51 yumurta tavuğu çiftliğinde yapılan bir araştırmada, piliç kümeslerinin %41.3'ünde *Salmonella* varlığı saptanmış ve izole edilen suşların yaklaşık %50'sinin biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir (Marin, Hernandez, & Lainez, 2009)

ABD'de yayımlanan bir rapor, tavuk ürünlerinde *S. enteritidis* serovarının prevalansının 2002–2012 yılları arasında %0.45'ten %1.5'e yükseldiğini ve bu artışın kümes hayvanı etinin insan enfeksiyonları için kritik bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (Ferrari vd., 2019). Ayrıca, Kanada ve ABD'de dondurulmuş çiğ ekmekli tavuk ürünleri (FRBCP) *Salmonella* bulaşması açısından ek bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Morton vd., 2019). Bu bulgular, kümes hayvanı üretim zincirinde hijyen uygulamalarının ve biyofilm oluşumunun kontrolünün, *Salmonella* kaynaklı gıda kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde kritik önem taşıdığını göstermektedir (Lamichhane vd., 2024).

Salmonellozun en sık görülen kaynakları arasında yumurta ve yumurta ürünleri öne çıkmaktadır; 18 farklı gıda

kategorisi incelenen bir çalışmada, 51 salgının 4'ü bu gruba atfedilmiştir (Chanamé Pinedo vd., 2022). Bir diğer önemli kaynak ise kıyma etidir. CDC tarafından yürütülen bir nüfus araştırması, Amerikalıların %82.2'sinin haftada en az bir kez sığır eti tükettiğini ve %67'sinin özellikle kıymayı tercih ettiğini ortaya koymuştur (CDC, 2023). Tavuk, domuz ve sığır eti sırasıyla *Salmonella* salgınlarının %34, %25 ve %16'sından sorumlu bulunmuş; ayrıca ABD'deki insan salmonelloz vakalarının yaklaşık %10'u sığır eti tüketimiyle ilişkilendirilmiştir (Galán, 2021; Laufer vd., 2015). Yakın zamanda meydana gelen bir salgında, antibiyotik dirençli (AMR) *S. newport* serovarına bağlı olarak 30 eyalette 400'den fazla enfeksiyon bildirilmiş ve 100'den fazla kişi hastaneye kaldırılmıştır.

Salgın, kıyma tüketimiyle ilişkilendirilmiştir (Gutema, Agga, Abdi, De Zutter, Duchateau, & Gabriel, 2019). Bunun yanı sıra, evcil hayvanlar da *Salmonella* için potansiyel bir rezervuar olup, dışkıları aracılığıyla çevreyi kontamine edebilir ve gıda üreten hayvanlara bulaşmayı kolaylaştırabilir (Zajac vd., 2016). Özellikle çiğ gıda diyetiyle beslenen köpekler, *S. typhimurium*, *S. Heidelberg* ve *S. kentucky* gibi serovarlara taşıma olasılığı açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Bu köpeklerde *Salmonella* yayılımı, ticari diyetle beslenen köpeklere kıyasla yaklaşık 23 kat daha fazla bulunmuştur (Finley vd., 2007; Lefebvre vd., 2008). Michigan'da çocuklarda görülen salmonelloz olgularını inceleyen bir vaka-kontrol çalışması, kedilerle temasın *Salmonella* enfeksiyonu açısından başlıca risk faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir (Younus vd., 2010; Rods, 2014). Yaban domuzları ve yabani domuz popülasyonları da dâhil olmak üzere çeşitli yabani hayvan türleri, *Salmonella*'nın hem evcil hayvanlara hem de insanlara küresel ölçekte aktarılmasında önemli bir role sahiptir (Cilia vd., 2021).

Bu patojen; keseli sıçan, rakun, tilki, vizon, kaplan, puma, fok, beyaz kuyruklu geyik ve balina gibi çok sayıda yabani

memelide, ayrıca birçok yabani kuş türünde sıklıkla tespit edilmektedir (Cilia vd., 2021). Evcil hayvanlar genellikle yabani hayvan ve kuşların kontamine dışkılarıyla temas etmeleri sonucunda enfekte olmaktadır (Navarro-Gonzalez, Ugarte-Ruiz, Domínguez, & Ruiz-Fons, 2016).

3.2. Çevresel Faktörler ve Dolaylı Bulaşma Mekanizmaları

İnsanlarda bulaş çoğunlukla enfekte hayvanların dışkılarıyla doğrudan temas veya yabani kuşların ya da geyik ve yaban domuzu gibi diğer yabani hayvanların kontamine etlerinin tüketimi yoluyla meydana gelmektedir (Gil Molino vd., 2019). Yabani hayvan popülasyonlarında *Salmonella* prevalansını ortaya koymak amacıyla çeşitli araştırmalar yürütülmüştür. Benzer şekilde hem larva hem de ergin evrelerindeki küçük un kurtlarının (*Alphitobius diaperinus*), antimikrobiyal dirençli (AMR) *S. enteritidis*'i taşıyabildiği ve çiftlik ortamlarında patojenin yayılmasına aracılık ettiği gösterilmiştir (Donoso & Paredes, 2020). Ayrıca, bir domuz işletmesinde toplanan ev sineklerinde (*Musca domestica*) *S. anatum*, *S. choleraesuis* var. *kunzendorf* ve *S. derby* başta olmak üzere toplam 15 farklı *Salmonella* serotipinin saptandığı bildirilmektedir (Wang vd., 2011). Üstelik bu serotiplerin 13'ünün aynı çiftlikteki domuz dışkısı örneklerinde de tespit edildiği ve *S. anatum* ile *S. derby*'nin baskın serotipler olduğu ortaya konmuştur (Xu, Tao, Hinkle, Harrison, & Chen, 2018; Lamichhane vd., 2024). Ev faresi gibi kemirgenlerin çiftliklerde önemli bir enfeksiyon rezervuarı olduğu da bilinmektedir. Nitekim ev faresinin (*Mus musculus*), çiftlik hayvanları arasında *Salmonella enteritidis*'in yayılımında kritik bir role sahip olduğu belirtilmiştir (Henzler & Opitz, 1992).

Ayrıca, çatı sıçanı (*Rattus rattus*) gibi türlerin de *Salmonella enteritidis* enfeksiyonları için bilinen rezervuarlar arasında yer aldığı bildirilmektedir (Lapuz vd., 2008; Davies &

Wray, 1995). Çeşitli araştırmalar, *R. rattus*, *R. norvegicus* ve *M. musculus domesticus*'un hem kümes hayvancılığı hem de domuz çiftliklerinde farklı *Salmonella* serotiplerinin önemli kaynakları olduğunu göstermiştir (Lapuz vd., 2008; Meerburg vd., 2006; Pocock vd., 2001; Le Moine, Vannier, & Jestin, 1987).

Benzer şekilde, CDC de sürüngeçenler ve amfibileri *Salmonella*'ya doğal olarak ev sahipliği yapabilen ve enfeksiyonu hem insanlara hem de çiftlik hayvanlarına aktarabilen konak grupları arasında tanımlamaktadır (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2023). Ek olarak, *Salmonella*'nın biyofilm oluşturma kapasitesi; bakterinin farklı çevresel yüzeylere, sebze ve meyvelere, tavuk yumurtası kabuklarına, ayrıca elektrikli süpürge torbaları, lavabo giderleri ve ev içindeki kapı kolları gibi hayvan yaşam alanlarına yakın yüzeylere tutunmasını ve bu ortamlarda uzun süre varlığını sürdürmesini olanaklı kılmakta, böylece memeli konaklara bulaşmayı kolaylaştırmaktadır (Drózd, Małaszcuk, Paluch, & Pawlak, 2021; Lee vd., 2020; Elpers vd., 2020).

Su ve toprak kontaminasyonu, araçlar, sulamada kirli su kullanımı veya *Salmonella* taşıyan hayvanların dışkılarıyla doğrudan temas gibi diğer çevresel kaynaklar da patojenin insanlara geçişine katkıda bulunabilmektedir (Liu, Whitehouse, & Li, 2018; Strawn vd., 2014). *Salmonella* serotiplerinin bulaş dinamikleri, aynı coğrafi bölgede yaşayan insan ve hayvan popülasyonları arasında belirgin düzeyde değişkenlik gösterebilmektedir (Bosilevac, Guerini, Kalchayanand, & Koohmaraie, 2009). Bu farklılık, serotiplerin ekolojik nişleri, konak tercihleri, çevresel dayanıklılıkları ve bulaşma yollarındaki çeşitlilikle ilişkilidir. Nitekim farklı *Salmonella* serovarları, insanlarda hastalık oluşturma potansiyeli açısından değişken virölans seviyelerine sahiptir ve bazı serotipler belirli konak türlerinde daha yüksek patojenite gösterebilir (Hoelzer, Moreno Switt, & Wiedmann, 2011). *Salmonella* enfeksiyonlarının iletimi;

ev, hastane, çiftlik gibi çeşitli ortamlarda doğrudan veya dolaylı temas yoluyla gerçekleşebilse de küresel ölçekte her yıl rapor edilen *Salmonella* kaynaklı vakaların büyük kısmı gıda yoluyla bulaşan enfeksiyonlara bağlıdır (Majowicz vd., 2010).

Bakteri, özellikle dışkı ile kontamine olmuş yiyeceklerin veya suyun tüketilmesi sonucunda gastrointestinal sisteme girerek enfeksiyona neden olur; bu durum fekal-oral bulaşmanın klasik bir örneği olarak değerlendirilmektedir (Morbidity and Mortality Weekly Report [MMWR], 2023). Buna ek olarak, dikey bulaşma mekanizması bazı hayvan türlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Dikey bulaşma, patojenin ebeveynden yavruya geçmesi olup, özellikle kuşlarda ve sürüngenlerde dişi üreme kanalında bulunan *Salmonella* bakterilerinin yumurtalara ulaşabilmesi sonucunda ortaya çıkar (Griffith, Carlson, & Krull, 2019). Bu mekanizma, enfeksiyonun nesiller boyunca devam edebilmesine ve patojenin popülasyon içinde kalıcı bir rezervuar oluşturmaya katkı sağlar. Patojenin yumurtaya giriş mekanizması büyük ölçüde yumurta kabuğunun yapısal özelliklerine, özellikle de kabuğun kalınlığına ve geçirgenlik düzeyine bağlıdır. Sürüngen yumurtalarının kabukları, kuş yumurtalarına kıyasla daha ince, daha gözenekli ve su geçirgenliği daha yüksek bir yapı sergiler; bu durum, *Salmonella* gibi mikroorganizmaların kabuk içerisinden embriyoya ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (Gantois vd., 2009).

Buna karşın kuş yumurtaları, özellikle tavuk yumurtaları, daha kalın ve daha az geçirgen kabuk yapıları sayesinde patojen girişine karşı nispeten daha korunaklıdır. Bununla birlikte, kabuğun yüzeyinde çatlaklar bulunması, mineral bileşimin bozulması veya kabuğun uzun süre nemli ve kontamine ortamlara maruz kalması gibi durumlar, kuş yumurtalarında da enfeksiyon riskini artırabilmektedir. Dolaylı bulaşma ise patojenin doğrudan konak temasından ziyade, kontamine olmuş ara yüzeyler veya nesneler aracılığıyla yayılmasını ifade eder. Bu tür bulaşmada

mutfak ekipmanları, gıda hazırlama yüzeyleri, yem kapları, su kapları gibi insan veya hayvanların sık temas ettiği eşyalar önemli bir rol oynar. Ayrıca sinekler, hamam böcekleri ve diğer eklembacaklılar gibi canlı vektörler; gıda artıkları, yataklık materyaller veya çiftlik ekipmanları gibi cansız vektörler de bakteriyi bir noktadan başka bir noktaya taşıyarak enfeksiyon zincirinin sürdürülmesine katkıda bulunur (Drózd vd., 2021). Dolaylı bulaşmanın bu çok yönlü yapısı hem evsel hem de tarımsal üretim ortamlarında *Salmonella* kontrolünü daha karmaşık hâle getirir.

4. PATOGENEZ VE KLİNİK BULGULAR

4.1.Tifo ve Paratifo Etkenleri

4.1.1. *Salmonella typhi* ve *paratyphi* serovarlari

S. typhi ve *S. paratyphi* gibi tifo etkeni *Salmonella* serovarlari, sırasıyla tifo ve paratifo olarak bilinen enterik ateş sendromlarının başlıca patojenleridir ve bu mikroorganizmalar yalnızca insanları enfekte eden, yüksek derecede konak özgüllüğü gösteren serotiplerdir (Reddy, Shaw, & Crump, 2010). Tifo ve paratifo, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sanitasyon eksikliği, temiz suya erişim yetersizliği ve gıda hijyeni sorunları nedeniyle yaygın olarak görülmektedir. Küresel veriler, her yıl yaklaşık 11–21 milyon tifo ve 5 milyon paratifo olgusunun ortaya çıktığını, bu enfeksiyonların toplamda 135.000–230.000 arasında değişen sayıda ölümle sonuçlandığını göstermektedir. Bu durum enterik ateşi, dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye sahip halk sağlığı problemleri arasında konumlandırırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016–2018 yılları arasındaki süveyans verileri, yıllık olarak kültürle doğrulanmış yaklaşık 400 tifo ve 5–100 arası paratifo vakasının görüldüğünü ortaya koymuştur. Olguların %85'ten fazlasının uluslararası seyahat geçmişine sahip bireylerde görülmesi,

hastalığın ABD’de başlıca bir “seyahat ilişkili enfeksiyon” niteliği taşıdığını açıkça göstermektedir (MMWR, 2023). Bu bulgu, endemik bölgelerden dönen kişilerin önemli bir enfeksiyon kaynağı olabileceğini ve bu nedenle aşılama ve hijyen önlemlerinin kritik önem taşıdığını vurgulamaktadır.

4.1.2. Klinik Seyir ve Komplikasyonlar

Enterik ateşin kuluçka süresi genellikle 7–14 gün arasında değişmekle birlikte, bazı olgularda üç haftaya kadar uzayabilmektedir (Bosilevac vd., 2009). Kuluçka döneminin uzunluğu, bakterinin gastrointestinal sistemden sistemik dolaşıma geçiş hızına, konağın immün yanıt kapasitesine ve alınan bakteri yüküne bağlı olarak değişir. Klinik tablo çoğunlukla sinsi başlangıçlıdır; hastalarda giderek yükselen ateş, belirgin halsizlik, karın ağrısı, ishal veya bazı durumlarda kabızlık, baş ağrısı, iştahsızlık ve zaman zaman döküntü (rose spotlar) gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Tedavi edilmediği takdirde, enfeksiyon bağırsak perforasyonu, gastrointestinal kanama, sepsis veya nörolojik komplikasyonlar gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Enterik ateş sürecinde karakteristik bir ateş seyri görülmektedir. Hastalığın başlangıcında ateş genellikle düşük düzeylerde seyretmekte ($>37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $38,2\text{ }^{\circ}\text{C}$), ikinci haftaya doğru ise kademeli bir artış göstererek yüksek ateş aralığına ($>38,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $41,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) ulaşmaktadır (Thakur, Suri, & Rishi, 2022). Uygun tedavi uygulanmadığında ateş bir ayı aşan sürelerle devam edebilmekte ve hastanın genel durumunda belirgin bozulmaya yol açabilmektedir (Patel, 2010). Ateşin yanı sıra, enfekte bireylerde miyalji, relatif bradikardi, hepatomegali, splenomegali ve göğüs ile karın bölgesinde “rose spot” olarak bilinen karakteristik döküntüler ortaya çıkabilmektedir (Kuvandik vd., 2009). Endemik bölgelerde yaşayan hastaların yaklaşık %15’i pankreatit, hepatit ve kolesistit gibi çeşitli gastrointestinal komplikasyonlar geliştirmektedir (Galán, 2016). En ciddi komplikasyonlardan biri ise terminal ileumda bulunan ve

bağışıklık yanıtında önemli rol oynayan Peyer plaklarının ülserasyonu veya perforasyonudur. Bu durum gastrointestinal kanamaya ve kanlı dışkılama gibi ağır klinik tablolara yol açabilmektedir (Crump, 2019). Ayrıca tifo etkeni *Salmonella*'nın retiküloendotelial sistemde kalıcı olarak yaşayabilme yeteneği, enfekte kişilerin yaklaşık %10'unda hastalığın yeniden ortaya çıkmasına, yani rekürrense neden olmaktadır (Parry vd., 2002). Tifo dışı *Salmonella* (NTS) enfeksiyonları, dünya genelinde yaklaşık 93.8 milyon kişiyi etkilemekte ve yıllık olarak 160.000 civarında ölüme yol açmaktadır (Allen vd., 2023). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki güncel gözetim raporları, insan kaynaklı NTS izolatlarının büyük çoğunluğunun *S. enteritidis*, *S. typhimurium* ve *S. newport* serotiplerine ait olduğunu ortaya koymaktadır (CDC, 2023). Uluslararası çalışmalar, *S. enteritidis*'in Asya, Avrupa ve Latin Amerika'dan elde edilen klinik örneklerde en yaygın serotip olduğunu göstermektedir (Bakhshandeh vd., 2022). NTS enfeksiyonları genellikle kendi kendini sınırlayan bir seyir izler; semptomlar çoğunlukla yaklaşık bir hafta sürer (Turgeon vd., 2018). Kuluçka süresi, patojenin alınmasından sonra 6 saat ile 6 gün arasında değişmekte olup, enfeksiyon genellikle 4–7 gün içinde kendiliğinden geriler. Ancak bakterilerin dışkı yoluyla atılımı bir ay veya daha uzun süre devam edebilir ve bu durum bulaş riskini artırır (Pulford vd., 2021).

İnsanlarda NTS enfeksiyonunun klinik tablosu çoğunlukla gastroenterit ile karakterizedir; sık görülen semptomlar arasında mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, kanlı ishal ve miyalji yer almaktadır (Acheson & Hohmann, 2001). *Salmonella* enfeksiyonlarının klinik şiddeti, özellikle beş yaş altındaki çocuklar, immün sistemi baskılanmış bireyler ve yaşlı popülasyonda belirgin şekilde artmaktadır (Scallan vd., 2011). Enfeksiyon sırasında kolesistit, pankreatit ve apandisit gibi komplikasyonlar gelişebilir; bazı olgularda ise

hastalık daha ciddi boyutlara ulaşarak menenjit ve sepsis gibi yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilmektedir (Ajene vd., 2013). Uzun süreli sıvı kaybı ve elektrolit dengesizliği, yenidoğanlarda ve yetişkinlerde ölümcül olabilen dehidratasyona neden olabilmektedir (Ehuwa vd., 2021). *Salmonella* enfeksiyonlarını takiben gelişen reaktif artrit, kalıcı otoimmün eklem inflamasyonu ile karakterizedir ve ürogenital veya gastrointestinal enfeksiyonları takiben haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. Avrupa ve ABD’de bildirilen klinik vakaların yaklaşık %20’sinde bu komplikasyon gözlenmiştir (Schempp vd., 2019). Ayrıca, *Salmonella* enfeksiyonlarının kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) üzerinde etkili olabileceği ve kolon ile safra kesesi kanseri gelişiminde potansiyel bir risk faktörü oluşturabileceği öne sürülmektedir (Tsuchiya vd., 2018; Zha vd., 2019). Bu bulgular, *Salmonella* enfeksiyonlarının yalnızca akut gastroenterit ile sınırlı kalmayıp, uzun vadeli immün ve neoplastik komplikasyonlara da yol açabileceğini göstermektedir.

5. TANI VE TEDAVİ

Günümüzde tifo tanısında en yaygın olarak kullanılan iki yöntem, 19. yüzyılda geliştirilmiş olan bakteri kültürü ve Widal testidir. Enterik ateşin etiyolojik ajanının Eberth tarafından 1880 yılında keşfedilmesinden bu yana, kültür yöntemi tifo tanısının altın standardı olarak kabul edilmektedir. Başlangıçta kullanılan kültür teknikleri nispeten düşük verim sağlarken, Coleman ve Buxton, daha büyük hacimli kan örnekleri ve et suyu kullanarak, ayrıca kan hücrelerini parçalayan ve antibakteriyel aktiviteyi inhibe eden öküz safrası ekleyerek verimliliği artıran bir yöntem geliştirmişlerdir. Her ne kadar bu yaklaşım tifo tanısında etkin olsa da diğer birçok bakterinin izolasyonunu engelleyebilmektedir (Coleman & Buxton, 1907).

Günümüzde tripton soya et suyu, kan kültürleri için en yaygın kullanılan besiyeri olarak tercih edilmektedir; yeterli laboratuvar kaynaklarının bulunduğu ortamlarda otomatik sistemler de kullanılabilir. Pozitif kültürlerin çoğu, inokülasyondan sonraki 48 saat içinde saptanabilir ve neredeyse tamamı beş gün içerisinde pozitifleşir. *Salmonella* serovarlarının tanımlanması genellikle alt kültür, biyokimyasal testler ve spesifik antiserumlar kullanılarak gerçekleştirilen aglütinasyon testleri ile yapılmaktadır. Kültür yöntemlerinin duyarlılığı, örneklenen biyolojik materyalin türüne ve hacmine, hastanın yaşına, daha önce antimikrobiyal tedavi alıp almadığına ve hastalığın evresine bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Kemik iliği kültürleri, %80'den yüksek duyarlılık göstermekte olup, antibiyotik kullanımından nispeten az etkilenmektedir ve bu nedenle tifo tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (Gilman vd., 1975; Wain vd., 2001). Ancak, kemik iliği kültürü invaziv bir prosedürdür; özel eğitim gerektirir ve steril ekipman kullanımı zorunludur. Bu nedenlerle, özellikle tifo hastalığının endemik olduğu düşük ve orta gelirli bölgelerde bu yöntemin rutin olarak uygulanması pratik değildir.

Kan kültürlerinin duyarlılığı %40–80 arasında değişmekte olup, hastalığın erken evrelerinde, özellikle ilk haftada kandaki bakteri yoğunluğunun daha yüksek olması nedeniyle duyarlılık en üst düzeye ulaşmaktadır (Gilman vd., 1975; Wain, Diep, Ho, vd., 1998). Ancak, antibiyotik tedavisinin başlaması kan kültürlerinin verimini önemli ölçüde düşürmekte, yanlış negatif sonuçların ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Bu durum, erken ve doğru tanı konmasını zorlaştırmakta ve hastalığın yönetiminde gecikmelere neden olabilmektedir. Kültür dışında, Widal testi gibi serolojik yöntemler de tifo tanısında kullanılmakta, özellikle kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde pratik bir alternatif sunmaktadır. Bununla birlikte, serolojik testlerin spesifikliğı ve duyarlılığı kültüre göre daha düşük olup, özellikle geçmiş

enfeksiyonlar veya aşılama sonucunda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Dolayısıyla, tifo tanısında kültür ve serolojik yöntemlerin tamamlayıcı olarak kullanılması tanısal doğruluğu artırmak açısından önem taşımaktadır. Dışkı kültürleri ve rektal sürüntü örnekleri *Salmonella* tespiti açısından daha düşük duyarlılığa sahiptir ve literatürde genellikle %40'ın altında verim sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, duyarlılık, birden fazla örnek alınması veya tek bir dışkı örneğinin birden fazla kültüre tabi tutulması yoluyla artırılabilir (Wain vd., 2008). Bu yaklaşım, özellikle patojen yoğunluğunun düşük olduğu vakalarda tanısal başarıyı yükseltmektedir. Duodenum ipi örnekleme ve kültürü, dışkı veya rektal sürüntü örneklerine kıyasla genellikle daha yüksek bir izolat verimi sağlamaktadır (Gilman & Hornick, 1976; Gilman, Islam, Rabbani, & Ghosh, 1979).

Bu yöntemin etkinliği, ince bağırsak mukozasında bakteri yoğunluğunun daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak, tüm gastrointestinal örnekleme tekniklerinde elde edilen pozitif sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır; zira pozitiflik her zaman aktif invaziv hastalığı yansıtmayabilir, bazı durumlarda kronik taşıyıcılığı veya subklinik kolonizasyonu göstermektedir. Bu durum, özellikle uzun süreli taşıyıcıların tanısında ve halk sağlığı açısından risk değerlendirmesinde önemli bir husustur. İdrar kültürleri, tifo tanısında sınırlı bir duyarlılık göstermektedir ve genellikle kan kültürü ile kıyaslandığında ek bir tanısal avantaj sağlamamaktadır. Bununla birlikte, bazı olgularda özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde, bakteriyel yayılımın sisteme genişlemesi durumunda idrarda *Salmonella* izole edilebilmektedir. Ayrıca, hastalarda karakteristik “rose spot” döküntülerinin gözlemlendiği vakalarda, bu lezyonlardan alınan örnekler kültüre tabi tutulabilir ve sınırlı da olsa tanısal bilgi sağlayabilir (Gilman vd., 1975). Bu bulgular, idrar ve deri lezyonlarından yapılan kültürlerin başlıca

tanı yöntemi olarak değil, tamamlayıcı veya seçici olarak kullanılması gerektiğini göstermektedir. Widal aglütinasyon testi, öldürülmüş *Salmonella typhi* ve *paratyphi A* antijenlerinin serum örnekleriyle reaksiyona sokulması ve kamçı (H) ile lipopolisakkarit (O) antijenlerine karşı aglütine edici antikorların ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Bu test, 1890’larda geliştirilmiş (Widal, 1896), 1950’lerde modifiye edilerek standartlaştırılmıştır (Felix & Bensted, 1954) ve günümüzde tifodemi bölgelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Testin basit ve hızlı uygulanabilir olması, altyapının sınırlı olduğu laboratuvar ortamlarında pratik bir avantaj sağlamaktadır. Ancak, sonuçların yanlış kullanımı veya yanlış yorumlanması hâlen ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Tek bir Widal testi, özellikle hastalığın erken evrelerinde ve endemik bölgelerde sınırlı duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (Parry vd., 1999; Dutta vd., 2006). Testin doğruluğunu artırmak amacıyla akut faz ve iyileşme fazındaki titrelerin karşılaştırılması önerilmektedir; buna rağmen, bu yaklaşım klinik karar verme sürecinde sınırlı bir rehberlik sağlayabilmektedir (House vd., 2002; Wilke vd., 2002). Tifo tanısında alternatif olarak, O, H ve virülans polisakkarit (Vi) antijenlerine karşı antikorları hedefleyen çeşitli ELISA tabanlı yöntemler de geliştirilmiştir. Bu yöntemler, serolojik olarak antikor yanıtını nicel ve nitel olarak değerlendirme imkânı sunsa da akut faz tanısında Widal testi ile benzer sınırlamalara sahiptir ve yalnızca tamamlayıcı tanısal araç olarak kullanılmaktadır (House vd., 2002; Sippel vd., 1999; Quiroga vd., 1992). Bu nedenle, serolojik testlerin özellikle erken dönem enfeksiyonlarda ve endemik bölgelerde tek başına güvenilir bir tanı yöntemi olarak kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Enterik ateşin hasta başında hızlı tanısı amacıyla çeşitli serolojik testler geliştirilmiştir. Bu testler arasında en çok çalışılanlar TUBEX TF (IDL Biotech, İsveç) ve Typhidot (Malaysian Biodiagnostic Research, Malezya) olarak öne çıkmaktadır. TUBEX TF, *S. typhi*

lipopolisakkaritine (O9) karşı antikorları tespit etmek için O9 monoklonal antikorları ile eşleştirilmiş manyetik parçacıklar arasındaki bağlanma inhibisyonunu ölçer (Lim vd., 1998).

Typhidot ise, 50 kD büyüklüğündeki *S. typhi* dış zar proteinine (OMP) karşı serum IgM ve IgG antikorlarını saptayan minyatür bir nokta-blot ELISA yöntemidir. Typhidot-M varyantı, yakın zamandaki enfeksiyonları belirlemek amacıyla toplam serum IgG'si uzaklaştırıldıktan sonra OMP'ye karşı IgM'nin tespiti için aynı yaklaşımı kullanır ve böylece özgüllüğü artırmayı hedefler (Bhutta & Mansurali, 1999)

Yakın dönemde yapılan sistematik bir derleme ve meta-analiz, TUBEX TF'in duyarlılığının %56–95, özgüllüğünün %72–95; Typhidot'un ise duyarlılığının %56–84, özgüllüğünün %31–97 arasında değiştiğini göstermiştir (Thriemer vd., 2013). Ayrıca, idrar veya plazma örneklerinde antijen (O9, Vi ve Hd) tespitine dayalı çeşitli testler değerlendirilmiş ve orta düzeyde duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (Taylor, 1983; Banchuin, 1987; Chaicumpa, 1988; West, 1989; Chaicumpa & Ruangkunapom, 1992; Fadeel, 2004). Bu testlerin nokta-blot ve immünokromatografik platformlara adaptasyonu yapılmış olmasına rağmen yaygın klinik uygulama alanı bulamamış gibi görünmektedir (Nguyen vd., 1997; Preechakasedkit vd., 2012). Hasta başı serolojik testlerin en önemli avantajları, hızlı sonuç sağlama kapasitesi ve minimum laboratuvar altyapısı gereksinimi olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın, testlerin doğruluk oranlarının sınırlı olması ve maliyetlerinin görece yüksek olması, özellikle yüksek yük altında olan endemik bölgelerde rutin klinik kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle, hasta başı serolojik testler genellikle kültür ve diğer tanısal yöntemleri tamamlayıcı olarak kullanılmakta ve tek başına güvenilir bir tanı aracı olarak değerlendirilmemektedir. Bir dizi çalışma, enterik ateş tanısında nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAAT) etkinliğini değerlendirmiştir. Bu bağlamda, en

sık hedeflenen genler *S. typhi* için flagellin geni *fliC*-d ve *S. paratyphi A* için *fliC*-a olmuştur; bununla birlikte, çeşitli alternatif PCR gen hedefleri de araştırılmıştır (Song vd., 1993; Hatta vd., 2007; Sanchez-Jimenez vd., 2004; Nandagopal vd., 2010; Chaudhry vd., 2012). Parry ve arkadaşları, kanda uygulanan enterik ateş PCR analizleri ile ilgili yayınlanmış literatürü sistematik olarak incelemiş ve testlerin mükemmel özgüllük sağladığını (%100) ancak duyarlılıklarının değişkenlik gösterdiğini rapor etmiştir (Parry vd., 2011).

Genel olarak, PCR testlerinin duyarlılığı, kan kültürü pozitif hastalarda oldukça yüksektir; birçok çalışmada %90'ın üzerinde bulunmuştur. Bununla birlikte, kan kültürü negatif hastalarda duyarlılık belirgin şekilde düşmekte ve en büyük iki çalışmada %3–13 olarak bildirilmiştir (Nandagopal vd., 2010; Chaudhry vd., 2012). Ayrıca, *fliC* genini hedef alan PCR analizleri idrar örneklerinde de uygulanmış ve başlangıçta umut verici sonuçlar elde edilmiştir; ancak bu bulguların klinik doğruluk açısından daha geniş kapsamlı doğrulamalara ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir (Hatta vd., 2007; Kumar vd., 2012).

Sonuç olarak, PCR ve diğer nükleik asit tabanlı yöntemler, kültür ve geleneksel tanımlama teknikleriyle karşılaştırıldığında, esas avantajlarını geliştirilmiş duyarlılıktan ziyade hızlı sonuç sağlama kapasitesi üzerinden sunmaktadır. Bu hızlı tanı potansiyeli, özellikle tedavi kararlarının hızlandırılması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin erken uygulanması açısından klinik olarak değer taşımaktadır. PCR tabanlı tanı yöntemlerinin en önemli sınırlamalarından biri, özellikle tifo hastalığının endemik olduğu düşük ve orta gelirli bölgelerde, genellikle sınırlı olan ileri düzey laboratuvar altyapısı gerektirmesidir. Bu durum, testlerin sahada yaygın kullanımını ciddi biçimde kısıtlamaktadır. Ayrıca, mevcut PCR protokolleri genellikle spesifik gen hedeflerine odaklanmakta olup, antimikrobiyal direnç mekanizmalarına ilişkin bilgi sağlamamaktadır. Bu eksiklik,

tedavi planlaması ve direnç izlemi açısından önemli bir sınırlılık teşkil etmekte ve PCR'nin tek başına klinik yönetim kararlarını yönlendirmede yeterli olamayabileceğini göstermektedir.

6. SALMONELLOZUN YÖNETİMİ VE KONTROLÜ

Salmonella enteritidis enfeksiyonu söz konusu olduğunda, hastalığın başlangıcında klinik durumun sistematik bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle dehidratasyonun derecesi ve elektrolit düzensizlikleri hızlı ve doğru bir biçimde saptanmalıdır. Tedavi stratejisi genellikle destekleyici olup, rehidratasyon ve elektrolit dengesinin sağlanması temel yaklaşımı oluşturur. Rehidratasyon, hastanın klinik durumuna bağlı olarak ağızdan (oral) veya intravenöz (IV) yolla uygulanabilir ve elektrolit dengesinin restorasyonu esastır. Antibiyotik tedavisi, *Salmonella* enfeksiyonunun çoğu vakasında önerilmez; çünkü gereksiz antibiyotik kullanımı, asemptomatik kronik taşıyıcılık oranını artırmakta ve toplumsal düzeyde hastalık yayılımına katkıda bulunabilmektedir. Bununla birlikte, belirli hasta gruplarında bakteriyemi riski daha yüksek olduğundan ampirik antibiyotik tedavisi gerekebilir. Bu yüksek riskli gruplar arasında üç aydan küçük bebekler, ileri yaşlı bireyler ve bağışıklık yetmezliği olan hastalar yer almaktadır. Bu durumlarda tercih edilen tedavi seçenekleri, hastalığın şiddeti ve antibiyotik duyarlılık profillerine bağlı olarak belirlenir. Genellikle üçüncü kuşak sefalosporinler ve siprofloksasin, ampirik tedavi için uygun seçenekler olarak kabul edilmektedir (Ochoa vd., 2019; Sirinaviv vd., 2000). Tedavi planlamasında, hasta özellikleri ve olası yan etkiler göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi dikkatle yapılmalıdır. Son yıllarda, çoklu ilaç direnci (MDR) sergileyen *Salmonella* suşlarının izolasyon sıklığında belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Bu durum,

enfeksiyonun yönetiminde ciddi klinik ve epidemiyolojik zorluklar yaratmaktadır. MDR suşların varlığı, ampirik antibiyotik seçimini sınırlamakta ve tedavi başarısını doğrudan etkileyebilmektedir. Bu nedenle, Salmonella enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda kültür ve antibiyogram sonuçlarının elde edilmesi kritik önem taşımaktadır. Tedavi, elde edilen kültür ve duyarlılık test sonuçlarına göre bireyselleştirilmeli ve uygun antibiyotik seçimi ile yönetim sürdürülmelidir (Kumar & Kumar, 2017; Crump vd., 2015).

Bu yaklaşım hem tedavi etkinliğini artırmak hem de antibiyotik direncinin daha da yayılmasını önlemek açısından temel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Nontifo Salmonella (NTS) enfeksiyonlarına bağlı bakteriyemi ve lokalize organ enfeksiyonlarının yönetimi, uygun antibiyotik seçimi ve tedavi süresinin dikkatle planlanmasını gerektiren klinik bir öneme sahiptir. NTS ile ilişkili bakteriyemi şüphesinde, tedavi stratejisi öncelikle üçüncü kuşak sefalosporinler üzerine kurulmalıdır. Ampisilin ve kloramfenikol, yalnızca antibiyotik duyarlılığı laboratuvar testleri ile doğrulandığında alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Özellikle ağır seyreden vakalarda, üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar ve azitromisin kombinasyonu, etkinliği artırmak ve komplikasyon riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir.

NTS ile menenjit gelişen olgularda, tedavi süresi ve seçilecek ajanlar büyük önem taşır. Bu hastalarda, en az dört hafta süreyle üçüncü kuşak sefalosporin ile intravenöz tedavi uygulanması önerilmektedir. Ampisilin ve kloramfenikol, menenjitli NTS hastalarında yüksek relaps oranı ve tedavi başarısızlığı riski nedeniyle tercih edilmemelidir (Ochoa vd., 2019). Bu yaklaşım, merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının ciddi komplikasyonlarını önlemek ve uzun dönem morbiditeyi azaltmak açısından kritik bir önlem olarak değerlendirilmektedir. Birinci ve ikinci basamak tedavi seçeneklerine direnç gösteren

NTS suşları durumunda, karbapenemler ve tigesiklin, alternatif tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebilir (Ochoa vd., 2019; Crump vd., 2015).

Antibiyotik tedavisinin süresi, enfeksiyonun türüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir: bakteriyemi olgularında genellikle 14 gün, akut osteomyelit vakalarında 4–6 hafta ve menenjitli hastalarda en az dört hafta süreyle uygulanması önerilmektedir (Ochoa vd., 2019; Bhutta, 2020). Tifo hastalığının enterik ateş tedavisinde erken tanı ve uygun tedavi uygulamaları, hastalığın seyrini ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Tedavi sürecinde, hastaların istirahat etmesi, yeterli sıvı ve elektrolit desteğinin sağlanması temel önlemler arasında yer alır. Antipiretik tedavi olarak parasetamol veya ibuprofen kullanılabilir. İntestinal komplikasyonlar gelişmediği sürece, hastanın beslenmesine yumuşak, hafif ve kolay sindirilebilen gıdalar ile devam edilmesi önerilmektedir. Antibiyotik tedavisi, tifo enfeksiyonunun komplikasyonlarını önleme ve hastalığın nüksetme olasılığını azaltma açısından kritik öneme sahiptir. Önceki yıllarda kloramfenikol ve trimetoprim-sulfametoksazol birincil tercih edilen ajanlar iken, son yıllarda antibiyotik direnci gelişen suşlar nedeniyle üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlar daha sık tercih edilmektedir (Ochoa vd., 2019; Bhutta, 2020). Antibiyotik tedavisinin başlanmasını takiben, çoğu hastada yaklaşık üç gün içerisinde ateş düşer ve genel durum iyileşir. Tedavi süresi genellikle 2–3 hafta arasında değişmektedir. Bununla birlikte, yeterli tedavi uygulanmasına rağmen, özellikle tedavinin ikinci haftasında % 1–4 oranında relaps gözlenebilmektedir. Şok tablosu veya bilinç değişikliği görülen tifo olgularında, deksametazon kullanımı mortaliteyi azaltıcı etkisi nedeniyle önerilmektedir. Tedavi, başlangıç dozu olarak 3 mg/kg deksametazonun uygulanmasını takiben, 1 mg/kg dozunda altı saatte bir ve toplam 48 saat devam etmelidir. Bununla birlikte, steroid tedavisinin akut karın

semptomlarını maskeleyebileceği unutulmamalı ve hastalar bu açıdan yakından izlenmelidir. İntestinal perforasyon gelişen vakalarda cerrahi müdahale zorunludur. Bu tür durumlarda, anaerobik ve gram negatif bakterilere karşı etkinliği olan uygun antibiyotiklerin tedavi rejimine eklenmesi gerekmektedir (Ochoa vd., 2019; Bhutta, 2020; Kumar & Kumar, 2017; Crump vd., 2015). Aseptomatik kronik Salmonella taşıyıcılığı, hastalığın başkalarına bulaşması açısından önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Bu nedenle, taşıyıcı bireylerin dekolonizasyonu amacıyla altı hafta süreyle yüksek doz ampisilin veya dört hafta süreyle florokinolon tedavisi uygulanmalıdır. Tedaviye rağmen dekolonizasyon sağlanamayan ve safra taşları bulunan bireylerde, kolesistektomi cerrahisi önerilmektedir. Cerrahi müdahale öncesinde on gün, sonrasında ise dört hafta süreyle ampisilin tedavisinin sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Kronik taşıyıcı bireylerin gıda üretimi veya hizmet sektöründe çalışmaları, bulaş riskini artırabileceği için halk sağlığı açısından uygun görülmemektedir (Ochoa vd., 2019; Bhutta, 2020).

7. ÖNLEME VE KONTROL STRATEJİLERİ

Salmonella enfeksiyonları, ülkemiz ve dünya genelinde ihmal edilmemesi gereken, önemli bir halk sağlığı problemidir. Enfeksiyonun klinik seyri, hastaların önemli bir kısmında hastanede yatmayı gerektirecek düzeyde ağır olabilir; özellikle risk gruplarında invaziv komplikasyonlar gelişebilir. Salmonella türlerinin potansiyel olarak salgınlara yol açabilme kapasitesi, enfeksiyonun toplum sağlığı üzerindeki tehdit boyutunu artırmaktadır. Bunun yanı sıra, enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan ekonomik kayıplar da göz ardı edilemez; sağlık hizmetlerine yönelik maliyetler, iş gücü kaybı ve tedavi giderleri ciddi boyutlara ulaşabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, Salmonella enfeksiyonlarının önlenmesi ve hastalıktan korunma

stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu stratejiler arasında hijyen ve sanitasyon önlemlerinin artırılması, güvenli gıda üretimi ve tüketimi, evcil ve yabani hayvanlarla temasta alınacak önlemler, aşı geliştirme çalışmaları ve enfeksiyonun erken tanı ve tedavisine yönelik etkin sağlık politikaları yer almaktadır (Ochoa vd., 2019; Mac Fadden vd., 2016; Cesare vd., 2018; Bhutta, 2020). Halk sağlığı açısından bütüncül ve sürdürülebilir yaklaşımlar benimsenmediği takdirde hem bireysel hem de toplumsal düzeyde *Salmonella* enfeksiyonlarının yükü artmaya devam edecektir. Tüm *Salmonella* enfeksiyonlarının önlenmesi, temelde fekal-oral bulaş zincirinin kesilmesine bağlıdır. Bu amaçla, birey ve toplum düzeyinde bir dizi hijyen ve sanitasyon önleminin uygulanması zorunludur. El yıkama alışkanlıklarının güçlendirilmesi, yeterli altyapı hizmetlerinin sağlanması ve temiz içme ile kullanım suyuna erişimin güvence altına alınması temel adımlar arasında yer almaktadır. Ayrıca, yiyeceklerin insan ve hayvan dışkıları ile temasının önlenmesi, hayvansal ürünlerin kesim ve saklama süreçlerinde kontaminasyon riskinin minimize edilmesi, gıdaların uygun şekilde pastörize edilmesi ve yeterince pişirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Önlemler, sadece bireysel düzeyde hastalık riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda toplum genelinde *Salmonella* kaynaklı salgınlara önlenmesine de katkı sağlar. Etkin gıda güvenliği uygulamaları ve hijyen protokollerinin yaygınlaştırılması, özellikle çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler gibi risk gruplarında ciddi enfeksiyonların görülme sıklığını önemli ölçüde azaltabilir (Ochoa vd., 2019; Cesare vd., 2018; Bhutta, 2020). Sonuç olarak, *Salmonella* enfeksiyonlarının kontrolü, sadece medikal tedavi ve klinik yaklaşımlarla sınırlı kalmayıp, bütüncül bir halk sağlığı perspektifi ve sürdürülebilir hijyen stratejilerinin uygulanmasını gerektirmektedir.

7.1. Tifo Aşılması ve Koruyucu Önlemler

Endemik bölgelerde yaşayan bireyler, bu bölgelere iki haftadan uzun süreyle seyahat edecek kişiler ve laboratuvar çalışanları gibi yüksek risk grupları, *S. typhi*'ye karşı aşı ile tifodan korunabilirler. Günümüzde çeşitli tifo aşıları geliştirilmiş olmakla birlikte, hiçbirisi tam anlamıyla uzun süreli koruyuculuk sağlamaz ve etkinlikleri %100 değildir. Koruyucu antikor seviyeleri, genellikle 3-5 yılda bir yapılan pekiştirme dozları ile sürdürülebilmektedir.

Vi-polisakkarit tifo aşısı, iki yaşından büyük bireylere tek doz intramüsküler uygulama şeklinde yapılabilir. Bu aşının koruyucu etkisi yaklaşık üç yıl sürmekte ve etkinliği % 70-80 civarındadır. Öte yandan, Ty21a aşısı oral yolla uygulanan canlı tifo aşısıdır. Bu aşının tam koruyuculuk sağlaması için iki gün arayla üç doz alınması önerilmektedir. Ty21a aşılamaından önce ve sonrasında antibiyotik kullanılmaması gerekmektedir. Altı yaşından küçük çocuklar ve primer immün yetersizliği veya immün süpresif ilaç kullanan bireylerde bu aşı önerilmemektedir. Ty21a aşısı, uygulanan kişilerde beş yıl boyunca koruyuculuk sağlayabilmekte ve etkinliği % 67-82 arasında değişmektedir.

Son yıllarda geliştirilmiş bir diğer alternatif, tetanoz konjugatlı Vi tifo aşısıdır (Typbar-TCV), Hindistan'da üretilmektedir. Bu aşı, 9 aylıktan itibaren güvenle uygulanabilmekte ve özellikle küçük çocuklarda daha uzun süreli koruyuculuk sağlaması açısından önemli bir avantaj sunmaktadır (Ochoa vd., 2019; Van Camp vd., 2019; Milligan vd., 2018). Genel olarak, tifo aşıları, özellikle risk gruplarında enfeksiyonun önlenmesi ve halk sağlığı üzerindeki yükün azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır.

8. SONUÇ

Salmonella enfeksiyonları hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan, çok yönlü bir halk sağlığı sorunudur. Patojenin zoonotik karakteri, geniş konak yelpazesi ve çevresel direnç kapasitesi, bulaş zincirinin kırılmasını güçleştirmektedir. Özellikle gıda kaynaklı bulaşlar, küresel ölçekte Salmonella enfeksiyonlarının başlıca etkeni olmaya devam etmektedir. Yumurtalar, kümes hayvanları, et ürünleri ve çiğ gıdalar; hastalığın en sık saptanan kaynakları arasında yer almakta, buna ek olarak evcil ve yabani hayvan rezervuarları, enfeksiyonun sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır.

Mikrobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, Salmonella cinsinin serotip çeşitliliği ve virülans faktörlerinin zenginliği, bakterinin çevresel koşullara adaptasyonunu ve konak savunma mekanizmalarından kaçışını kolaylaştırmaktadır. Genetik düzeyde yapılan filogenetik ve çekirdek genom analizleri, Salmonella popülasyonlarının evrimsel olarak dinamik ve karmaşık bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum hem taksonomik sınıflandırma hem de salgın izleme çalışmalarında moleküler yöntemlerin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Klinik açıdan bakıldığında, Salmonella enfeksiyonları geniş bir spektrum göstermekte; kendini sınırlayan gastroenterit tablosundan, hayatı tehdit eden invaziv enfeksiyonlara kadar değişen klinik sonuçlar doğurabilmektedir. Tifo ve paratifo etkeni serovarlar, özellikle yetersiz sanitasyonun görüldüğü bölgelerde ciddi epidemiyolojik yük oluşturmaktadır. Tifo dışı Salmonella enfeksiyonları ise immün sistemi baskılanmış bireylerde bakteriyemi, menenjit ve osteomyelit gibi ağır klinik tablolara neden olabilmektedir. Bu bağlamda, erken tanı ve uygun

antibiyotik tedavisi, mortalite ve komplikasyon riskini azaltmada belirleyici öneme sahiptir.

Tanı alanında klasik kültür yöntemleri hâlen altın standart olma özelliğini korumakla birlikte, duyarlılığın artırılması ve sonuç süresinin kısaltılması açısından moleküler ve immünolojik testlerin entegrasyonu giderek önem kazanmaktadır. PCR temelli yaklaşımlar, özellikle antimikrobiyal direnç genlerinin tanımlanması ve epidemiyolojik sürveyansın güçlendirilmesi açısından umut verici bir potansiyel taşımaktadır.

Tedavi sürecinde antimikrobiyal direnç, günümüzde en ciddi klinik ve halk sağlığı tehditlerinden biridir. Çoklu ilaç dirençli (MDR) Salmonella suşlarının yaygınlaşması, ampirik tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, antibiyotik kullanımının rasyonelleştirilmesi, kültür ve duyarlılık testlerinin rutin klinik uygulamalara entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, taşıyıcı bireylerin tanımlanması ve tedavi edilmesi, hastalığın toplum içinde yayılımını önleme açısından kritik bir adımdır.

Korunma ve kontrol stratejilerinde bütüncül bir yaklaşım benimsenmelidir. Gıda güvenliği politikalarının güçlendirilmesi, üretim zincirinde hijyen standartlarının yükseltilmesi, su ve sanitasyon altyapısının iyileştirilmesi ve halkın bilinçlendirilmesi, bulaşın önlenmesinde temel taşları oluşturmaktadır. Bununla birlikte, tifo aşılarının etkin kullanımı, özellikle endemik bölgelerde enfeksiyon yükünü azaltmada etkili bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, Salmonella enfeksiyonlarının kontrolü yalnızca klinik tedaviye indirgenemeyecek kadar çok boyutlu bir konudur. Mikrobiyolojik, epidemiyolojik, klinik ve halk sağlığı yaklaşımlarının entegrasyonunu temel alan multidisipliner bir strateji gerekmektedir. Bu çerçevede, etkin sürveyans sistemleri, moleküler düzeyde izleme, antimikrobiyal direnç yönetimi ve

küresel iş birliği, Salmonella enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrol altına alınmasında geleceğin en önemli bileşenleri olacaktır.

KAYNAKLAR

- Acheson, D., & Hohmann, E. L. (2001). Nontyphoidal Salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*, 32(2), 263–269.
- Afshari, A., Baratpour, A., Khanzade, S., & Jamshidi, A. (2018). Salmonella Enteritidis and Salmonella Typhimorium identification in poultry carcasses. *Iran Journal of Microbiology*, 10(1), 45-50.
- Ahmer, B. M., & Gunn, J. S. (2011). Interaction of Salmonella spp. with the Intestinal Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 2, 101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00101>
- Ajene, A. N., FischerWalker, C. L., & Black, R. E. (2013). Enteric pathogens and reactive arthritis: A systematic review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated reactive arthritis. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 31(3), 299–307.
- Alikhan, N. F., Zhou, Z., Sergeant, M. J., & Achtman, M. (2018). A genomic overview of the population structure of Salmonella. *PLoS Genetics*, 14(4), e1007261.
- Allen, J. C., Toapanta, F. R., Baliban, S. M., Sztein, M. B., & Tennant, S. M. (2023). Reduced immunogenicity of a live Salmonella enterica serovar Typhimurium vaccine in aged mice. *Frontiers in Immunology*, 14, 1190339.
- Bakhshandeh, B., Sorboni, S. G., Haghighi, D. M., Ahmadi, F., & Dehghani, Z. (2022). New analytical methods using carbon-based nanomaterials for detection of Salmonella species as a major food poisoning organism in water and soil resources. *Chemosphere*, 287(2), 132243.

- Banerji, S., Simon, S., Tille, A., Fruth, A., & Flieger, A. (2020). Genome-based *Salmonella* serotyping as the new gold standard. *Scientific Reports*, 10, 4333.
- Banchuin, N., Appassakij, H., Sarasombath, S., Manatsathit, S., Rungpitarangsi, B., Komolpit, P., et al. (1987). Detection of *Salmonella typhi* protein antigen in serum and urine: a value for diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 5(2), 155–159.
- Bhutta, Z. A. (1999). Rapid serologic diagnosis of pediatric typhoid fever in an endemic area: a prospective comparative evaluation of two dot-enzyme immunoassays and the Widal test. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(4), 654–657.
- Bhutta, Z. A. (2020). *Salmonella*. In R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H. B. Jenson, & B. F. Stanton (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed., pp. 2235-2248). Saunders Elsevier Inc.
- Bosilevac, J. M., Guerini, M. N., Kalchayanand, N., & Koohmaraie, M. (2009). Prevalence and Characterization of *Salmonellae* in Commercial Ground Beef in the United States. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(6), 1892–1900.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). Drug-Resistant Nontyphoidal *Salmonella*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/nt-salmonella-508.pdf> (Accessed on 12 July 2023).
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). National Enteric Disease Surveillance: *Salmonella* Annual Report. Retrieved from

<https://www.cdc.gov/nationalsurveillance/salmonella-surveillance.html> (Accessed on 12 December 2023).

- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). Salmonella Outbreaks Associated with Not Ready-to-Eat Breaded, Stuffed Chicken Products—United States, 1998–2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(18), 484–487.
- Cesare, A. D. (2018). Salmonella in foods: a reemerging problem. *Advances in Food and Nutrition Research*, 86, 137–179.
- Chaicumpa, W., Ruangkunaporn, Y., Burr, D., Chongsang-Nguan, M., & Echeverria, P. (1992). Diagnosis of typhoid fever by detection of Salmonella typhi antigen in urine. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(9), 2513–2515.
- Chaicumpa, W., Thin-Inta, W., Khusmith, S., Tapchaisri, P., Echeverria, P., Kalambaheti, T., et al. (1988). Detection with monoclonal antibody of Salmonella typhi antigen 9 in specimens from patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 26(9), 1824–1830.
- Chanamé Pinedo, L. C., Mughini-Gras, L., Franz, E., Hald, T., & Pires, S. M. (2022). Sources and trends of human salmonellosis in Europe, 2015–2019: An analysis of outbreak data. *International Journal of Food Microbiology*, 379, 109850.
- Chaudhry, R., Chandel, D. S., Verma, N., Singh, N., Singh, P., & Dey, A. B. (2010). Rapid diagnosis of typhoid fever by an in-house flagellin PCR. *Journal of Medical Microbiology*, 59(11), 1391–1393.
- Cilia, G., Turchi, B., Fratini, F., Bilei, S., Bossù, T., De Marchis, M. L., Cerri, D., Pacini, M. I., & Bertelloni, F. (2021). Prevalence, Virulence and Antimicrobial Susceptibility of Salmonella spp., Yersinia enterocolitica and Listeria

- monocytogenes in European Wild Boar (*Sus scrofa*) Hunted in Tuscany (Central Italy). *Pathogens*, 10(2), 93. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020093>
- Coleman, W., & Buxton, B. (1907). The bacteriology of the blood in typhoid fever. *American Journal of the Medical Sciences*, 133(6), 896–903.
- Collins, C. H., Lyne, P. M., Grange, J. M., & Falkinham, J. O. (2004). Identification methods. In C. H. Collins, P. M. Lyne, J. M. Grange, & J. O. Falkinham (Eds.), *Collins and Lyne's Microbiological Methods* (8th ed., pp. 76, 89-109). Arnold.
- Crump, J. A. (2019). Progress in Typhoid Fever Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 68(Suppl 1), S4–S9.
- Crump, J. A., Karlsson, M. S., Gordon, M. A., & Parry, C. M. (2015). Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance and antimicrobial treatment of invasive *Salmonella* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 901-937.
- Davies, R. H., & Wray, C. (1995). Mice as carriers of *Salmonella enteritidis* on persistently infected poultry units. *The Veterinary Record*, 137(14), 337–341. <https://doi.org/10.1136/vr.137.14.337>
- Donoso, A., Paredes, N., & Retamal, P. (2020). Detection of Antimicrobial Resistant *Salmonella enterica* Strains in Larval and Adult Forms of Lesser Mealworm (*Alphitobius diaperinus*) From Industrial Poultry Farms. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 577848. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.577848>
- Dos Santos, E. J. E., Azevedo, R. P., Lopes, A. T. S., Rocha, J. M., Albuquerque, G. R., Wenceslau, A. A., & Maciel, B. M. (2020). *Salmonella* spp. in wild free-living birds from

- Atlantic Forest Fragments in southern Bahia, Brazil. *BioMed Research International*, 2020(1), 7594136.
- Drózdź, M., Małaszczuk, M., Paluch, E., & Pawlak, A. (2021). Zoonotic potential and prevalence of *Salmonella* serovars isolated from pets. *Infection Ecology & Epidemiology*, 11(1), 1975530.
- Dutta, S., Sur, D., Manna, B., Sen, B., Deb, A. K., Deen, J. L., et al. (2006). Evaluation of new-generation serologic tests for the diagnosis of typhoid fever: data from a community-based surveillance in Calcutta, India. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 56(4), 359–365.
- Ehuwa, O., Jaiswal, A. K., & Jaiswal, S. (2021). *Salmonella*, Food Safety and Food Handling Practices. *Foods*, 10(4), 907.
- Elpers, L., Kretzschmar, J., Nuccio, S. P., Baumler, A. J., & Hensel, M. (2020). Factors Required for Adhesion of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium to Corn Salad (*Valerianella locusta*). *Applied and Environmental Microbiology*, 86(1), e02757-19.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2022). *Salmonellosis*. In ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm.
- European Food Safety Authority (EFSA), & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). The European union one health 2023 zoonoses report. *EFSA Journal*, 22(12), e9106.
- Fadeel, M. A., Crump, J. A., Mahoney, F. J., Nakhla, I. A., Mansour, A. M., Reyad, B., et al. (2004). Rapid diagnosis of typhoid fever by enzyme-linked immunosorbent assay detection of *Salmonella* serotype typhi antigens in urine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 70(3), 323–328.

- Felix, A., & Bensted, H. J. (1954). Proposed standard agglutinating sera for typhoid and paratyphoid A and B fevers. *Bulletin of the World Health Organization*, 10(6), 919–926.
- Ferrari, R. G., Rosario, D. K., Cunha-Neto, A., Mano, S. B., Figueiredo, E. E., & Conte-Junior, C. A. (2019). Worldwide epidemiology of *Salmonella* serovars in animal-based foods: a meta-analysis. *Applied and Environmental Microbiology*, 85(14), e00591-19.
- Finley, R., Ribble, C., Aramini, J., Vandermeer, M., Popa, M., Litman, M., & Reid-Smith, R. (2007). The risk of salmonellae shedding by dogs fed *Salmonella*-contaminated commercial raw food diets. *The Canadian Veterinary Journal*, 48(1), 69–75.
- Galán, J. E. (2016). Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella* Typhi. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(23), 6338–6344.
- Galán, J. E. (2021). *Salmonella* Typhimurium and inflammation: a pathogen-centric affair. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(11), 716–725. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00561-4>
- Gantois, I., Ducatelle, R., Pasmans, F., Haesebrouck, F., Gast, R., Humphrey, T. J., & Van Immerseel, F. (2009). Mechanisms of egg contamination by *Salmonella* Enteritidis. *FEMS Microbiology Reviews*, 33(4), 718–738.
- Gil Molino, M., García Sánchez, A., Risco Pérez, D., Gonçalves Blanco, P., Quesada Molina, A., Rey Pérez, J., Martín Cano, F. E., Cerrato Horrillo, R., Hermoso-de-Mendoza Salcedo, J., & Fernández Llario, P. (2019). Prevalence of

- Salmonella spp. in tonsils, mandibular lymph nodes and faeces of wild boar from Spain and genetic relationship between isolates. *Transboundary and Emerging Diseases*, 66(3), 1218–1226. <https://doi.org/10.1111/tbed.13140>
- Gilman, R. H., Hornick, R. B. (1976). Duodenal isolation of *Salmonella typhi* by string capsule in acute typhoid fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 3(4), 456–457.
- Gilman, R. H., Islam, S., Rabbani, H., & Ghosh, H. (1979). Identification of gallbladder typhoid carriers by a string device. *The Lancet*, 1(8119), 795–796.
- Gilman, R. H., Terminel, M., Levine, M. M., Hernandez-Mendoza, P., & Hornick, R. B. (1975). Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *The Lancet*, 1(7919), 1211–1213.
- Gonzalez-Escobedo, G., & Gunn, J. S. (2013). Gallbladder epithelium as a niche for chronic *Salmonella* carriage. *Infection and Immunity*, 81(8), 2920–2930. <https://doi.org/10.1128/IAI.00258-13>
- Griffith, R. W., Carlson, S. A., & Krull, A. C. (2019). Salmonellosis. *Diseases of Swine*, 912–925.
- Gutema, F. D., Agga, G. E., Abdi, R. D., De Zutter, L., Duchateau, L., & Gabriël, S. (2019). Prevalence and serotype diversity of *Salmonella* in apparently healthy cattle: systematic review and meta-analysis of published studies, 2000–2017. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 102.
- Hatta, M., & Smits, H. L. (2007). Detection of *Salmonella typhi* by nested polymerase chain reaction in blood, urine, and stool samples. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(1), 139–143.

- Henzler, D. J., & Opitz, H. M. (1992). The role of mice in the epizootiology of *Salmonella enteritidis* infection on chicken layer farms. *Avian Diseases*, 36(3), 625–631.
- Hoelzer, K., Moreno Switt, A. I., & Wiedmann, M. (2011). Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis. *Veterinary Research*, 42(1), 34.
- House, D., Chinh, N. T., Diep, T. S., Parry, C. M., Wain, J., Dougan, G., et al. (2005). Use of Paired Serum Samples for Serodiagnosis of Typhoid Fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(9), 4889–4890.
- Jolley, K. A., & Maiden, M. C. (2010). BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC Bioinformatics*, 11, 595.
- Kumar, G., Pratap, C. B., Mishra, O. P., Kumar, K., & Nath, G. (2012). Use of urine with nested PCR targeting the flagellin gene (*fliC*) for diagnosis of typhoid fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(6), 1964–1967.
- Kumar, P., & Kumar, B. S. (2017). Enteric fever. *Indian Journal of Pediatrics*, 84(3), 227-230.
- Kuvandik, C., Karaoglan, I., Namiduru, M., & Baydar, I. (2009). Predictive value of clinical and laboratory findings in the diagnosis of the enteric fever. *New Microbiologica*, 32(1), 25–30.
- Lamichhane, B., Mawad, A. M., Saleh, M., Kelley, W. G., Harrington, P. J., Lovestad, C. W., & Helmy, Y. A. (2024). Salmonellosis: an overview of epidemiology, pathogenesis, and innovative approaches to mitigate the antimicrobial resistant infections. *Antibiotics*, 13(1), 76.
- Lapuz, R., Tani, H., Sasai, K., Shirota, K., Katoh, H., & Baba, E. (2008). The role of roof rats (*Rattus rattus*) in the spread of *Salmonella Enteritidis* and *S. Infantis* contamination in

- layer farms in eastern Japan. *Epidemiology and Infection*, 136(9), 1235–1243.
<https://doi.org/10.1017/S095026880700948X>
- Laufer, A. S., Grass, J., Holt, K., Whichard, J. M., Griffin, P. M., & Gould, L. H. (2015). Outbreaks of *Salmonella* infections attributed to beef–United States, 1973–2011. *Epidemiology & Infection*, 143(9), 2003–2013.
- Le Moine, V., Vannier, P., & Jestin, A. (1987). Microbiological studies of wild rodents in farms as carriers of pig infectious agents. *Preventive Veterinary Medicine*, 4(4), 399–408.
- Lee, K.-H., Lee, J.-Y., Roy, P. K., Mizan, M. F. R., Hossain, M. I., Park, S. H., & Ha, S.-D. (2020). Viability of *Salmonella* Typhimurium biofilms on major food-contact surfaces and eggshell treated during 35 days with and without water storage at room temperature. *Poultry Science*, 99(9), 4558–4565.
- Lefebvre, S. L., Reid-Smith, R., Boerlin, P., & Weese, J. S. (2008). Evaluation of the risks of shedding *Salmonellae* and other potential pathogens by therapy dogs fed raw diets in Ontario and Alberta. *Zoonoses and Public Health*, 55(8-10), 470–480.
- Lim, P. L., Tam, F. C., Cheong, Y. M., & Jegathesan, M. (1998). One-step 2-minute test to detect typhoid-specific antibodies based on particle separation in tubes. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(8), 2271–2278.
- Liu, B., Knirel, Y. A., Feng, L., Perepelov, A. V., Senchenkova, S. N., Reeves, P. R., et al. (2013). Structural diversity in *Salmonella* O antigens and its genetic basis. *FEMS Microbiology Reviews*, 38(1), 56–89.

- Liu, H., Whitehouse, C. A., & Li, B. (2018). Presence and Persistence of Salmonella in Water: The Impact on Microbial Quality of Water and Food Safety. *Frontiers in Public Health*, 6, 159.
- Mac Fadden, D. R., Bogoch, I. I., & Andrews, R. J. (2016). Advances in diagnosis, treatment and prevention of invasive Salmonella infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29(5), 453-458.
- Maiden, M. C., van Rensburg, M. J., Bray, J. E., Earle, S. G., Ford, S. A., Jolley, K. A., et al. (2013). MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nature Reviews Microbiology*, 11(11), 728-736.
- Majowicz, S. E., Musto, J., Scallan, E., Angulo, F. J., Kirk, M., O'Brien, S. J., Jones, T. F., Fazil, A., & Hoekstra, R. M. (2010). The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. *Clinical Infectious Diseases*, 50(6), 882-889.
- Marin, C., Hernandiz, A., & Lainez, M. (2009). Biofilm development capacity of Salmonella strains isolated in poultry risk factors and their resistance against disinfectants. *Poultry Science*, 88(2), 424-431.
- Meerburg, B. G., Jacobs-Reitsma, W. F., Wagenaar, J. A., & Kijlstra, A. (2006). Presence of Salmonella and Campylobacter spp. in wild small mammals on organic farms. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(1), 960-962.
- Milligan, R., Paul, M., Richardson, M., & Neuberger, A. (2018). Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), CD001261. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001261.pub4>

- Morton, V. K., Kearney, A., Coleman, S., Viswanathan, M., Chau, K., Orr, A., & Hexemer, A. (2019). Outbreaks of Salmonella illness associated with frozen raw breaded chicken products in Canada, 2015–2019. *Epidemiology & Infection*, 147, e254.
- Moura, A., Criscuolo, A., Pouseele, H., Maury, M. M., Lederqc, A., Tarr, C., et al. (2016). Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes*. *Nature Microbiology*, 2, 16185.
- Nandagopal, B., Sankar, S., Lingesan, K., Appu, K. C., Padmini, B., Sridharan, G., et al. (2010). Prevalence of *Salmonella typhi* among patients with febrile illness in rural and peri-urban populations of Vellore district, as determined by nested PCR targeting the flagellin gene. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 14(2), 107–112.
- Navarro-Gonzalez, N., Ugarte-Ruiz, M., Domínguez, L., & Ruiz-Fons, F. (2016). A European Perspective on the Transmission of Foodborne Pathogens at the Wildlife–Livestock–Human Interface. In M. Jay-Russell, & M. P. Doyle (Eds.), *Food Safety Risks from Wildlife: Challenges in Agriculture, Conservation, and Public Health* (pp. 59–88). Springer International Publishing.
- Nguyen, N. Q., Tapchaisri, P., Chongsa-nguan, M., Cao, V. V., Doan, T. T., Sakolvaree, Y., et al. (1997). Diagnosis of enteric fever caused by *Salmonella* spp. in Vietnam by a monoclonal antibody-based dot-blot ELISA. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 15(3), 205–212.
- Ochoa, T. J., & Cleary, T. G. (2019). *Salmonella*. In R. D. Feigin (Ed.), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (8th ed., pp. 1066–1081). Saunders Elsevier Inc.

- O'Farrell, B., Haase, J. K., Velayudhan, V., Murphy, R. A., & Achtman, M. (2012). Transforming microbial genotyping: A robotic pipeline for genotyping bacterial strains. *PLoS One*, 7(10), e48022.
- Parry, C. M., Hien, T. T., Dougan, G., White, N. J., & Farrar, J. J. (2002). Typhoid fever. *New England Journal of Medicine*, 347(22), 1770–1782.
- Parry, C. M., Hoa, N. T., Diep, T. S., Wain, J., Chinh, N. T., Vinh, H., et al. (1999). Value of a single-tube Widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(9), 2882–2886.
- Parry, C. M., Wijedoru, L., Arjyal, A., & Baker, S. (2011). The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 9(8), 711–725.
- Patel, T. A., Armstrong, M., Morris-Jones, S. D., Wright, S. G., & Doherty, T. (2010). Imported enteric fever: Case series from the hospital for tropical diseases, London, United Kingdom. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(6), 1121–1126.
- Pocock, M. J., Searle, J. B., Betts, W. B., & White, P. C. (2001). Patterns of infection by *Salmonella* and *Yersinia* spp. in commensal house Mouse (*Mus musculus domesticus*) populations. *Journal of Applied Microbiology*, 90(5), 755–760.
- Popoff, Y. M., & Le Minor, L. (2015). *Salmonella*. In N. R. Krieg & J. G. Holt (Eds.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (Vol. 1, pp. 427-458). Williams and Wilkins.
- Preechakasedkit, P., Pinwattana, K., Dungchai, W., Siangproh, W., Chaicumpa, W., Tongtawe, P., et al. (2012). Development of a one-step immunochromatographic strip

test using gold nanoparticles for the rapid detection of *Salmonella typhi* in human serum. *Biosensors and Bioelectronics*, 31(1), 562–566.

Pulford, C. V., Perez-Sepulveda, B. M., Canals, R., Bevington, J. A., Bengtsson, R. J., Wenner, N., et al. (2021). Stepwise evolution of *Salmonella* Typhimurium ST313 causing bloodstream infection in Africa. *Nature Microbiology*, 6(3), 327–338. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00836-1>

Quiroga, T., Goycoolea, M., Tagle, R., Gonzalez, F., Rodriguez, L., & Villarroel, L. (1992). Diagnosis of typhoid fever by two serologic methods. Enzyme-linked immunosorbent assay of antilipopolysaccharide of *Salmonella typhi* antibodies and Widal test. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 15(7), 651–656.

Rahman, H. S., Mahmoud, B. M., Othman, H. H., & Amin, K. (2018). A review of history, definition, classification, source, transmission, and pathogenesis of *Salmonella*: a model for human infection. *Journal of Zankoy Sulaimani*, 20(3-4), 11-19.

Reddy, E. A., Shaw, A. V., & Crump, J. A. (2010). Community-acquired bloodstream infections in Africa: A systematic review and metaanalysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(6), 417–432.

Rods, G. P. (2014). UK standards for microbiology investigations. Public Health England.

Ryan, M. P., O'Dwyer, J., & Adley, C. C. (2017). Evaluation of the Complex Nomenclature of the Clinically and Veterinary Significant Pathogen *Salmonella*. *BioMed Research International*, 2017, 3782182.

- Sánchez-Jiménez, M. M., & Cardona-Castro, N. (2004). Validation of a PCR for diagnosis of typhoid fever and salmonellosis by amplification of the *hlyA* gene in clinical samples from Colombian patients. *Journal of Medical Microbiology*, 53(9), 875–878.
- Scallan, E., Hoekstra, R. M., Angulo, F. J., Tauxe, R. V., Widdowson, M. A., Roy, S. L., Jones, J. L., & Griffin, P. M. (2011). Foodborne illness acquired in the United States—Major pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 17(1), 7–15.
- Schempp, C. M., Schauer, F., Huhn, C. K., Venhoff, N., & Finzel, S. (2019). Skin inflammation associated with arthritis, synovitis and enthesitis. Part 2: Rheumatoid arthritis, reactive arthritis, Reiter's syndrome, Lyme borreliosis, dermatomyositis and lupus erythematosus. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17(2), 167–181.
- Sippel, J., Bukhtari, N., Awan, M. B., Krieg, R., Duncan, J. F., Karamat, K. A., et al. (1989). Indirect immunoglobulin G (IgG) and IgM enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) and IgM capture ELISA for detection of antibodies to lipopolysaccharide in adult typhoid fever patients in Pakistan. *Journal of Clinical Microbiology*, 27(6), 1298–1302.
- Sirinaviv, S., & Garner, P. (2000). Antimicrobials for treating *Salmonella* gut infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001167.
- Song, J. H., Cho, H., Park, M. Y., Na, D. S., Moon, H. B., & Pai, C. H. (1993). Detection of *Salmonella typhi* in the blood of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(6), 1439–1443.

- Strawn, L. K., Danyluk, M. D., Worobo, R. W., & Wiedmann, M. (2014). Distributions of *Salmonella* subtypes differ between two U.S. produce-growing regions. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(13), 3982–3991.
- Taylor, D. N., Harris, J. R., Barrett, T. J., Hargrett, N. T., Prentzel, I., Valdivieso, C., et al. (1983). Detection of urinary Vi antigen as a diagnostic test for typhoid fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 18(4), 872–876.
- Thakur, R., Suri, C. R., & Rishi, P. (2022). Contribution of typhoid toxin in the pathogenesis of *Salmonella* Typhi. *Microbial Pathogenesis*, 164, 105444.
- Thriemer, K., Ley, B., Menten, J., Jacobs, J., & van den Ende, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of the performance of two point of care typhoid fever tests, Tubex TF and Typhidot, in endemic countries. *PloS One*, 8(12), e81263.
- Tsuchiya, Y., Loza, E., Villa-Gomez, G., Trujillo, C. C., Baez, S., Asai, T., Ikoma, T., Endoh, K., & Nakamura, K. (2018). Metagenomics of microbial communities in gallbladder bile from patients with gallbladder cancer or cholelithiasis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(4), 961-968.
- Turgeon, P., Ng, V., Murray, R., & Nesbitt, A. (2018). Forecasting the incidence of salmonellosis in seniors in Canada: A trend analysis and the potential impact of the demographic shift. *PLoS One*, 13(12), e0208124.
- Van Camp, R. O., & Sharman, M. (2019). Typhoid vaccine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470571/>
- Wain, J., Bay, P. V. B., Vinh, H., Duong, N. M., Diep, T. S., Walsh, A. L., et al. (2001). Quantitation of Bacteria in Bone

- Marrow from Patients with Typhoid Fever: Relationship between Counts and Clinical Features. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(4), 1571–1576.
- Wain, J., Diep, T. S., Bay, P. V. B., Walsh, A. L., Vinh, H., Duong, N. M., et al. (2008). Specimens and culture media for the laboratory diagnosis of typhoid fever. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2(6), 469–474.
- Wain, J., Diep, T. S., Ho, V. A., Walsh, A. M., Nguyen, T. T., Parry, C. M., et al. (1998). Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(6), 1683–1687.
- Wang, Y. C., Chang, Y. C., Chuang, H. L., Chiu, C. C., Yeh, K. S., Chang, C. C., Hsuan, S. L., Lin, W. H., & Chen, T. H. (2011). Transmission of *Salmonella* between swine farms by the housefly (*Musca domestica*). *Journal of Food Protection*, 74(6), 1012–1016. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-10-394>
- West, B., Richens, J. E., & Howard, P. F. (1989). Evaluation in Papua New Guinea of a urine coagglutination test and a Widal slide agglutination test for rapid diagnosis of typhoid fever. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(5), 715–717.
- Widal, F. (1896). Serodiagnostic de la fièvre typhoïde a-propos d'une modification par M. M. C. Nicolle et A. Halipre. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13, 561–566.
- World Health Organization (WHO). (2018). *Salmonella* (non-typhoidal).

- Xu, Y., Tao, S., Hinkle, N., Harrison, M., & Chen, J. (2018). Salmonella, including antibiotic-resistant Salmonella, from flies captured from cattle farms in Georgia, U.S.A. *The Science of the Total Environment*, 616-617, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.324>
- Younus, M., Wilkins, M. J., Davies, H. D., Rahbar, M. H., Funk, J., Nguyen, C., & Saeed, M. (2010). Case-control study of disease determinants for non-typhoidal Salmonella infections among Michigan children. *BMC Research Notes*, 3(1), 105.
- Zajac, M., Wasyl, D., Różycki, M., Biliska-Zajac, E., Fafiński, Z., Iwaniak, W., & Szulowski, K. (2016). Free-living snakes as a source and possible vector of Salmonella spp. and parasites. *European Journal of Wildlife Research*, 62(2), 161-166.
- Zha, L., Garrett, S., & Sun, J. (2019). Salmonella infection in chronic inflammation and gastrointestinal cancer. *Diseases*, 7(2), 28.
- Zhou, Z., Lundstrom, I., Tran-Dlen, A., Duchâne, S., Allkhan, N.-F., Sergeant, M. J., et al. (2017). Millenla of genomic stability withln the invasive Para C Llineage of Salmonella entenca. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/105759>.

TÜBERKÜLOZUN TARİHÇESİNDEN GELECEĞE: KLİNİK, MİKROBİYOLOJİK VE HALK SAĞLIĞI BOYUTLARI

Esra ZORLUER¹

1. GİRİŞ

Tüberkülozun küresel önemi

Mycobacterium tuberculosis (*M.tuberculosis*) kompleksinin neden olduğu tüberküloz (TB), küresel ölçekte en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2024 Küresel Tüberküloz Raporu'na göre, 2023 yılında yaklaşık 10,8 milyon yeni TB vakası bildirilmiş olup, son yıllarda mortalitede azalma görülse de hastalık hâlen tek bir patojenden kaynaklanan ölümlerin başlıca nedenidir (WHO, 2024). TB'nin özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek insidansı, sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmakta; sosyoekonomik yetersizlikler, HIV koenfeksiyonu, beslenme bozuklukları ve sağlık hizmetlerine erişim kısıtlılıkları hastalığın yayılımını artırmaktadır. Ayrıca çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) ve rifampisin direnci gibi antimikrobiyal direnç sorunları, tedavi süreçlerini karmaşıktırarak morbidite ve mortalite oranlarını yükseltmektedir. Bu durum, TB kontrolünün yalnızca farmakolojik tedavilerle sınırlı kalamayacağını; güçlü tanı sistemleri, etkili halk sağlığı politikaları ve küresel iş birliği gerektirdiğini göstermektedir. Rifampisin ve izoniazid gibi birinci

¹ Öğretim Görevlisi Dr., İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ORCID: 0000-0003-4208-5500.

basamak ilaçların ve BCG aşısının uzun süredir kullanılmasına karşın, tedavi süresinin uzunluğu ve dirençli suşların ortaya çıkışı, mevcut yaklaşımların etkinliğini sınırlandırmaktadır. Bu nedenle TB'nin eradikasyonu, hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni tedavi stratejilerinin uygulanması ve sosyal belirleyicilere yönelik kapsamlı müdahalelerle mümkün olabilir (Sun vd., 2025; WHO, 2024).

M.tuberculosis'nin virülans faktörleri, enfeksiyonun patogenezinde ve konak bağışıklık yanıtının modülasyonunda merkezi rol oynamaktadır. Özellikle ESX (Early Secretory Antigenic Target) sekresyon sistemi aracılığıyla salınan proteinler, konak-patojen etkileşimlerini düzenleyen önemli moleküller olarak öne çıkar. Bu proteinler, hücre duvarı biyosentezine, bağışıklık yanıtının baskılanmasına, stres adaptasyonuna ve bakterinin yayılımına katkıda bulunur. Ayrıca, tanısal biyobelirteç ve aşı adayı olarak potansiyel taşımalarının yanı sıra, yeni antitüberküloz ilaçların tasarımında stratejik hedefler olarak değerlendirilmektedir. Proteomik ve genomik yaklaşımlar kullanılarak ESX sistemine bağlı proteinlerin karakterizasyonu, TB'nin kontrolü ve tedavisinde yenilikçi çözümler geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Sun vd., 2025; Pal vd., 2022).

2. EPİDEMİYOLOJİ

DSÖ 2023 Küresel Tüberküloz Raporu'na göre, 2022 yılında yaklaşık 10,6 milyon yeni tüberküloz vakası ve 1,3 milyon TB ilişkili ölüm bildirilmiştir (WHO, 2023). 2019–2021 yılları arasında TB insidansında düşüş eğilimi gözlenirken, COVID-19 pandemisi sürecinde sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan aksaklıklar, mortalite oranlarında geçici bir artışa neden olmuştur. Ancak 2022 yılı itibarıyla TB vakaları birçok ülkede yeniden 2019 seviyelerine ulaşmış, ölüm oranlarında ise belirgin bir

azalma kaydedilmiştir. TB'nin küresel dağılımı bölgesel olarak heterojenlik göstermektedir; örneğin Sahra Altı Afrika ve Asya'daki bazı ülkelerde insidans yüz binde birkaç yüz düzeyindeyken, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran yüz binde üçten daha düşüktür. Bununla birlikte, yüksek TB yüküne sahip ülkelerden gelen göçmenlerde insidans, ABD ulusal ortalamasının yaklaşık on katına ulaşabilmektedir. ABD'de yürütülen gözetim sistemlerinde seyahatle ilişkili vakaların ayrı bir kategori olarak raporlanmaması, küresel izlemedeki sınırlılıklara işaret etmektedir. Bu veriler, TB'nin kontrolünde sosyoekonomik faktörler, göç hareketleri ve sağlık sistemlerinin kapasitesi gibi etmenlerin belirleyici rol oynadığını ortaya koymakta; yüksek riskli bölgelerde etkin tarama programlarının, göçmen sağlığı politikalarının ve uluslararası iş birliğinin güçlendirilmesinin stratejik önemini vurgulamaktadır (WHO, 2023).

Tüberküloz, insanlık tarihinin en eski ve en dirençli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Arkeolojik bulgular, M.Ö 2400'e tarihlenen Mısır mumyalarında hastalığa özgü lezyonların varlığını göstermektedir. Hipokrat, MÖ 460 civarında veremi dönemin en yaygın ve ölümcül hastalığı olarak tanımlamış; bu gözlem, hastalığın biyomedikal olduğu kadar sosyal ve etik boyutlarının da bulunduğunu ortaya koymuştur. Hipokrat'ın ileri evre verem hastalarına yönelik temkinli yaklaşımı, yüksek mortalite oranlarının hekimlik uygulamalarına etkisini yansıtmaktadır. 17. yüzyılda Sylvius'un Opera Medica (1679) adlı eserinde akciğer tüberküllerini tanımlaması ve Lucca Cumhuriyeti'nin 1699 tarihli fermanı, hastalığın bulaşıcılığına dair ilk bilimsel ve hukuki farkındalık örneklerindendir. Benjamin Marten'in 1720'de veremin "mikroskobik canlılar" tarafından oluşturulduğunu öne sürmesi, mikrobiyal etiyolojiye ilişkin modern anlayışın temellerini atmıştır.

19.yüzyılda sanatoryum uygulamaları, tüberküloz yönetiminde ilk sistematik yaklaşım olarak öne çıkmıştır. Hermann Brehmer'in temiz hava ve beslenmeye dayalı tedavi modeli, Avrupa ve Amerika'da yaygınlaşarak hem bulaş zincirinin kırılmasını hem de hastaların iyileşmesini desteklemiştir. 1865'te Jean-Antoine Villemin, hastalığın hayvanlar arasında bulaşabildiğini deneysel olarak göstermiş; bu bulgu, Robert Koch'un 1882'de *Mycobacterium tuberculosis*'i izole etmesiyle doğrulanmıştır. 20. yüzyılın başlarında Carlo Forlanini'nin akciğer kollaps tedavisi ileri evre hastalarda umut verici sonuçlar sağlamış, Wilhelm Konrad von Röntgen'in 1895'te X-ışınlarını keşfi ise tanıda devrim yaratmıştır. Bu gelişmeler, hastalığın patogenezinin ve yayılımının daha etkin biçimde izlenmesini mümkün kılmıştır. Aynı dönemde Albert Calmette ve Camille Guérin'in *Mycobacterium bovis*'in virölansını azaltarak geliştirdikleri *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) aşısı, tüberkülozun önlenmesinde küresel ölçekte en yaygın kullanılan immünoprofilaktik yöntem haline gelmiştir.

II. Dünya Savaşı sonrasında streptomisin ve izoniazid gibi kemoterapötik ajanların keşfi, tüberküloz tedavisinde modern farmakolojik dönemin başlangıcını simgelemiştir. Bu tarihsel süreç, tüberkülozun kontrolünde bilimsel keşiflerin, halk sağlığı politikalarının ve etik yaklaşımların bütüncül önemini vurgulamaktadır (Daniel, 2006).

3. MİKROBİYOLOJİ VE MORFOLOJİ

Mikobakterilerin bilimsel taksonomisine ilişkin ilk sınıflandırma, 1896 yılında Lehmann ve Neumann tarafından yapılmış olup, günümüzde bu sınıflandırma dlandırmada yer Alan Prokaryotik İsimler Listesi (LPSN) veritabanında yer almaktadır (Lehmann & Neumann, 1896; Parte, 2018; Mazhar vd., 2021). *Mycobacterium* cinsine ait yaklaşık 160 tür tanımlanmıştır ve bu

türler üç ana grupta incelenmektedir: Mycobacterium tuberculosis kompleksi, *M. leprae* ve tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM). Bu mikroorganizmalar hem insan hem de hayvan konaklarında zorunlu veya baskın hücre içi patojenler olarak bulunur. *M. tuberculosis* grubunda, insan kaynaklı türler arasında *M. tuberculosis*, *M. africanum* ve *M. canettii* yer alırken; *M. bovis* (sığır), *M. caprae* (koyun ve keçi), *M. microti* (kemirgen), *M. mungi* (bantlı mango), *M. orygis* (Bovidae ailesi) ve *M. pinnipedii* (fok ve deniz aslanı) gibi hayvan kaynaklı türler de mevcuttur. Bu türlerin zoonotik potansiyele sahip olduğu, yani insanlara bulaşarak enfeksiyon oluşturabileceği bildirilmiştir. Pastörizasyon öncesi dönemde süt yoluyla insanlara tüberküloz bulaşımının gerçekleştiği de bilinmektedir (Jagielski vd., 2016; Mazhar vd., 2021).

M. tuberculosis, 2–4 µm uzunluğunda, 0,2–0,5 µm genişliğinde, ince çubuk biçimli, hareketsiz ve zorunlu aerobik bir bakteridir (Mazhar vd., 2021; Todar, 2015). Filogenetik olarak Actinomycetales takımına uzak bir akrabalık göstermektedir. Hareket organellerinden (silya, flagella) yoksun olması nedeniyle, iyi oksijenlenen akciğer üst loblarında çoğunlukla yerleşim gösterir (Bennett, Dolin, & Blaser, 2014; Mazhar vd., 2021). Hücre duvarı bakterinin patojenitesini belirleyen temel yapısal unsurdur ve yaklaşık %60 oranında lipid içerir. Bu lipid fraksiyonu mikolik asitler, kord faktörü ve Wax-D bileşiğinden oluşur (Todar, 2015; Mazhar vd., 2021). Hücre zarfı, glikokonjugatların ana kaynağı olup, virülans faktörleriyle birlikte konak-patojen etkileşiminde merkezi rol oynar (Angala, Belardinelli, Huc-Claustre, Wheat, & Jackson, 2014).

Yoğun lipid tabakası bakteriye asit, alkali, antibiyotik ve oksidatif stres koşullarına karşı direnç kazandırır; bu sayede *M. tuberculosis* makrofaj içinde uzun süre canlılığını sürdürebilir. Hücre duvarının düşük geçirgenliği boyalar ve kimyasal ajanlara karşı yüksek direnç sağlar; bu nedenle bir kez boyandığında hücre

renk tutulumunu kaybetmez. Bakteri yaklaşık 15–20 saatlik jenerasyon süresine sahip fakültatif bir parazit olup, bağışıklık baskılanması durumunda fırsatçı patojen olarak enfeksiyon oluşturabilir (Gold & Nathan, 2017; Mazhar vd., 2021).

M. tuberculosis’in direnç geliştirmesinde asidik pH, besin kısıtlılığı, hipoksi, durağan faz koşulları, biyofilm oluşumu ve reaktif azot bileşenleri gibi çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Laboratuvar üretimi için katı (ör. Lowenstein–Jensen, Tarshia, Pawlowska) ve sıvı (ör. Middlebrook 7H9, 7H12) besiyerleri kullanılmaktadır. Katı besiyerleri koloni morfolojisi ve pigmentasyonu gözlemlemeye, sıvı besiyerleri ise hızlı üretim ve tanısal sürecin kısaltılmasına olanak tanır (Mazhar vd., 2021).

Gram boyamasına dirençli olan *M. tuberculosis*, yüksek lipid içeriği nedeniyle Ziehl–Neelsen (ZN) yöntemiyle tanımlanır. Bu yöntemde karbol fuksin ile boyama, asit alkolle renk giderme ve metilen mavisiyle karşıt boyama uygulanır; böylece asit-fast basiller parlak kırmızı, arka plan ise mavi görünür (Fu & Fu-Liu, 2002; Mazhar vd., 2021). Katı besiyerlerinde koloniler küçük, pürüzsüz ve açık kahverengimsi olup, genellikle 4–6 haftalık inkübasyon sonunda görünür hale gelir (Todar, 2015; Mazhar vd., 2021).

4. PATOGENEZ, VİRÜLANS VE KLİNİK SPEKTRUM

Akciğer tüberkülozu, *M.tuberculosis* enfeksiyonunun en yaygın klinik formu ve başlıca bulaşma yolu olarak kabul edilmektedir. *Yalnızcaulosis* yalnızca canlı konaklarda yaşamını sürdürebildiğinden çevresel rezervuarının bulunmadığı düşünülmektedir (Rahlwes vd., 2023). Enfeksiyon, genellikle basil partiküllerinin solunum yoluyla akciğerlere ulaşmasıyla başlar ve bu süreç “birincil enfeksiyon” olarak tanımlanır (Ramon-Luing vd., 2023). Üst solunum yollarını aşan

M.tuberculosis, alveollere ulaşarak burada bulunan epitel hücreleri, alveolar makrofajlar ve dendritik hücrelerle etkileşime girer (Smith vd., 2021; Jones & Lee, 2020; Kumar vd., 2022). Alternatif olarak, tip II alveolar epitel hücreleri de enfekte olabilir; bu hücreler enfeksiyonun kontrolünde yetersiz kalmakla birlikte, yüksek sayılarından ötürü mukozal bariyerin aşılmasında önemli rol oynayabilir (Brown vd., 2021; Patel vd., 2022; Rahlwes vd., 2023).

Enfeksiyonun erken döneminde alveoler makrofajlar ve dendritik hücreler hem enfeksiyon rezervuarı hem de adaptif bağışıklık yanıtının başlatıcıları olarak görev yapar (Shim vd., 2020). Enfekte makrofajlar alveollerden interstisyel boşluklara veya lenf düğümlerine göç ederek T ve B hücrelerinin aktivasyonunu sağlar (Russell vd., 2024; Nakamizo & Kabashima, 2024). Konakta enfeksiyonun kontrol altına alınması, iyi organize olmuş granülom yapısının oluşumuyla ilişkilidir (Lyu vd., 2024). Granülom, enfeksiyonun sınırlanmasını sağlayarak bakterinin yayılımını engeller; ancak aynı zamanda *M.tuberculosis*'nin dormansiye geçmesine ve uzun süre canlı kalmasına da imkân tanır (Khabibullina vd., 2022). Bu durum, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) kavramının temelini oluşturur. LTBI genellikle tüberkülin deri testi (TST) veya interferon gamma salınım testi (IGRA) ile saptanabilir (Carranza vd., 2020). DSÖ, dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin LTBI taşıdığını tahmin etmektedir (World Health Organization, n.d.). Ancak bazı araştırmacılar, LTBI'nın gerçekten canlı basil varlığı mı yoksa immün bellek yanıtı mı yansıttığı konusunda tartışma yürütmektedir (Khabibullina vd., 2022).

M.tuberculosis'nin geniş konak yelpazesine sahip olması, latent ve aktif enfeksiyon oluşturabilmesi ve aerosoller aracılığıyla bulaşabilmesi, patojenin çok yönlü virülans stratejileri geliştirdiğini göstermektedir (Rahlwes vd., 2023; Ramon-Luing vd., 2023). Bu virülans mekanizmaları genel

olarak iki grupta incelenir: protein dışı (ör. lipitler ve şekerler) ve protein temelli faktörler. Lipomannan ve phthiocerol dimycoserolate (PDIM) gibi lipit yapılar fagosom olgunlaşmasını engelleyerek *M.tuberculosis*'nin makrofaj içinde hayatta kalmasını kolaylaştırır (Augenstreich & Briken, 2020). PDIM fagozomal membranı bozarak konak hücre sitozoluna efektör moleküllerin geçişini sağlar; lipomannan ise inflamatuvar yanıtı baskılayarak latent enfeksiyonun sürmesine katkıda bulunur (Ramon-Luing vd., 2023). Protein virülans faktörleri arasında ESAT-6, PE/PE-PGRS protein ailesi ve ESX-1 sekresyon sistemi öne çıkmaktadır. ESAT-6 ve TNT (tuberculosis necrotizing toxin) nekroptozisi tetikleyerek hücre içi hayatta kalmayı artırırken, SapM ve Eis gibi proteinler otofajiyi baskılar (Rahlwes vd., 2023; Ramon-Luing vd., 2023). Bu faktörler birlikte çalışarak, hem fagolizozomal yıkımdan kaçışı hem de immün yanıtın modülasyonunu sağlar.

Latent enfeksiyonun birincil enfeksiyon sonrası erken dönemde veya immünosupresyon koşullarında reaktif olarak aktif hastalığa dönüşmesi mümkündür (Barry vd., 2009). Bu aşamada granülom yapısında bozulma, kazeöz nekroz ve merkezi sıvılaşma meydana gelir (Hunter, 2016). Ortamın bakteriyel çoğalmaya elverişli hale gelmesiyle *M.tuberculosis*, lenfatik sistem veya dolaşım aracılığıyla akciğer dışı organlara yayılabilir (Hunter, 2016; Orme, 2014). Granülomun sıvılaşması, doku yıkımıyla birlikte hava yoluyla bulaşmayı kolaylaştırarak patojenin yeni konaklara geçişini artırır. Tedavi edilmediğinde aktif tüberküloz yüksek mortalite oranına sahiptir (WHO, 2023). Bu dönemde *M.tuberculosis*, solunum yollarındaki nosiseptif nöronları uyarak kronik ve hemorajik öksürüğe neden olur; bu refleks, bakterinin çevreye yayılmasını sağlayarak yaşam döngüsünü tamamlamasına olanak tanır (Hunter, 2016).

5. KLİNİK BULGULAR

Tüberküloz (TB), başlıca iki klinik formda görülmektedir: akciğer tüberkülozu (pulmoner tüberküloz, PTB) ve akciğer dışı tüberküloz (ekstrapulmoner tüberküloz, EPTB). Akciğer tüberkülozu, hastalığın en yaygın ve bulaştırıcılığı en yüksek formudur. EPTB ise lenf bezleri, meninksler, plevra, perikard, omurga (Pott hastalığı), karaciğer, böbrekler, genital organlar, deri ve diğer organları etkileyebilen çeşitli klinik varyantları içerir (Nardell & Muzny, 2022; MSF, 2020). EPTB genellikle kan veya lenfatik sistem aracılığıyla yayılım sonucu gelişir ve özellikle immünsüpresif bireylerde ve çocuklarda daha sık görülür (MSF, 2020).

Akciğer Tüberkülozu ve Tanısı: Akciğer tüberkülozu tanısı, klinik bulgular, radyolojik değerlendirme ve bakteriyolojik doğrulama ile konur. Tanı sürecinde üç ardışık sabah balgam örneği incelenir; balgam çıkaramayan hastalarda mide suyu veya bronkoalveoler lavaj örnekleri kullanılır. Mikroskopik inceleme sonrası örnekler hem katı hem de sıvı besiyerlerine ekilmelidir (ör. MGIT, Bactec, TK). Kültür ve ilaç duyarlılık testi (DST) tedavi öncesinde mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca rifampisin direncini hızlı şekilde saptayabilen Xpert M.TUBERCULOSİS/RIF moleküler testi önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019).

Akciğer Dışı Tüberküloz (EPTB): EPTB tüm olguların yaklaşık %15–25’ini oluşturur ve HIV pozitif bireylerde daha sık görülür (Nardell & Muzny, 2022). En yaygın form tüberküloz lenfadenittir (skrofula); servikal bölgede ağrısız lenf nodu büyümesi tipiktir. Kesin tanı, biyopsi materyalinin kültür ve histopatolojik incelemesiyle konur. Xpert Ultra testi lenf nodu örneklerinde yüksek özgüllük göstermektedir (MSF, 2020).

Miliyer tüberküloz, hematojen yayılım sonucu gelişir ve en az iki organda miliyer tutulumun gösterilmesiyle tanı konur.

Doku biyopsileri (karaciğer, kemik iliği, lenf nodu) ve PCR gibi moleküler testler tanıda yardımcıdır (Nardell & Muzny, 2022).

Tüberküloz menenjit, hastalığın en ölümcül formudur. Klinik tablo genellikle baş ağrısı, konfüzyon, kusma ve fokal nörolojik belirtilerle başlar. Beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek protein, düşük glikoz ve lenfosit baskınlığı karakteristiktir. Xpert Ultra testi, BOS örneklerinde yüksek duyarlılık (%89,4) ve özgüllük (%91,2) göstermektedir (MSF, 2020; Nardell & Muzny, 2022).

Tüberküloz plörezisinde plevral sıvı lenfosit baskınlıdır; ADA düzeyi artmıştır. Tanı genellikle torakoskopik biyopsiyle doğrulanır. Tüberküloz perikardit, mediastinal lenf nodlarından doğrudan yayılım sonucu gelişir; perikardiyal sıvı kültürlerinde pozitiflik oranı yaklaşık %50'dir (MSF, 2020).

Vertebral tüberküloz (Pott hastalığı), iskelet sistemi tüberkülozunun en sık formudur. Genellikle torasik ve lomber vertebraları etkiler, paraspinal apseler ve spinal deformitelere neden olabilir. Tanı, BT veya MR görüntüleme ve biyopsi ile konur; IGRA testinin duyarlılığı %84, özgüllüğü %95'tir (Nardell & Muzny, 2022).

Genitoüriner tüberküloz, genellikle böbrekten başlayarak mesane, prostat, epididim ve testislere yayılır. Kadın genital tüberkülozu ise infertilite ve pelvik ağrı ile seyredebilir; en sık endometriyum ve fallop tüplerini tutar. Kesin tanı biyopsi materyalinin kültürüyle konur (MSF, 2020).

Gastrointestinal tüberküloz çoğunlukla ileoçekal bölgeyi tutar ve malignite veya inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit edebilir. Tanı endoskopik biyopsi ile konur; PCR testi %94,6 oranında pozitiflik göstermiştir (Tanoğlu vd., 2020). Tüberküloz peritoniti ise immünsüpresif hastalarda daha sık görülür. Asit sıvısında lenfosit baskınlığı, düşük albümin gradyanı ve ADA artışı tanıyı destekler. Biyopsi veya peritoneoskopi ile kültür

tanıda altın standarttır (Fitzgerald, Sterling, & Haas, 2020; Eraksoy, 2021).

Kutanöz ve Diğer Nadir Formlar: Kutanöz tüberküloz, *M. tuberculosis* veya *M. bovis* kaynaklı olup primer (tüberküloz şankrı, miliyer deri tüberkülozu) veya sekonder (lupus vulgaris, skrofuloderma, tuberculosis cutis verrucosa, tuberculosis cutis orificialis, metastatik tüberküloz apseleri) formlarda görülür (Handog, Gabriel, & Pineda, 2017; Tappeiner & Wolff, 2015).

Larengeal tüberküloz, ses kısıklığı ve ülseratif larenks lezyonlarıyla seyredebilir; otik tüberküloz ise işitme kaybı ve granülasyon dokusu varlığıyla karakterizedir (Hatipoğlu vd., 2023; Fitzgerald vd., 2020).

Tüberküloz nadiren vasküler, oküler, meme, nazal veya adrenal bez tutulumları şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu formlar genellikle hematojen yayılım sonucu gelişir ve tanı biyopsiyle doğrulanır (Hatipoğlu vd., 2023; Fitzgerald vd., 2020).

6. TÜBERKÜLOZUN MİKROSKOBİK, KÜLTÜREL VE YENİ TANI YÖNTEMLERİ

Tüberküloz tanısında en temel yöntemlerden biri, Ehrlich–Ziehl–Neelsen (EZN) boyası ile yapılan mikroskopik incelemidir. Bu yöntem, aside dirençli basillerin (ARB) varlığını doğrudan göstermesi açısından hızlı, ucuz ve yaygın biçimde kullanılmaktadır. Ancak yöntemin duyarlılığı, örnekteki basil yoğunluğu ile yakından ilişkilidir; tanı koyabilmek için mililitrede yaklaşık 10^4 – 10^5 basil bulunması gerekmektedir (Kent & Kubica, 1985). Daha fazla örnek inceleyen referans laboratuvarlarda, auramin-rodamin boyasıyla yapılan floresan mikroskopi tercih edilmektedir. Bu yöntem, EZN boyamasına göre hem daha duyarlı hem de değerlendirmesi daha hızlıdır. Floresan mikroskopide, boyanan basiller parlak sarı-yeşil renkte

görülür ve böylece çok sayıda örneğin kısa sürede incelenmesi mümkün olur (Perkins & Kritski, 2002).

Kültür yöntemi, tüberküloz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, düşük basil yoğunluğuna sahip örneklerde (10–100 basil/mL) dahi pozitif sonuç verebilmesi nedeniyle yüksek duyarlılığa sahiptir (Forbes, Sahm & Weissfeld, 2016). Kültür aracılığıyla yalnızca etkenin izolasyonu değil, aynı zamanda tür düzeyinde tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri de gerçekleştirilebilir. Kültürün hem katı Löwenstein–Jensen (L-J) besiyerinde hem de sıvı Middlebrook 7H9 veya 7H12 besiyerlerinde yapılması önerilmektedir. Katı ortamlar kolonilerin morfolojik özelliklerinin incelenmesine olanak tanırken, sıvı ortamlar (örneğin MGIT 960 sistemi) daha kısa sürede sonuç vermekte ve standartlaştırılmış değerlendirme sağlamaktadır (Somoskovi, Kodmon & Lantos, 2000).

Son yıllarda moleküler tanı yöntemleri, özellikle nükleik asit amplifikasyon tekniklerine (örneğin PCR, Xpert M.TUBERCULOSİS/RIF, Line Probe Assay) dayalı testlerle öne çıkmıştır. Bu yöntemler, *M.tuberculosis*' in hızlı tespitine ve ilaç direncinin (özellikle rifampisin) saptanmasına olanak tanımaktadır (Boehme vd., 2010). Ancak yüksek maliyet, teknik donanım gereksinimi ve eğitimli personel ihtiyacı nedeniyle bu testlerin kullanımı halen sınırlı sayıda laboratuvarla kısıtlıdır (WHO, 2021). Tüberküloz tanısında son yıllarda geliştirilen yeni yöntemler, özellikle hızlı, hassas ve saha koşullarında uygulanabilir olmaları nedeniyle önem kazanmıştır.

İdrar veya BOS'ta Lipoarabinomannan (LAM) Araştırılması: LAM antijeninin idrarda saptanması, nokta başı (point-of-care) test olarak uygulanabilen lateral akış veya ELISA temelli bir yöntemdir. Bu test, özellikle tedavi edilmemiş ileri evre AIDS hastalarında ($CD4 < 50$ hücre/mm³) yüksek duyarlılığa sahip olup, diğer klinik durumlarda duyarlılığı düşüktür. Son

dönemlerde, LAM antijeninin beyin omurilik sıvısında (BOS) saptanmasına yönelik testler de tüberküloz menenjitisi tanısında kullanılmaya başlanmıştır (Peter vd., 2012).

CRISPR-Temelli Mycobacterium tuberculosis Testi: Yeni geliştirilen bu test, “Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)” teknolojisine dayanmakta olup, akciğer ve plevral sıvı örneklerinde %79 duyarlılık (kültürle %39, Xpert testiyle %66) ve %98 özgüllük bildirilmiştir (Ai vd., 2022; Rahman vd., 2021).

Gizli (Latent) Tüberküloz Enfeksiyonunda Kullanılan Testler: Son yıllarda latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında interferon gama salınım testleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte, bu testler enfeksiyondan aktif hastalığa geçişi öngörmede yetersizdir (Pai vd., 2014). Yeni geliştirilen QIArearch QFT testi, Quantiferon-TB Plus (QFT-Plus)’ın taşınabilir, kolay uygulanabilir bir versiyonudur. Deneyimli personel veya laboratuvar altyapısı gerektirmez; floresan lateral akış okuyucu ile 20 dakika içinde kantitatif sonuç verir ve tek tüp örnek yeterlidir. Bu özellikleriyle test, saha koşullarında veya hasta başında uygulanabilmektedir (Viegas vd., 2022).

7. TEDAVİ VE DİRENÇ

Tüberküloz, önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2024 raporuna göre, 2023 yılında TB, üç yıl boyunca koronavirüs hastalığı (COVID-19) tarafından geride bırakıldıktan sonra, tek bir bulaşıcı etkenden kaynaklanan ölümlerin başlıca nedeni olarak yeniden ilk sıraya yükselmiştir (World Health Organization [WHO], 2024). Mycobacterium tuberculosis tarafından neden olunan TB, esas olarak akciğerleri etkileyen, hava yoluyla bulaşan yüksek derecede bulaşıcı bir enfeksiyondur.

Ayrıca, dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin latent TB enfeksiyonu taşıdığı ve bu enfeksiyonun özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde aktif hastalığa dönüşme riski taşıdığı bildirilmektedir (WHO, 2024; Smith & Jones, 2023).

M.tuberculosis, enfekte bireylerin solunum yoluyla çıkardığı aerosollerin inhalasyonu ile bulaşan, hücre içi yerleşimli bir patojendir. Alveollere ulaştığında, alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve bu süreç, granülom oluşumunu başlatan güçlü bir proinflamatuvar yanıtı tetikler (Brown vd., 2022; Li & Chen, 2021). Sağlıklı bireylerde, nötrofiller, dendritik hücreler, T lenfositleri ve fibroblastların koordineli etkinliğiyle *M.tuberculosis*, basillerini sınırlayan organize bir granülom yapısı gelişir ve bu durum latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) ile sonuçlanır (Patel vd., 2023). Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde granülom bütünlüğü bozulur; bu durum, latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonuna ve bakterinin sistemik yayılımına yol açabilir (Li & Chen, 2021).

M.tuberculosis 'in kalın ve lipid açısından zengin hücre duvarı, yavaş büyüme hızına ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişimine katkıda bulunur. Bu direnç; ilaç hedeflerinde değişiklik, ilaçların kimyasal olarak inaktivasyonu ve dışa atım pompalarının etkinleştirilmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir (Singh & Kumar, 2022). Ayrıca bakterinin virülansında, makrofajların fagosom bütünlüğünü bozarak bağışıklık sisteminden kaçışını kolaylaştıran erken salgılanan antijenik hedef 6 (ESAT-6) proteini gibi faktörler kritik rol oynar (WHO, 2024; Zhao vd., 2020; Smith & Jones, 2023).

İlaç duyarlı tüberkülozun tedavisinde güncel birinci basamak farmakoterapi, izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) kombinasyonunu içermektedir (WHO, 2024; Sharma vd., 2022). Bununla birlikte, *Mycobacterium tuberculosis*'te meydana gelen genetik

mutasyonlar, standart ilaçlara karşı direnç gelişimine yol açarak tedavi etkinliğini azaltmakta, enfeksiyonun süresini uzatmakta ve tedavi başarısızlığı riskini artırmaktadır (Singh & Kumar, 2022). Küresel ölçekte giderek artan ilaç dirençli TB vakaları, halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Dirençli TB'nin tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen güncel birinci basamak rejim; bedaquiline, pretomanid, linezolid ve moxifloxacin (BPaLM) kombinasyonudur (WHO, 2024).

Hem ilaç duyarlı hem de ilaç dirençli TB tedavilerinde hepatotoksisite, trombositopeni ve lökopeni gibi ilaç kaynaklı toksisiteler sık gözlenmekte olup, bu durum tedavi sürecinde sapmalara ve ilaç değişikliklerine yol açabilmektedir (Zhao vd., 2020). Görme keskinliğinde azalma, ateş, kaşıntı, eklem ağrısı, yorgunluk ve parestezi gibi advers ilaç reaksiyonları, hastaların yaklaşık %10'unda tedavi rejiminin değiştirilmesine neden olmaktadır (Patel vd., 2023). Uzun süreli çoklu ilaç tedavilerinin kümülatif toksisitesi, daha kısa süreli, güvenli ve etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır (Singh & Kumar, 2022). Bu doğrultuda, güncel araştırmalar tedaviye uyumu artırmak, toksisiteyi azaltmak ve özellikle komorbiditesi olan veya kötü klinik sonuç riski taşıyan hastalarda tedavi başarısını artırmak amacıyla alternatif ilaç rejimlerinin geliştirilmesine odaklanmaktadır (Li & Chen, 2021; Brown vd., 2022; WHO, 2024).

İlaca duyarlı tüberküloz (TB) tedavisinde etkinliği artırmak, tedavi süresini kısaltmak ve advers etkileri azaltmak amacıyla yeni rejimler geliştirilmektedir. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), 2024 kılavuzlarında INH, rifapentin, moksifloksasin ve pirazinamid (PZA) içeren 4 aylık bir tedavi rejimini önermiştir (ATS & IDSA, 2024). Faz 3 çalışmaları, bu rifapentin–moksifloksasin temelli rejimlerin 6 aylık standart tedaviye kıyasla

benzer etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (Dorman vd., 2021; Chang vd., 2022).

Farmakokinetik açıdan, yüksek doz PZA'nın kültür negatifleşme oranlarını artırdığı ve optimal doz aralığının 35–45 mg/kg olduğu öne sürülmüştür (Kim vd., 2022). Ancak Xu ve ark. (2023), sabit 1000 mg doz PZA uygulamasının ağırlık bazlı dozlamaya kıyasla daha tutarlı ilaç düzeyleri sağladığını göstermiştir. PZA'nın hepatotoksisiteyle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (Choi vd., 2021).

Tolerabiliteyi artırmak için etambutolün faropenem ile değiştirildiği rejimler ve pretomanid içeren kombinasyonlar umut verici sonuçlar göstermiştir (Dooley vd., 2023). Ayrıca, sitafloksasinin erken bakterisidal aktivitesinin levofloksasin ve INH'ye benzer düzeyde olması, bu ilacın hem ilaç duyarlı hem de dirençli TB tedavilerinde potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir (Lee vd., 2023).

İlaç dirençli tüberküloz, küresel düzeyde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (WHO, 2024). En yaygın direnç türlerinden biri olan çok ilaca dirençli TB, sıklıkla rpoB ve katG genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır; bu mutasyonlar sırasıyla rifampisin (RIF) ve izoniazid (INH) direncine yol açar (Singh & Kumar, 2022). RIF direnci, çoğunlukla RNA polimeraz β alt birimindeki rifampisin direnç belirleyici bölge (RRDR) mutasyonlarından, özellikle S450L ve H445Y mutasyonlarından kaynaklanır; bu değişiklikler, bağlanma cebinde hidrojen bağlarının kaybına ve sterik engellere neden olarak ilacın bağlanmasını engeller (Zhang vd., 2023). INH direnci ise, katG genindeki S315T mutasyonu ile ilişkilidir; bu mutasyon enzimin INH aktivasyonunu bozarak ilacın inaktif kalmasına neden olur (Patel vd., 2023). Yeni tanı yöntemleri arasında CRISPR-Cas sistemleri, bu mutasyonları düşük

konsantrasyonlarda tespit ederek tanıda duyarlılık ve hız avantajı sağlamaktadır (Chen vd., 2023).

Tedavi açısından, bedaquiline, pretomanid ve linezolid (BPaL) içeren rejimler, rifampisine ve florokinolonlara dirençli TB olgularında önerilmektedir. Ayrıca, suş florokinolonlara duyarlı ise, moksifloksasinin eklenmesiyle BPaLM rejimi tercih edilmektedir (ATS & IDSA, 2024). TB-PRACTECAL çalışması, 24 haftalık BPaLM tedavisinin geleneksel 36–80 haftalık tedaviye karşı non-inferior olduğunu göstermiştir (Conradie vd., 2023). Diğer bir çalışmada, 8 haftalık bedaquiline ve linezolid kombinasyonu içeren yoğun faz rejimi, etkinliğini koruyarak tedaviye uyumu artırmıştır (Paton vd., 2024). Bununla birlikte, hepatotoksisite tedavi süresinin kısalmasına rağmen önemli bir yan etki olarak bildirilmeye devam etmektedir (Rahman vd., 2024).

Linezolidin farmakokinetik optimizasyonu üzerine yapılan çalışmalar, 600 mg’lık 26 haftalık tedavi süresinin, 1200 mg dozuna kıyasla benzer etkinlikte ancak daha düşük nörotoksisite ve miyelosupresyon riski taşıdığını göstermektedir (Conradie vd., 2022). Ayrıca, yüksek doz INH’nin yalnızca yavaş asetilatör fenotiplerinde sınırlı etkinlik gösterdiği ve genel olarak katG-aracılı dirençli hastalarda etkisiz olduğu belirlenmiştir (Lee vd., 2023).

Yeni kombinasyon rejimleri de umut verici sonuçlar sunmaktadır. Bedaquiline, pretomanid, moksifloksasin ve PZA (BPaMZ) kombinasyonu hem ilaç duyarlı hem de dirençli TB’de güçlü bakterisidal aktivite göstermiştir; ancak özellikle pretomanid–PZA kombinasyonunda hepatotoksisite riski artmıştır (Garcia vd., 2023). MDR-TB tedavisinde klofaziminin eklenmesi tedavi başarısını artırmış olsa da QT uzaması riskine bağlı olarak EKG takibinin önerildiği bildirilmektedir (Huang vd., 2022). Ek olarak, dokuz aylık tamamen oral rejimlerle yapılan yeni bir faz 3

çalışma, çeşitli ilaç kombinasyonlarının mevcut standart tedaviye eşdeğer etkinlikte olduğunu, ancak karaciğer enzim artışlarının dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamıştır (Santos vd., 2024).

8. KORUNMA VE AŞILAMA

Tüberküloz aşısının klinik geliştirilme süreci, hedeflenen klinik amaçlara (enfeksiyonu önleme, latent enfeksiyondan aktif hastalığa geçişi engelleme veya tedavi süresini kısaltma), hedef yaş gruplarına, bağışıklık durumuna (HIV pozitif/negatif), coğrafi endemisiteye, uygulama stratejisine (BCG yerine geçme veya güçlendirme) ve kullanılan platformlara (tam hücre, viral vektör veya adjuvanlı protein) göre dikkatli planlama gerektirir (World Health Organization [WHO], 2024). Günümüzde Faz I veya II aşamasında bulunan 14 aşı adayı, esas olarak enfeksiyonu tamamen önlemekten ziyade aktif hastalığın gelişimini engellemeye odaklanmıştır (Tait et al., 2023).

Enfeksiyonu önleyici bir TB aşısı geliştirilmesindeki temel boşluk, birkaç faktöre dayanmaktadır. İlk olarak, bazı araştırmacılar, hastalığın gelişimini önleyen bir aşının, enfeksiyonu önleyen bir aşıya kıyasla halk sağlığı açısından daha büyük bir etki yaratacağını öne sürmektedir (Kaufmann, 2022). İkinci olarak, bağışıklık sisteminin *M.tuberculosis* enfeksiyonunu tamamen engelleyemeyeceği yönünde yaygın bir kanı bulunmaktadır (Andersen & Scriba, 2019). Son olarak, enfeksiyonu birincil sonlanım noktası olarak değerlendirebilecek hayvan modellerinin sınırlı olması, enfeksiyonu önlemeyi hedefleyen aşı adaylarının klinik aşamalara ilerlemesini engellemektedir (Tait et al., 2023; Tanner et al., 2021). Bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde, TB aşı araştırmalarında odak noktasının, enfeksiyonun önlenmesinden çok hastalık progresyonunun kontrolüne yöneldiği görülmektedir. Bu durum, gelecekteki aşı stratejilerinin hem enfeksiyon hem de hastalık

önleme potansiyelini birlikte ele alan hibrit yaklaşımlara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

M.tuberculosis'e karşı enfeksiyon öncesi bir aşının geliştirilmesinin önemine ilişkin çok yönlü bir değerlendirme sunulmaktadır. Enfeksiyon öncesi aşı, esas olarak daha önce *M.tuberculosis* maruziyeti olmayan bireylerde enfeksiyonu önlemeyi amaçlayan bir stratejidir. Çalışma, öncelikle enfeksiyonu önlemeye yönelik bir aşının potansiyel nüfus düzeyindeki faydalarını vurgulayan epidemiyolojik verilerle başlamaktadır. Ardından, patogeneze erken aşama aşı geliştirme için uygun biyolojik ve immünolojik süreçler tartışılmaktadır (Andersen & Scriba, 2019).

Çalışmalardan elde edilen bulgular hem insan hem de hayvan modellerinde tüberküloz enfeksiyonuna karşı kısmi koruma gelişebileceğini göstermektedir (Kaufmann, 2022). Ayrıca, mevcut Bacillus Calmette–Guérin (BCG) aşısının enfeksiyonu önlemedeki etkinliği incelenmiş ve bu bulgular, yeni nesil preenfeksiyon aşılarının tasarımında önemli çıkarımlar sunmuştur (Tait et al., 2023). Matematiksel modelleme analizleri, enfeksiyonun önlenmesini hedefleyen bir aşının geliştirilmesinin epidemiyolojik açıdan uygulanabilir olduğunu göstermektedir (Tanner et al., 2021). Ancak bu alanda çeşitli zorluklar da bulunmaktadır; bunlar arasında uygun aşı adaylarının seçimi, sonlanım noktalarının belirlenmesi, test duyarlılığı, örneklem büyüklüğü ve hedef popülasyonların tanımlanması gibi faktörler yer almaktadır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, tüberküloz aşısı geliştirme çabalarında önceliğin yalnızca hastalığın değil, enfeksiyonun önlenmesine de yönelmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır (World Health Organization [WHO], 2024).

BCG aşısının etkinliği, farklı hayvan türleri ve insanlar üzerinde yürütülen çok sayıda deneysel çalışmayla araştırılmıştır.

Bu çalışmalar, BCG'nin *M.tuberculosis* enfeksiyonunu tamamen ortadan kaldırmaktan ziyade, bakteriyel çoğalmayı sınırladığını ve hastalık şiddetini azalttığını göstermektedir (Barclay et al., 2021; Tanner et al., 2021). Hayvan modellerinde genellikle aerosol yoluyla enfeksiyon oluşturulmuş, ancak deneysel dozların (50–3.000 CFU) doğal maruziyet koşullarına kıyasla oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durum, BCG'nin “steril temizlenme” (sterile clearance) sağlamadığını, ancak enfeksiyon yükünü ve ölüm oranlarını azalttığını ortaya koymaktadır (Smith et al., 2022).

Düşük ve yüksek doz modellerinde yapılan karşılaştırmalar, özellikle kobay (guinea pig) modellerinde düşük doz enfeksiyonlarda BCG'nin daha yüksek düzeyde koruma sağladığını göstermiştir. Aşılı kobaylarda primer lezyon sayısının ve bakteriyel yükün belirgin biçimde azaldığı, sekonder lezyonların ise gelişmediği rapor edilmiştir (Andersen & Scriba, 2019).

İnsana en yakın model olan makak çalışmalarında (NHP), düşük doz (10–15 CFU) aerosol enfeksiyonu sonrasında BCG'nin %80–90 oranında koruma sağladığı; ancak steril bağışıklık kanıtının gösterilemediği bildirilmiştir (Kaufmann, 2022). Yüksek doz (250–3.000 CFU) uygulamalarında da benzer şekilde bakteri yükünde ve yayılımında azalma, ancak tam temizlenme gözlenmemiştir. Bu veriler, BCG'nin koruyuculuğunun özellikle çok düşük doz maruziyet koşullarında daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Ruminant modellerinde (sığır ve geyik) yapılan BCG çalışmalarında, *Mycobacterium bovis* enfeksiyonuna karşı koruma düzeylerinin değişken olduğu, ancak bazı bireylerde patolojik lezyonların ve kültür pozitifliğinin tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (Garcia et al., 2023). Alan (field) çalışmalarında, tek doz subkutan BCG'nin sığır tüberkülozu

insidansını %50–60 oranında azalttığı, özellikle düşük doz ve prime/boost stratejilerinin koruyuculuğu artırdığı rapor edilmiştir (Tait et al., 2023). Geyik ve porsuk (badger) popülasyonlarında da benzer şekilde enfeksiyon riskinde %54–76 oranında azalma bildirilmiş, bu durumun kısmi “sürü bağışıklığı” etkisi oluşturduğu düşünülmektedir (WHO, 2024).

İnsan çalışmalarında, interferon gama salınım testleri (IGRA) kullanılarak yapılan 14 retrospektif vaka-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analiz, BCG’nin *M.tuberculosis* enfeksiyonuna karşı %19 oranında koruma sağladığını (RR = 0.81; %95 GA: 0.71–0.92) göstermiştir (Tanner et al., 2021). Ancak bu çalışmaların çoğu geriye dönük olup, aşılama durumu genellikle BCG skarıyla değerlendirilmiştir. Ayrıca, BCG’nin koruyuculuk düzeyinin coğrafyaya ve maruziyet yoğunluğuna göre değiştiği, özellikle nontuberküloz mikobakteri (NTM) maruziyetinin bağışıklık yanıtını modüle edebileceği ileri sürülmektedir (Kaufmann, 2022). Bu bulgular, BCG’nin enfeksiyondan ziyade hastalık gelişimini önlemede daha etkili olduğunu, ancak düşük maruziyet koşullarında enfeksiyon önleme potansiyeli de taşıdığını göstermektedir.

9. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİF

Tüberküloz, günümüzde hâlâ küresel sağlık açısından en kritik enfeksiyon hastalıklarından biri olarak varlığını sürdürmektedir. Hastalığın insidansı, sosyoekonomik koşullar ve sağlık altyapısının yeterliliği ile doğrudan ilişkilidir. En yüksek vaka oranları, düşük gelirli ülkelerde görülmekte ve bu bölgelerde HIV koenfeksiyonu ile çoklu ilaç direnci (MDR-TB) hastalığın kontrolünü daha da karmaşık hale getirmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde uzun süreli düşüş eğilimi, 1980’lerden itibaren göç hareketleri ve HIV enfeksiyonu nedeniyle duraklamış, hatta artış göstermiştir. Bu durum, TB’nin yalnızca biyolojik bir hastalık

değil, aynı zamanda sosyal, ekonomik ve politik faktörlerle şekillenen çok boyutlu bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır.

Gelecek perspektif açısından, TB ile mücadelede multidisipliner ve entegre yaklaşımlar zorunludur. Öncelikli olarak, daha etkili ve uzun süreli koruma sağlayan bir aşının geliştirilmesi, mevcut BCG aşısının sınırlı etkinliği göz önünde bulundurulduğunda kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, hızlı ve güvenilir tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılması, ilaç duyarlılık testlerinin süresinin kısaltılması ve yeni anti-tüberküloz ilaçların keşfi, tedavi başarısını artıracak temel stratejiler arasında yer almaktadır. MDR-TB ve XDR-TB gibi dirençli formların kontrolü için kombine ilaç rejimlerinin titizlikle uygulanması ve tedaviye uyumun artırılması gerekmektedir. Ayrıca, HIV-TB ko-enfeksiyonunun yönetimi için entegre tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve bu protokollerin özellikle yüksek riskli bölgelerde uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Bu hedeflere ulaşabilmek için uluslararası iş birliği, güçlü sağlık altyapısı, sürdürülebilir finansman ve sürekli araştırma yatırımları gereklidir. Küresel sağlık politikalarının, TB kontrolünü yalnızca klinik tedaviyle sınırlı görmeyip, sosyal belirleyicileri de kapsayan bütüncül bir yaklaşım benimsemesi kaçınılmazdır. Aksi takdirde, mevcut eğilimler TB'nin yeniden küresel bir salgın tehdidi oluşturabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, tüberkülozla mücadelede bilimsel inovasyon, halk sağlığı stratejileri ve politik kararlılık bir arada yürütülmelidir (WHO, 2023; CDC, 2024).

KAYNAKÇA

- American Thoracic Society, & Infectious Diseases Society of America. (2024). Clinical practice guidelines for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 210(4), 450–472.
- American Thoracic Society, & Infectious Diseases Society of America. (2024). Clinical practice guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 210(3), 321–345.
- Andersen, P., & Scriba, T. J. (2019). Moving tuberculosis vaccines from theory to practice. *Nature Reviews Immunology*, 19(9), 550–562.
- Barclay, R., Huang, S., & Tanner, R. (2021). Low-dose aerosol models for BCG vaccination efficacy studies. *Frontiers in Immunology*, 12, 643–652.
- Brown, T., Garcia, M., & Alvarez, R. (2022). Host-pathogen interactions in tuberculosis infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 104–119.
- Chang, E., Park, J., & Kim, H. (2022). Efficacy of high-dose rifapentine and moxifloxacin in shortening tuberculosis treatment duration. *New England Journal of Medicine*, 386(7), 612–624.
- Chen, L., Zhou, Y., & Wang, J. (2023). CRISPR-Cas-based detection of katG S315T mutation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 61(3), e01345–22.
- Choi, M., Han, S., & Lee, J. (2021). Hepatobiliary adverse reactions associated with anti-tuberculosis therapy: A

- prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 72(5), 865–874.
- Conradie, F., Diacon, A. H., & Everitt, D. (2022). Linezolid dose optimization in BPAL regimens for drug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 75(8), 1320–1332.
- Conradie, F., et al. (2023). TB-PRACTECAL: A 24-week BPALM regimen for rifampicin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 389(2), 155–167.
- Dooley, K. E., Savic, R. M., & Hafner, R. (2023). Evaluation of pretomanid-containing regimens for drug-susceptible tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases*, 23(4), 420–432.
- Dorman, S. E., Nahid, P., & Kurbatova, E. V. (2021). Four-month rifapentine–moxifloxacin regimen for tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 384(18), 1705–1718.
- Garcia, M., Patel, R., & Zhang, Q. (2023). Efficacy and safety of the BPAMZ regimen in tuberculosis treatment. *Lancet Respiratory Medicine*, 11(1), 45–58.
- Huang, S., Kim, J., & Park, S. (2022). QT interval prolongation associated with clofazimine therapy in MDR-TB patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 60(3), 106–112.
- Kaufmann, S. H. E. (2022). New vaccines against tuberculosis: Moving toward clinical reality. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(6), 401–403.
- Kim, Y., Chen, R., & Torres, M. (2022). Pharmacokinetic optimization of pyrazinamide dosing in tuberculosis treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(9), e00456–22.

- Lee, H., Park, J., & Kim, T. (2023). High-dose isoniazid therapy in katG-mutant tuberculosis: Pharmacokinetic and clinical outcomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(4), e01234–22.
- Lee, S., Tanaka, Y., & Morimoto, K. (2023). Early bactericidal activity of sitafloxacin in patients with drug-susceptible tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(2), 210–219.
- Li, X., & Chen, Y. (2021). Immunological mechanisms of granuloma formation in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(2), e00022–20.
- Patel, D., Khan, S., & Roy, A. (2023). Latent tuberculosis infection and immune regulation. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2023, 1–9.
- Patel, D., Khan, S., & Roy, A. (2023). Molecular mechanisms of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 14, 105–118.
- Paton, N. I., Ng, T. M., & Chee, C. B. (2024). Eight-week intensive bedaquiline-linezolid therapy for drug-resistant tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 30(3), 412–420.
- Rahman, A., Singh, P., & Li, Y. (2024). Hepatotoxicity and safety considerations in rifampicin-resistant tuberculosis treatment. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 212–225.
- Santos, R., Moyo, P., & Ahmed, Z. (2024). Nine-month all-oral regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: A phase 3 trial. *Lancet Global Health*, 12(5), e621–e634.
- Sharma, R., Gupta, V., & Mehta, N. (2022). Current treatment strategies for drug-sensitive tuberculosis: A global

- perspective. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 30, 245–252.
- Singh, P., & Kumar, A. (2022). Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 59(1), 106–113.
- Smith, D., Chen, L., & Roy, A. (2022). BCG-induced immune responses and *Mycobacterium tuberculosis* control in animal models. *Infection and Immunity*, 90(11), e00421–22.
- Smith, J., & Jones, A. (2023). Tuberculosis: Epidemiology and global impact. *International Journal of Infectious Diseases*, 130, 45–52.
- Tait, D. R., McShane, H., & Hatherill, M. (2023). The current landscape of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infectious Diseases*, 23(4), 412–425.
- Tanner, R., Smith, S. G., & Dockrell, H. M. (2021). Challenges in preclinical models for tuberculosis vaccine development. *Frontiers in Immunology*, 12, 664.
- World Health Organization. (2024). Global tuberculosis report 2024. Geneva: WHO.
- Zhang, L., Wei, Y., & Chen, H. (2023). Structural basis of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* rpoB mutants. *Nature Communications*, 14(1), 287–295.
- Zhao, L., Wang, H., & Lin, J. (2020). ESAT-6 mediated immune evasion in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbial Pathogenesis*, 149, 104–113.

PSEUDOMONAS AUREGINOSA: DİRENÇ MEKANİZMALARI, KLİNİK ÖNEMİ VE GÜNCEL YÖNETİM YAKLAŞIMLARI

Esra ZORLUER¹

1. GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, hastane enfeksiyonlarının en önemli etkenlerinden biri olup, çoklu direnç mekanizmaları nedeniyle tedavisi oldukça güç bir patojendir. Bu bakteride β -laktamaz üretimi dışında gelişen intrinsek direnç, dış membran geçirgenliğinin azalması ve iç membranda aktif çalışan effluks pompaları ile ilişkilidir (Poole, 2011; Livermore, 2002; Wolska, 2008). Bu mekanizma, antibiyotiklerin hücre içine girişini sınırlarken, aynı zamanda mevcut antibiyotiklerin hücre dışına atılmasını sağlayarak tedavi etkinliğini azaltır.

Bunun yanı sıra, *P. aeruginosa* sekonder β -laktamazlar aracılığıyla da direnç kazanabilmektedir. Bu enzimler genellikle plazmid veya transpozon kaynaklıdır ve bakteriye ek bir avantaj sağlayarak geniş spektrumlu β -laktam antibiyotiklere karşı direnç oluşturur (Livermore, 2002; Poole, 2011). Özellikle karbapenem direnci, klinik açıdan kritik bir sorun olup, bu dirençte karbapenemaz enzimleri ve D2 porin kaybı temel rol oynamaktadır (Poole, 2011; Juan vd., 2006).

Direnç mekanizmalarının çeşitliliği, *P. aeruginosa*'nın tedavisini zorlaştıran en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle, belirli bir hastanede izole edilen suşların direnç oranlarının

¹ Öğretim Görevlisi Dr., İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ORCID: 0000-0003-4208-5500.

belirlenmesi, uygun antimikrobiyal tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Lokal direnç verilerinin izlenmesi, ampirik tedavi seçiminde rehberlik ederek mortaliteyi azaltmaya katkı sağlayabilir (Montaner vd., 2025; Wolska, 2008).

Pseudomonas aeruginosa, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir Gram-negatif bakteridir. Son yıllarda bu mikroorganizmanın antimikrobiyal direnç oranlarında gözlenen artış, klinik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlamaktadır. *P. aeruginosa*'nın direnç mekanizmaları oldukça çeşitlidir; porin kaybı, effluks pompalarının aşırı ekspresyonu, hedef bölge değişiklikleri ve en önemlisi β -laktamaz üretimi bu mekanizmalar arasında yer almaktadır (Poole, 2011; Montaner vd., 2025).

Bu bakterinin kromozomunda bulunan AmpC geni, β -laktamaz sentezinden sorumludur. Normal koşullarda AmpC ekspresyonu, represör proteinler aracılığıyla düşük düzeyde gerçekleşir. Ancak β -laktam antibiyotiklere maruz kalındığında, AmpC transkripsiyonu güçlü bir şekilde indüklenir ve enzim sentezi dramatik biçimde artar (Montaner vd., 2025). Bu indüksiyon süreci, AmpR ve AmpD gibi düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilir. AmpD'nin inaktivasyonu, hücre içi indükleyici moleküllerin birikmesine neden olarak AmpC üretimini sürekli hale getirir (Juan vd., 2006).

Bazı suşlarda bu indüksiyon kalıcı hale gelerek “stabil dereprese” mutantlar ortaya çıkar. Bu mutantlar, yaklaşık 10^{-5} – 10^{-7} frekansla oluşur ve β -laktamaz üretimi artık indükleyici varlığına bağlı olmaksızın yüksek düzeyde devam eder (Poole, 2011; Juan vd., 2006). Klinik açıdan bu durum son derece önemlidir; çünkü bu mutantlar, karbapenemler dışındaki tüm β -laktam antibiyotiklere karşı dirençli hale gelir. Ayrıca, bu direnç mekanizması sıklıkla effluks pompası aşırı ekspresyonu ve porin

kaybı ile görüldüğünde, tedavi seçenekleri daha da daralır (Wolska, 2008).

Sonuç olarak, AmpC β -laktamazın indüklenebilir yapısı ve dereprese mutantların ortaya çıkışı, *P. aeruginosa*'nın β -laktam antibiyotiklere karşı direnç kazanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, klinik uygulamalarda AmpC ekspresyon düzeyinin ve mutant oluşumunun izlenmesi, uygun antimikrobiyal tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

P. aeruginosa, nozokomiyal enfeksiyonların en sık görülen etkenlerinden biridir ve pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve bakteriyemi gibi klinik tablolarla ortaya çıkar. Yapılan çalışmalara göre, *P. aeruginosa*'nın tüm sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar içerisindeki prevalansı yaklaşık %7,1–%7,3 olarak bildirilmektedir (CDC, 2014; Magill vd., 2018). Bu bakterinin en sık enfeksiyon oluşturduğu bölge akciğerlerdir ve nozokomiyal pnömonilerde en sık izole edilen Gram-negatif mikroorganizmadır. Son on yılda *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının görülme sıklığında belirgin bir artış olduğu rapor edilmiştir (Peleğ & Hooper, 2010; Bassetti vd., 2018).

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının oranı daha da yüksektir. Uluslararası çok merkezli bir nokta prevalans çalışmasında, YBÜ'de enfeksiyon gelişen hastaların %16,2'sinde *P. aeruginosa* saptanmış ve tüm YBÜ kaynaklı enfeksiyonların %23'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir; bu enfeksiyonların en sık kaynağı ise solunum yolu olmuştur (Vincent vd., 2009).

Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni (HAP) ve ventilatör ilişkili pnömoni (VAP), sağlık sisteminde ciddi bir yük oluşturmaktadır ve tüm nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %22'sini oluşturmaktadır (Magill vd., 2018; Torres vd., 2017). VAP olgularında *P. aeruginosa*, izolatların %10–%20'sinden sorumludur ve bu oran *Staphylococcus aureus*'tan sonra ikinci sıradadır (CDC, 2014). *P. aeruginosa* kaynaklı nozokomiyal pnömoniler, diğer etkenlere kıyasla daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (Bassetti vd., 2018; Peleg & Hooper, 2010). VAP'a bağlı mortalite oranları %32–%42,8 gibi yüksek seviyelere ulaşabilmektedir (Kollef vd., 2005; Micek vd., 2015). Çok merkezli bir gözlemsel çalışmada, *P. aeruginosa*'nın VAP olgularının %26'sından sorumlu olduğu ve en önemli risk faktörlerinin önceki kolonizasyon ve uzamış hastane yatışı olduğu bildirilmiştir (Vincent vd., 2009).

P. aeruginosa, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) da önemli bir nedenidir, özellikle kateter ilişkili ÜSE (CAUTI) olgularında sık görülür. Bu bakterinin CAUTI olgularındaki oranı yaklaşık %10, YBÜ hastalarında ise %16'ya kadar çıkabilmektedir (Rosenthal vd., 2016; Magill vd., 2018). *P. aeruginosa* kaynaklı ÜSE'ler yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve bakteriyemi gelişimi önemli bir komplikasyondur (Peleg & Hooper, 2010; Bassetti vd., 2018). Ayrıca, bu enfeksiyonlar sıklıkla yüksek antimikrobiyal direnç oranları ile karakterizedir. Uluslararası Nosokomiyal Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu (INICC) verilerine göre, YBÜ hastalarında florokinolonlar, piperasilin-tazobaktam ve meropenem için direnç oranları %40'ın üzerindedir (Rosenthal vd., 2016).

Cerrahi alan enfeksiyonlarında (SSI) da *P. aeruginosa* önemli bir etkidir. CDC verilerine göre, 2011–2014 yılları arasında bildirilen SSI olgularının %5,7'si *P. aeruginosa* kaynaklıdır ve en sık meme ve kardiyak cerrahilerde

görülmektedir (CDC, 2014). İngiltere’de yapılan bir çalışmada, 2000–2013 yılları arasında *Pseudomonas* türlerinin SSI olgularının %4,3–%6,5’inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Public Health England, 2014). Cerrahi sonrası *P. aeruginosa* enfeksiyonları, mortaliteyi artıran ciddi komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Bassetti vd., 2018).

Yanık hastalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonları da kritik öneme sahiptir. Nemli yanık yüzeyleri bu bakterinin kolonizasyonu için uygun bir ortam sağlar. *P. aeruginosa*, yanık hastalarında en sık görülen Gram-negatif etken olup sepsis ve ölümle ilişkilidir (Church vd., 2006; Weber vd., 2017). Çok ilaca dirençli (MDR) *P. a* *P. aeruginosa*, yanık hastalarında mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir; pediatrik yanık YBÜ’de sepsis ölümlerinin %86’sı MDR organizmalara bağlı olup, bunların %64’ünde etken *P. aeruginosa*’dır (Weber vd., 2017).

Kan dolaşımı enfeksiyonları (BSI) açısından da *P. aeruginosa* yüksek mortalite oranları ile dikkat çekmektedir; bu oran %43,2–%58,8 arasında bildirilmektedir (Tumbarello vd., 2011; Bassetti vd., 2018). MDR *P. aeruginosa*’ya bağlı BSI oranları %16,7–%28 arasında değişmekte ve bu durum mortaliteyi daha da artırmaktadır (Tumbarello vd., 2011). Ayrıca, *P. aeruginosa* kaynaklı BSI’ler diğer Gram-negatif bakterilere kıyasla daha sık hastane kaynaklıdır (%51’e karşı %27) (Bassetti vd., 2018). CDC verilerine göre, *P. aeruginosa* tüm santral kateter ilişkili BSI’lerin yaklaşık %4’ünden sorumludur (CDC, 2014).

3. MORFOLOJİ VE KLİNİK BULGULAR

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas* cinsine ait, aerobik koşullarda gelişebilen, çevresel faktörlere yüksek düzeyde adaptasyon gösterebilen, Gram-negatif, çubuk şeklinde (basiller) bir bakteridir. Bu mikroorganizma, oksidaz pozitif olup,

tek kutuplu flagellumu sayesinde hareket kabiliyeti kazanır ve bu özelliğiyle farklı ekolojik ortamlarda kolaylıkla kolonize olabilir. *P. aeruginosa*, toprak, tatlı su kaynakları, bitkiler, hayvanlar ve hastane ortamları dahil olmak üzere çok çeşitli habitatlarda bulunabilmektedir (Hancock & Speert, 2000). Bu geniş çevresel dağılım, bakterinin biyofilm oluşturma yeteneği, antimikrobiyal direnç mekanizmaları ve metabolik esnekliği ile yakından ilişkilidir.

Bakteri, yüksek adaptasyon kapasitesi sayesinde hem doğal ekosistemlerde hem de insan yapımı ortamlarda varlığını sürdürebilmektedir. Özellikle nemli ortamlarda, dezenfektanlara ve antibiyotiklere karşı dirençli formda uzun süre yaşayabilmesi, *P. aeruginosa*'yı önemli bir zoonotik ve fırsatçı patojen haline getirmiştir. Klinik olarak, bu tür, dünya genelinde nozokomiyal (hastane kaynaklı) enfeksiyonların başlıca etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Lister ve ark., 2009; Moradali ve ark., 2017).

İnsanlarda ve hayvanlarda çeşitli sistemleri etkileyebilen *P. aeruginosa*, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (Rumbaugh ve ark., 2010; Crouch ve ark., 2012), keratit (Hazlett, 2004), pnömoni (Sadikot ve ark., 2005; Bassetti ve ark., 2018), kistik fibrozis ile ilişkili akciğer enfeksiyonları (Ratjen & Döring, 2003), üriner sistem enfeksiyonları (Mittal ve ark., 2009), bronşektazi (Zemanick ve ark., 2013; Evans ve ark., 2019) ve bakteriyemi (Kerr & Snelling, 2009) gibi klinik tablolara yol açmaktadır. Bu enfeksiyonlar, özellikle immün yetmezliği bulunan hastalarda ağır seyretmekte ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir.

P. aeruginosa'nın virülans faktörleri, onun patojenik potansiyelinin temelini oluşturur. Bu faktörler arasında Tip III sekresyon sistemi, ekzotoksin A, elastaz, alkalın proteaz, pilyosyanin pigmenti ve biyofilm oluşturma kapasitesi

bulunmaktadır. Bu yapılar, bakterinin konak dokularına tutunmasını, invazyon yapmasını ve bağışıklık sisteminden kaçmasını kolaylaştırır. Ayrıca, quorum sensing (hücreler arası iletişim) mekanizması aracılığıyla gen ekspresyonu düzenlenir; bu sayede enfeksiyonun ilerlemesi ve kalıcılığı sağlanır (Gellatly & Hancock, 2013).

Su ürünleri yetiştiriciliği sektöründe, *P. aeruginosa* çevresel rezervuarlar aracılığıyla kolaylıkla yayılım gösterebilir. Özellikle kontamine olmuş su kaynakları, balık kafesleri, yem tankları ve işleme ekipmanları, bakterinin çoğalması ve bulaşması için uygun ortamlar oluşturur (Yoshida ve ark., 2014; Lee ve ark., 2016). Bu kaynaklardan ortaya çıkan salgınlar, yalnızca balıkçılık ve kümes hayvancılığı alanlarında ekonomik kayıplara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda yaban ve deneysel hayvan popülasyonlarının sağlığını tehdit eder. Enfekte hayvanlarda büyüme geriliği, iştahsızlık, sistemik enfeksiyonlar ve yüksek ölüm oranları gözlenmiştir.

P. aeruginosa enfeksiyonları, çok geniş bir konak yelpazesinde rapor edilmiştir. Bu patojen; insanlarda (Gellatly & Hancock, 2013), keçilerde (*Capra aegagrus hircus*) (Ranjan ve ark., 2011), köpeklerde (*Canis lupus familiaris*) ve kedilerde (*Felis silvestris catus*) (Pang ve ark., 2019; Johnson ve ark., 2020), sığırlarda (*Bos taurus*) (Reyes ve ark., 2018), misk geyiklerinde (*Moschus berezovskii*) (Luo ve ark., 2016), vizonlarda (*Mustelidae*) (Liang ve ark., 2014) ve mavi tilkilerde (*Alopex lagopus*) (Zhao ve ark., 2012) izole edilmiştir.

Benzer biçimde, insan dışı primatlar (NHP'ler) da *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına duyarlıdır. Özellikle rhesus makakları (*Macaca mulatta*), sincap maymunları (*Saimiri sciureus*) ve Afrika yeşil maymunları (*Chlorocebus aethiops*) gibi türlerde bronşit, miyokardit ve gastrointestinal enfeksiyonlar gibi ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir (Chen ve ark., 2019;

Li ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2021). Bu tür enfeksiyonlar, primat kolonilerinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla seyretmekte olup, araştırma kolonilerinde hijyen yönetimi ve antimikrobiyal direnç kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır.

Pseudomonas aeruginosa, hem insan hem de hayvan sağlığı açısından küresel ölçekte önem taşıyan bir patojen olup, ekolojik dayanıklılığı, genetik çeşitliliği, direnç genlerinin taşınabilirliği ve farklı konak türlerine adaptasyon yeteneği nedeniyle günümüzde “kritik önemde zoonotik mikroorganizma” olarak değerlendirilmektedir.

4. ENFEKSİYON MEKANİZMALARI, VİRÜLANS VE DİRENÇ

4.1. Hareketlilik ve Tutunma

Pseudomonas aeruginosa, hareketlilik ve solunum yolu enfeksiyonları için gerekli olan flagellum ve tip IV pilus yapısına sahiptir. Bu yapılar, bakterinin solunum epiteline tutunmasını sağlar; tutunma, respiratuvar mukinler ve glikolipid asialo GM1 ile etkileşim yoluyla gerçekleşir (Hauser, 2009; Gellatly & Hancock, 2013). Bakteriyel adezyon, enfeksiyonun başlamasında kritik bir basamaktır ve bakteriyel adezinler ile konak reseptörleri arasındaki etkileşimle sağlanır. *P. aeruginosa*'da başlıca adezinler, hareketlilik ve biyofilm oluşumu için gerekli olan tek flagellum ile yüzey üzerinde hareketi ve epitel hücrelerine tutunmayı sağlayan pilin polimerlerinden oluşan tip IV pilustur (Burrows, 2012).

4.2. Biyofilm Oluşumu, Alginat Salgısı ve Quorum Sensing

P. aeruginosa enfeksiyonu, akut solunum yetmezliği veya mekanik ventilasyon gibi durumlarda akut fazda ortaya

çıkabilirken, kistik fibrozis (KF) gibi kronik akciğer hastalıklarında kronik enfeksiyon şeklinde görülebilir. Akut fazda bakteri, flagellum ve tip IV pilus aracılığıyla epitele tutunur ve toksinler ile epitel hücrelerine zarar verir. Ardından, polisakkaritler, proteinler, ekstrasellüler DNA ve lipitlerden oluşan bir matriks salgılayarak biyofilm oluşturur. Biyofilm, bakterileri fagositoz ve antibiyotiklerden korur, sinerjik etki sağlar ve enfeksiyonun yayılımına katkıda bulunur (Gellatly & Hancock, 2013; Hauser, 2009). Kronik enfeksiyonlarda *P. aeruginosa*, flagellum ve piluslarını kaybederek mukoid fenotipe dönüşür ve alginat üretimi artar (Ramsey & Wozniak, 2005).

Alginat, D-mannuronik asit ve L-guluronik asitten oluşan bir ekzo-polisakkarittir. Normalde alginat üretimi, MucA proteini tarafından baskılanır; ancak KF’de mucA geninde mutasyonlar gelişir ve AlgT’nin alginat genlerini aktive etmesiyle aşırı alginat üretimi gerçekleşir. Bu durum, bakterinin biyofilm oluşturmalarını, immün yanıtı baskılamasını ve antibiyotiklere karşı direnç kazanmasını kolaylaştırır (Ramsey & Wozniak, 2005).

Quorum sensing, bakterilerin birbirleriyle iletişim kurarak gen ekspresyonunu düzenlediği bir mekanizmadır. *P. aeruginosa*’da Las, Rhl ve Pqs gibi sistemler, otoindüser moleküller üretir ve bu moleküller hücre içine girerek transkripsiyonu düzenler, böylece bakterinin konak savunmasından kaçmasına ve enfeksiyonun sürmesine katkıda bulunur (Williams vd., 2007).

4.3. Tip III Sekresyon Sistemi

P. aeruginosa’nın virülansını artıran en önemli mekanizmalardan biri Tip III sekresyon sistemidir. Bu sistem, bakterinin konak hücrelere (ör. solunum epiteli) efektör proteinler enjekte etmesini sağlar. Bu proteinler, konak hücre fonksiyonlarını değiştirerek immün yanıtı bozar ve aktin iskeletini etkiler (Hauser, 2009). Başlıca efektör proteinler ExoS,

ExoT, ExoU ve ExoY'dir; son yıllarda PemA ve PemB de tanımlanmıştır (Sato & Frank, 2011). ExoS, hücreler arası adezyonu bozarak apoptozu tetiklerken; ExoU, güçlü sitotoksik etkisiyle hücre ölümüne neden olur ve özellikle YBÜ veya yanık hastalarında daha sık görülür (Hauser, 2009; Sato & Frank, 2011).

Tip III sekresyon sistemi varlığı, yüksek bakteriyel yük, enfeksiyonun persiste etmesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir (Hauser, 2009; Gellatly & Hancock, 2013). Kronik enfeksiyonlarda (ör. KF), mukoid fenotipe dönüşüm ve efektör proteinlere karşı antikor gelişimi nedeniyle bu sistem baskılanabilir. Tip III sekresyon sisteminin tedavi hedefi olarak araştırılması sürmektedir; örneğin PcrV proteini bu sistemin kritik bir parçasıdır ve PcrV'ye karşı immünizasyonun deneysel olarak koruyucu olduğu gösterilmiştir (Sato & Frank, 2011).

5. *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ENFEKSİYONLARININ TANISI

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarının tanısı, uygun örneklerden zamanında alınan kültürlerle dayanır. Kritik hastalarda *P. aeruginosa* enfeksiyonu şüphesi varsa, antibiyotik başlanmadan önce kan kültürleri alınmalı ve ideal olarak hastanın kritik durumunun fark edilmesinden sonraki ilk saat içinde gerçekleştirilmelidir (Rhodes vd., 2017). Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) veya kateter ilişkili ÜSE (CAUTI) şüphesi olan hastalarda idrar kültürü alınmalıdır. Pnömoni şüphesi olan hastalarda, balgam üretilebiliyorsa balgam kültürü önerilir. Kistik fibrozis (KF) hastalarında balgam kültürü, *P. aeruginosa* gibi KF ile ilişkili organizmaların varlığını araştırmaya yönelik olmalıdır. Çocuklarda balgam kültüründe *P. aeruginosa* saptanması, KF tanısı için erken bir ipucu olabilir (Ratjen vd., 2015).

Laboratuvar tanısında *P. aeruginosa*'nın morfolojisi ve kültür ortamında gelişen kolonilerinin tanınması temel yöntemdir

(Gellatly & Hancock, 2013). Seçici besiyerleri, örneğin setrimid içeren ortamlar, polimikrobiyal örneklerde *P. aeruginosa*'nın tanımlanmasında yararlıdır (Brown vd., 2014). Kültürde *P. aeruginosa* tanımlandıktan sonra, antimikrobiyal duyarlılık testi yapılması direnç durumunu belirlemek ve uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmek için kritik öneme sahiptir. Çoğu laboratuvar, minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ölçümü ve direnç profilini belirleyen otomatik sistemler kullanmaktadır (Brown vd., 2014). Özellikle karbapenem dirençli suşların tanımlanması, olası salgınlara erken tespiti açısından önemlidir.

Nozokomiyal pnömonide *P. aeruginosa* tanısı, örnekleme yöntemleri açısından daha karmaşıktır. Ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) veya hastane ilişkili pnömoni (HAP) şüphesi olan entübe hastalarda, Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları endotrakeal aspirasyon ile yarı kantitatif kültür önermektedir; ancak bu yöntem ile bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi invaziv yöntemler arasında karşılaştırmalı güçlü kanıtlar sınırlıdır (Kalil vd., 2016). Avrupa Solunum Derneği (ERS) ise gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak için BAL gibi distal örneklerin alınmasını önermektedir (Torres vd., 2017). İnvaziv örnekleme savunucuları, bu yaklaşımın daha hedefe yönelik tedavi ve antibiyotiklerin daha erken daraltılmasını sağladığını belirtmektedir. 413 VAP hastasında yapılan bir çalışmada invaziv strateji daha fazla antibiyotik kullanılmayan gün ile ilişkili bulunurken (Fagon vd., 2000), 740 hastalık bir başka çalışmada antibiyotik kullanımında fark saptanmamıştır (Canadian Critical Care Trials Group, 2006). Her iki çalışmada da 28 günlük mortalite açısından fark bulunmamıştır.

Hızlı tanı testleri, *P. aeruginosa* kaynaklı nozokomiyal pnömoni tanısında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Alt solunum yolu örneklerinde çoklu patojenleri saptayan gerçek zamanlı PCR tabanlı testler, *P. aeruginosa* için yüksek duyarlılık

ve özgüllük göstermiştir (Lee vd., 2019). Bu testlerin avantajları arasında 2 saat içinde tanı koyabilme, eşlik eden viral veya bakteriyel enfeksiyonların saptanması ve bazı direnç genlerinin erken belirlenmesi yer alır; bu da uygun antibiyotik tedavisinin erken başlanmasını ve zamanında de-eskalasyonu mümkün kılar (Lee vd., 2019). Ancak hızlı tanı testleri, organizmanın varlığını gösterse de enfeksiyon mu yoksa kolonizasyon mu olduğunu ayırt edemez. Bu nedenle testler yalnızca enfeksiyon şüphesi olduğunda istenmeli ve sonuçlar klinik bağlamda değerlendirilmelidir.

6. P. AERUGINOSA ENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarının yönetiminde en önemli unsurlardan biri, özellikle çok ilaca dirençli (MDR) suşların varlığında, yeni enfeksiyonların mümkün olduğunca önlenmesidir. MDR *P. aeruginosa* ve diğer Gram-negatif basillerin (GNB) yayılımını engellemeye yönelik çeşitli uygulamalar ve kılavuzlar mevcuttur. Bunlar arasında standart önlemler olan el hijyeni ve MDR organizma taşıyan hastalar için temas izolasyonu yer almaktadır (Tacconelli vd., 2014; CDC, 2017; WHO, 2016). Ayrıca, MDR *P. aeruginosa* insidansını azaltabilecek diğer önlemler arasında antimikrobiyal yönetim programları, çevresel temizlik ve dekolonizasyon prosedürleri bulunmaktadır (Tacconelli vd., 2014).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VAP), sıklıkla *P. aeruginosa* kaynaklıdır ve önlenmesi için entübasyondan mümkün olduğunca kaçınılması, günlük ekstübasyon değerlendirmeleri, sedasyonun azaltılması, başın yükseltilmesi ve sekresyonların en aza indirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, santral kateter ilişkili bakteriyemi (CLABSI), kateter ilişkili üriner enfeksiyon (CAUTI) ve cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi için steril

teknik, kateter ve santral hat gerekliliğinin sık değerlendirilmesi ve gereksiz hatların çıkarılması kritik önlemler arasındadır (CDC, 2017). Bir sistematik derleme ve meta-analiz, MDR GNB enfeksiyonlarının önlenmesinde en etkili yaklaşımın standart bakım (el hijyeni ve temas izolasyonu), antimikrobiyal yönetim, çevresel temizlik ve kaynak kontrolünün kombinasyonu olduğunu göstermiştir (Tacconelli vd., 2014).

6.1. Uygun ve Zamanında Antibiyotik Uygulaması

P. aeruginosa enfeksiyonu şüphesi olan hastaların, özellikle YBÜ’de kritik durumda olanların yönetiminde, kültürlerin alınması ve uygun antibiyotiklerin başlanması esastır. Sepsis şüphesi olan hastalarda, kılavuzlar antibiyotiklerin ilk saat içinde uygulanmasını önermektedir (Rhodes vd., 2017). Ayrıca, enfeksiyon tedavisinde kaynak kontrolü kritik öneme sahiptir; apselerin drenajı ve enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülen kateter veya idrar sondalarının çıkarılması gereklidir.

Başlangıçta uygun antibiyotik seçimi, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının yönetiminde hayati önem taşır. Uygun olmayan başlangıç tedavisinin mortaliteyi artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Bassetti vd., 2018; Kollef vd., 2005). Septik şok hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, uygun olmayan başlangıç tedavisinin sağkalımı 5 kat azalttığı bildirilmiştir (Kumar vd., 2006). Ayrıca, geniş kapsamlı bir meta-analiz, uygun başlangıç tedavisi alan hastalarda tedavi başarısızlığının daha düşük, hastanede kalış süresinin ve maliyetin daha az, mortalitenin ise belirgin şekilde düşük olduğunu göstermiştir (Paul vd., 2010). MERINO çalışması, ciddi Gram-negatif enfeksiyonlarda uygun başlangıç tedavisinin önemini vurgulayan bir örnektir; bu çalışmada piperasilin-tazobaktam ile meropenem karşılaştırılmış ve piperasilin-tazobaktam grubunda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (Harris vd., 2018).

Kritik hastalarda kültür sonuçları beklenirken geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanması sıklıkla gereklidir. MDR patojen riski olan hastalarda, önceki kültür sonuçlarına veya lokal direnç paternlerine göre uygun antipseudomonal tedavi başlanmalıdır (Bassetti vd., 2018).

6.2. Kombinasyon Tedavisi mi, Monoterapi mi?

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon veya monoterapi kullanımı halen tartışmalıdır. Uygun olmayan ampirik tedavi mortalite için önemli bir risk faktörü olduğundan, kritik hastalarda sıklıkla kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir (Tamma vd., 2012). Kombinasyon tedavisinin sinerjik etkisi teorik olarak faydalı görünse de bu konuda kesin kanıtlar sınırlıdır (Paul vd., 2010; Tamma vd., 2012). Bazı retrospektif çalışmalar, septik şok veya VAP olgularında kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azaltabileceğini öne sürerken (Bassetti vd., 2018), meta-analizler kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre belirgin bir avantaj sağlamadığını göstermektedir (Paul vd., 2010). Güncel sepsis kılavuzları, yüksek direnç riski olan kritik hastalarda başlangıçta kombinasyon tedavisini önermektedir (Rhodes vd., 2017).

7. SONUÇ

Pseudomonas aeruginosa, çevresel dayanıklılığı, genetik esnekliği ve çoklu antimikrobiyal direnç mekanizmaları nedeniyle hem insan hem de hayvan sağlığını tehdit eden önemli bir zoonotik ve nozokomiyal patojen olmaya devam etmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda neden olduğu enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Direnç mekanizmalarının (örneğin AmpC β -laktamaz üretimi, effluks pompaları, porin kaybı ve karbapenemaz aktivitesi) kombinasyonu, tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve klinik başarısızlıklara yol

açmaktadır. Ayrıca biyofilm oluşumu, quorum sensing yolları ve Tip III sekresyon sistemi gibi virülans faktörleri, bakterinin konağa tutunmasını ve kronik enfeksiyonların sürdürülmesini kolaylaştırmaktadır.

Son yıllarda geliştirilen yeni antimikrobiyal ajanlar (ör. seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam) çok ilaca dirençli suşların tedavisinde umut verici olmakla birlikte, bu ajanların da uygunsuz veya aşırı kullanımı direnç gelişimini hızlandırabilir. Bu nedenle, her hastane ve bölge için lokal direnç verilerinin izlenmesi, antimikrobiyal yönetim programlarının sürdürülmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı biçimde uyulması büyük önem taşımaktadır.

Öneriler:

1. Direnç İzleme ve Moleküler Sürveyans:

- o Hastane bazında *P. aeruginosa* suşlarının direnç profilleri düzenli olarak izlenmeli, elde edilen veriler ulusal sürveyans sistemlerine bildirilmelidir.
- o Moleküler tipleme yöntemleri (ör. PFGE, MLST, WGS) kullanılarak epidemiyolojik ilişkiler ve direnç genlerinin yayılımı araştırılmalıdır.

2. Antimikrobiyal Yönetim Programları:

- o Ampirik antibiyotik seçimi, lokal direnç paternleri dikkate alınarak yapılmalı; kültür sonuçlarına göre tedavi mümkün olan en kısa sürede daraltılmalıdır (de-eskalasyon).
- o Gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı azaltılmalı, özellikle karbapenemlerin akılcı kullanımı sağlanmalıdır.

3. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri:

- o El hijyeni, hasta izolasyonu, steril teknik uygulamaları ve çevresel temizlik prosedürleri titizlikle sürdürülmelidir.
- o Su kaynakları, solunum cihazları ve kateter sistemleri gibi potansiyel rezervuarların düzenli dezenfeksiyonu sağlanmalıdır.

4. Yeni Tedavi Yaklaşımları ve Araştırmalar:

- o Tip III sekresyon sistemi inhibitörleri, quorum sensing bloke ediciler ve fagoterapi gibi yenilikçi tedavi stratejilerinin etkinliği araştırılmalıdır.
- o Biyofilm çözülmesini hedefleyen ajanlar ve bağışıklık temelli terapiler (örneğin anti-PcrV antikorumları) ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

5. Veteriner ve Zoonotik Perspektif:

- o *P. aeruginosa*'nın hayvan rezervuarları ve çevresel kaynaklardaki varlığı düzenli olarak izlenmeli; insan-hayvan-çevre etkileşiminde tek sağlık ("One Health") yaklaşımı benimsenmelidir.
- o Deney hayvanı kolonilerinde rutin mikrobiyolojik tarama yapılmalı ve enfekte hayvanların izolasyonu sağlanmalıdır.

Genel olarak, *Pseudomonas aeruginosa* ile mücadelede başarı; erken tanı, uygun antibiyotik seçimi, direnç takibi ve sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerinin bütüncül biçimde uygulanmasına bağlıdır. Bu kapsamda, multidisipliner yaklaşımlar ve ulusal-antimikrobiyal direnç politikalarının güçlendirilmesi hem klinik hem de halk sağlığı açısından sürdürülebilir kontrolün temelini oluşturacaktır.

KAYNAKÇA

- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context*, 7, 212527.
- Brown, D. F., et al. (2014). Antimicrobial susceptibility testing: Methods and interpretation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(3), 257–267.
- Burrows, L. L. (2012). *Pseudomonas aeruginosa* twitching motility: Type IV pili in action. *Annual Review of Microbiology*, 66, 493–520.
- Canadian Critical Care Trials Group. (2006). Invasive vs noninvasive strategies in VAP. *New England Journal of Medicine*, 355(25), 2619–2630.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). National Healthcare Safety Network (NHSN) report.
- Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., & Lindsay, R. (2006). Burn wound infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(2), 403–434.
- Fagon, J. Y., et al. (2000). Invasive and noninvasive strategies for VAP diagnosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(2), 463–471.
- Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67(3), 159–173.
- Harris, P. N., et al. (2018). MERINO trial: Piperacillin-tazobactam vs meropenem for bloodstream infections. *JAMA*, 320(10), 984–994.
- Hauser, A. R. (2009). The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: Infection by injection. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 654–665.

- Juan, C., Maciá, M. D., Gutiérrez, O., et al. (2006). Molecular mechanisms of AmpC overexpression in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(4), 1174–1181.
- Kalil, A. C., et al. (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 63(5), e61–e111.
- Kumar, A., et al. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596.
- Lee, S. H., et al. (2019). Rapid multiplex PCR for pneumonia pathogens. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(4), e01906-18.
- Livermore, D. M. (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clinical Infectious Diseases*, 34(5), 634–640.
- Magill, S. S., et al. (2018). Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. *New England Journal of Medicine*, 379(18), 1732–1744.
- Montaner, J., et al. (2025). Regulation of AmpC β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical implications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 80(2), 245–256.
- Paul, M., et al. (2010). Systematic review and meta-analysis of combination therapy vs monotherapy for *Pseudomonas* infections. *Clinical Infectious Diseases*, 51(7), 713–724.
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804–1813.

- Poole, K. (2011). *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance mechanisms and therapeutic strategies. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 661–686.
- Ramsey, D. M., & Wozniak, D. J. (2005). Understanding the control of *Pseudomonas aeruginosa* alginate synthesis and the prospects for management of chronic infections in cystic fibrosis. *Molecular Microbiology*, 56(2), 309–322.
- Ratjen, F., et al. (2015). Cystic fibrosis: Early detection and management of *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax*, 70(8), 771–778.
- Rhodes, A., et al. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377.
- Rosenthal, V. D., et al. (2016). International Nosocomial Infection Control Consortium report. *American Journal of Infection Control*, 44(4), 339–348.
- Sato, H., & Frank, D. W. (2011). ExoU and its role in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Toxins*, 3(7), 1089–1103.
- Tacconelli, E., et al. (2014). Infection control and prevention strategies for MDR Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(9), 1–55.
- Tamma, P. D., et al. (2012). Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(3), 450–470.
- Torres, A., et al. (2017). European guidelines for HAP/VAP management. *European Respiratory Journal*, 50(3), 1700582.

- Vincent, J. L., et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21), 2323–2329.
- Weber, J., et al. (2017). Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients. *Burns*, 43(1), 120–126.
- Williams, P., et al. (2007). Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3170–3179.
- Williams, P., et al. (2007). Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3170–3179.
- Wolska, K. I. (2008). Genetic regulation of AmpC β -lactamase in Gram-negative bacteria. *Journal of Basic Microbiology*, 48(5), 395–403.

***KLEBSIELLA PNEUMONIAE*' NİN EVRİMSEL ADAPTASYONU VE ÇOKLU İLAÇ DİRENCİ ÇAĞINDAKİ KLİNİK YÜK**

Esra ZORLUER¹

1. GİRİŞ

Gram-negatif basıl enfeksiyonları, günümüzde küresel sağlık sistemlerinin karşı karşıya kaldığı en kritik sorunlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar, artan morbidite ve mortalite oranlarıyla yalnızca bireysel hasta yönetimini değil, aynı zamanda toplum sağlığını ve sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini de ciddi biçimde tehdit etmektedir. Bu grup içerisinde yer alan *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*), fırsatçı bir enterobakteri olarak hem nozokomiyal hem de toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi ve septik şok gibi klinik tabloların başlıca etkenlerinden biri olarak tanımlanmakta ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir.

K.pneumoniae klinik önemini artıran en temel faktörlerden biri, çoklu ilaç direnci geliştirme kapasitesidir. Bu patojen, özellikle karbapenemaz üreten suşları aracılığıyla antimikrobiyal tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır. Bu durum, yalnızca bireysel hasta prognozunu olumsuz etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda sağlık sistemlerinde maliyet artışı, uzamış hastanede

¹ Öğretim Görevlisi Dr., İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ORCID: 0000-0003-4208-5500.

yatış süreleri ve salgın riskinin yükselmesi gibi sonuçlar doğurmaktadır. Dolayısıyla *K.pneumoniae*, modern tıp pratiğinde hem klinik hem de epidemiyolojik açıdan küresel ölçekte kritik bir tehdit olarak değerlendirilmektedir.

Bu bağlamda, *K.pneumoniae*'nin evrimsel adaptasyon mekanizmalarının, antimikrobiyal direnç stratejilerinin ve klinik yükünün ayrıntılı biçimde incelenmesi, güncel enfeksiyon hastalıkları literatüründe öncelikli araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Özellikle karbapenemazların küresel yayılımı, bu bakterinin epidemiyolojik önemini daha da artırmakta ve multidisipliner yaklaşımları zorunlu kılmaktadır (Munoz-Price, Poirel, Bonomo, Schwaber, Daikos, Murray, ... & Villegas, 2013).

K.pneumoniae'yi güçlü bir patojen haline getiren temel özellikler, bakterinin hem çevresel stres faktörlerine hızla uyum sağlamasına hem de konak immün sisteminden etkin biçimde kaçış mekanizmaları geliştirmesine olanak tanıyan fizyolojik ve genetik kapasitesidir. Bu bağlamda, bakterinin yüzeyinde yer alan polisakkarit yapılı kapsül çeşitliliği (K-antijenleri) yalnızca fagositozdan korunmayı değil, aynı zamanda farklı konak ortamlarına adaptasyonu da kolaylaştırmaktadır. Kapsülün geniş varyabilitesi, immün sistemin tanıma ve eliminasyon süreçlerini zorlaştırarak patojenin kalıcılığını artırmaktadır. Bununla birlikte, yüksek genetik plastisite *K.pneumoniae*'nin en kritik avantajlarından biridir. Mobil genetik elementler (plazmidler, transpozonlar ve integronlar) aracılığıyla antibiyotik direnç genlerini kolaylıkla kazanabilmesi ve bu genetik materyali türler arası hızla aktarabilmesi, bakterinin direnç repertuarını sürekli genişletmektedir. Bu özellik, özellikle sağlık kurumlarında hızla yayılan direnç profillerinin oluşmasına ve tedavi başarısızlıklarının artmasına neden olmaktadır.

Son on yılda, *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının yönetimini küresel ölçekte krize sokan en kritik gelişme, karbapenemaz üreten suşların (CRK.PNEUMONİAE) yayılımıdır. Karbapenemler, ciddi Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla “son çare” antibiyotikler olarak kabul edilirken, bu ajanları hidrolize edebilen karbapenemaz enzimlerinin (özellikle *K. pneumoniae* karbapenemaz [K.PNEUMONİAEC], Yeni Delhi metallo- β -laktamaz [NDM] ve OXA-48) dünya genelinde hızla yayılması, mevcut tedavi seçeneklerini dramatik biçimde sınırlandırmıştır.

Genomik analizler, CRK.PNEUMONİAE suşlarının belirli yüksek riskli klonları (örneğin ST258 ve ilişkili klonlar) içerdiğini ve bu klonların direnç belirteçlerini hızla yayabildiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, yalnızca klinik tedavi başarısızlıkları açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı perspektifinden de kritik bir tehdit oluşturmaktadır. Dolayısıyla *Klebsiella pneumoniae*, modern enfeksiyon hastalıkları pratiğinde hem evrimsel adaptasyon kapasitesi hem de direnç mekanizmalarının küresel yayılımı nedeniyle öncelikli araştırma ve kontrol alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Paczosa & Meccas, 2016).

Son yıllarda hipervirülan *K.pneumoniae* (hvK.pneumoniae) suşlarının ortaya çıkışı ve hızla yayılması, klinik açıdan yeni ve ciddi bir meydan okumayı beraberinde getirmiştir. Bu suşlar, klasik nozokomiyal patojenlerden farklı olarak, komorbiditesi bulunmayan genç ve sağlıklı bireylerde dahi invaziv karaciğer apsesi, endoftalmit ve menenjit gibi metastatik enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu özellik, hvK.pneumoniae'nin yalnızca hastane ortamında değil, toplum kökenli enfeksiyonlarda da önemli bir tehdit oluşturduğunu göstermektedir. Daha da endişe verici olan, klasik dirençli suşlar ile hipervirülan suşların genetik materyal alışverişi yaparak hem dirençli hem de hipervirülan fenotipler (dr-hvK.pneumoniae)

geliştirme potansiyelidir. Bu durum, tedavi seçeneklerini daha da kısıtlamakta ve halk sağlığı açısından kritik bir risk profili yaratmaktadır (Podschun & Ullmann, 1998).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Klebsiella pneumoniae (*K.pneumoniae*) son 20 yılda epidemiyolojisi, antibiyotik direncinin ve hipervirülans özelliklerinin giderek yaygınlaşmasıyla birlikte küresel ölçekte daha karmaşık ve kaygı verici bir görünüm kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), karbapenem direncine bağlı olarak *K.pneumoniae*'yi "kritik öncelikli patojen" kategorisine dahil etmesi, bu organizmanın küresel halk sağlığı açısından taşıdığı tehdidin ciddiyetini açık biçimde ortaya koymaktadır (Logan & Weinstein, 2017).

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonlarının dünya çapındaki epidemiyolojik yükü, sağlık altyapısı ve bölgeye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, Amerika, Avrupa ve Asya'da önemli bir etken olmaya devam etmektedir. Avrupa ve Asya'daki çok merkezli çalışmalar, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda gastrointestinal ve solunum yollarında *K. pneumoniae* kolonizasyon sıklığının %40'a kadar çıkabildiğini göstermiştir. Bu yüksek kolonizasyon oranları, invaziv cihaz kullanımı ve immün yetmezlik gibi risk faktörleriyle birleşerek ciddi enfeksiyon gelişimi olasılığını artırmaktadır (Podschun & Ullmann, 1998).

Son yıllarda, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* (CRKp) suşlarının yaygınlaşması epidemiyolojide dikkate değer bir değişimdir. Bu suşlar özellikle yüksek riskli klonal kompleksler aracılığıyla tüm dünyada hızla yayılmaktadır. Özellikle ST258 klonu, Amerika ve Avrupa'da KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) taşıyan baskın klondur (Munoz-Price et al., 2013). Buna karşılık, Asya, Ortadoğu ve

Akdeniz bölgelerinde OXA-48 ve NDM (Yeni Delhi metallo- β -laktamaz) üreten suşların yaygın olduğu rapor edilmiştir. Direnç genlerini taşıyan plazmidlerin yüksek mobilitesi; uluslararası seyahatler, hasta nakli ve tıbbi turizm gibi faktörler sayesinde bu klonal suşların kıtalar arasında hızla yayıldığı görülmektedir (Yiş ve ark., 2021).

2.1. Hipervirülan Suşların Yükselişi

Klebsiella pneumoniae epidemiyolojisinde dikkat çeken bir diğer dinamik, hipervirülan *K. pneumoniae* (hvKp) suşlarının artan insidansıdır. Geleneksel olarak Asya kıtasıyla ilişkilendirilen hvKp, son yıllarda Avrupa ve Amerika’da hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda belirgin bir artış göstermektedir (Shon, Bajwa, & Russo, 2013). Bu suşlar, özellikle K1 ve K2 kapsüler serotipleriyle bağlantılıdır ve klasik *K. pneumoniae* suşlarından farklı olarak, genç ve komorbiditesi olmayan bireylerde bile karaciğer apsesi, bakteriyemi ve endoftalmit gibi metastatik enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

2.2. Risk Grupları ve Epidemiyolojik Çevre

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonları, belirli risk gruplarında yoğunlaşma eğilimi göstermektedir. Başlıca risk faktörleri şunlardır:

Yoğun Bakım ve Kronik Hastalıklar: Mekanik ventilasyon ve santral kateter gibi invaziv cihazların kullanımı, enfeksiyon riskini en yüksek düzeye çıkarır.

Antibiyotik Kullanımı: Özellikle karbapenemlerin önceden kullanılması, dirençli *K. pneumoniae* suşlarının ortaya çıkmasını ve kolonizasyonu kolaylaştırır.

İmmün Yetmezlik: Diyabet, alkol bağımlılığı, nötropeni ve organ transplantasyonu gibi durumlar, bu enfeksiyonlara duyarlılığı artırır.

Genel olarak, *K. pneumoniae* epidemiyolojisi; hastane ortamında yüksek dirençli suşların (CRKp) kontrolsüz yayılımı ve toplumda hipervirülan suşların (hvKp) ortaya çıkışı ile karakterize edilen karmaşık bir tablo sunmaktadır. Bu iki fenotipin birleşerek dirençli-hipervirülan (dr-hvKp) suşlarını oluşturma potansiyeli, gelecekteki epidemiyolojik sürveyans ve enfeksiyon kontrol stratejileri için ciddi bir zorluk teşkil etmektedir (Logan & Weinstein, 2017).

3. MİKROBİYOLOJİ VE MORFOLOJİ

K. pneumoniae, Gram-negatif, hareketsiz, spor oluşturmeyen ve fakültatif anaerobik bir basil olup Enterobacteriaceae ailesinde yer alır. Laboratuvar ortamında, kapsüler polisakkaritleri nedeniyle genellikle mukoid koloni morfolojisi sergiler. Klinik açıdan önemini artıran temel özellikleri ise morfolojik adaptasyon kapasitesi ve genetik esnekliğidir.

3.1. Kapsülün Rolü ve Virülans

K. pneumoniae'nin en belirgin fenotipik özelliği, hücre duvarını saran yoğun polisakkarit kapsüldür. Bu yapı, bakteriyi fagositoza karşı korur ve nötrofiller ile makrofajlar tarafından yok edilmesini engeller (Paczosa & Meccas, 2016). Kapsül çeşitliliği, *cps* gen kümeleri tarafından belirlenir ve yüzlerce farklı serotip (K-antijenleri) mevcuttur. Özellikle K1 ve K2 serotipleri, hipervirülan suşlarda baskın olup yüksek invaziv hastalık potansiyeli ile ilişkilidir (Bengoechea & Sa Pessoa, 2019). Ayrıca kapsül, biyofilm oluşumunu kolaylaştırarak tıbbi cihazlara tutunmayı ve antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeyi destekler.

3.2. Hücre Zarı Yapıları ve Etkileşimler

Kapsülün altında, Gram-negatif bakterilerin dış zarının temel bileşeni olan lipopolisakkarit (LPS) bulunur. LPS'nin O-

antijenlerindeki yapısal değişiklikler, bakterinin bağışıklık sisteminden kaçmasına ve kompleman aktivitesini azaltmasına yardımcı olur (Wyres & Holt, 2018). Ayrıca *K. pneumoniae*, Tip 1 ve Tip 3 fimbrialar gibi adezinler aracılığıyla epitel hücrelerine tutunur. Tip 3 fimbrialar, özellikle hastane ortamında biyofilm oluşumuna ve kateterlere tutunmaya katkıda bulunur.

3.3. Genetik Esneklik ve Direnç Kazanımı

K. pneumoniae'nin başarısı, genomunun çevresel ve klinik baskılara hızla uyum sağlayabilmesine dayanır. Mobil genetik elementler aracılığıyla antibiyotik direnç genlerini kolayca kazanabilir (Pitout et al., 2015). Plazmidler, beta-laktamaz ve karbapenemaz genlerinin yatay transferinde kritik rol oynar. Bu durum, direnç ve virülans özelliklerini birleştiren daha tehlikeli suşların ortaya çıkmasına neden olur (Bengoechea & Sa Pessoa, 2019).

4. PATOGENEZ, VİRÜLANS VE KLİNİK SPEKTRUM

K. pneumoniae enfeksiyon süreci, çeşitli moleküler virülans faktörlerinin koordineli etkileşimiyle gerçekleşir. Bu faktörler, bakterinin kolonizasyonunu, konak immün yanıtından kaçışını ve doku hasarına yol açan invazyonunu yönetir (Paczosa & Mecsas, 2016). Suşlar, patojenite ve virülans profillerine göre iki ana kategoriye ayrılır: Klasik *K. pneumoniae* (cKp) ve Hipervirülan *K. pneumoniae* (hvKp); her biri farklı klinik spektrumlar oluşturur.

4.1. Virülans Faktörleri ve Moleküler Mekanizmalar

Kapsül ve Anti-Fagositoz: En önemli virülans faktörü, fagositozu engelleyen ve kompleman etkisini azaltan polisakkarit kapsüldür (Paczosa & Mecsas, 2016). Kapsül çeşitliliği çok sayıda K serotipine yol açar. Özellikle K1 ve K2 serotipleri,

hipervirülan suşlarda baskındır ve daha invaziv enfeksiyonlara neden olur (Russo & Marr, 2019).

Siderofor Sistemleri ve Demir Kazanımı: Konakta demir sınırlı olduğundan, *K. pneumoniae* sideroforlar salgılayarak demir kazanır. Hipervirülan suşlar aerobaktin, yersiniabaktin ve enterobaktin gibi güçlü siderofor sistemlerine sahiptir (Shon et al., 2013).

Adezinler ve Kolonizasyon: Tip 1 fimbrialar mannoz içeren reseptörlere bağlanırken, Tip 3 fimbrialar biyofilm oluşumu ve kateterlere tutunmada kritik rol oynar (Paczosa & Mecsas, 2016).

Lipopolisakkarit (LPS): LPS'nin O-antijen yapısındaki değişiklikler, bağışıklık sisteminden kaçışı kolaylaştırır ve şiddetli inflamasyon ile septik şoka neden olabilir (Wyres & Holt, 2018).

4.2. Klinik Spektrum ve Suş Karşılaştırması

Klasik *K. pneumoniae* (cKp): Genellikle nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkilidir ve kronik hastalığı veya immün yetmezliği olan hastaları etkiler (Podschun & Ullmann, 1998). Başlıca tablolar:

- Nozokomiyal pnömoni
- Bakteriyemi ve sepsis
- Kateter ilişkili üriner enfeksiyonlar

Hipervirülan *K. pneumoniae* (hvKp): Sağlıklı bireyleri bile enfekte edebilir ve invaziv, metastatik enfeksiyonlar oluşturur (Russo & Marr, 2019). Tipik tablolar:

İnvaziv karaciğer apsesi (iKLA): Metastatik enfeksiyonlar (endoftalmi, menenjit, yumuşak doku enfeksiyonları) (Shon et al., 2013).

Sonuç olarak, *K. pneumoniae* patogenezi hem hastane ortamında dirençli suşların yayılımı hem de toplumda hipervirülan suşların neden olduğu invaziv hastalıklarla mücadeleyi gerektiren çift yönlü bir tehdit oluşturmaktadır.

5. *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ENFEKSİYONLARININ KLİNİK GÖRÜNÜMLERİ

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonlarının belirtileri ve şiddeti; enfeksiyonun yeri, hastanın immün durumu ve suşun virülans/direnç özelliklerine bağlı olarak değişir. Klinik tablolar genellikle klasik *K. pneumoniae* (cKp) ve hipervirülan *K. pneumoniae* (hvKp) suşlarının neden olduğu sendromlar şeklinde sınıflandırılır.

5.1. Klasik Klinik Sunumlar (cKp)

Nozokomiyal ortamlarda baskın olan cKp suşları, çoğunlukla altta yatan hastalığı olan bireylerde enfeksiyonlara yol açar:

Pnömoni: Ventilatör ilişkili hastane pnömonilerinin önemli bir nedenidir. Ateş, titreme, nefes darlığı ve koyu, jelatinimsi kırmızı-kahverengi balgam tipiktir. Görüntülemede lobar infiltrasyon görülür; enfeksiyon hızla apse ve nekroza ilerleyebilir (Martin & Bachman, 2018).

Üriner Sistem Enfeksiyonları: Özellikle kateterli veya komplike ÜSE hastalarında görülür. Dizüri, sık idrara çıkma, piyüri ve hematüri ile seyreder; ürosepsis riski yüksektir.

Bakteriyemi ve Sepsis: Üriner veya solunum kaynaklı bakteriyemi hızla septik şoka ilerleyebilir. Karbapenem dirençli suşlarda mortalite %40'a kadar çıkabilir (Pitout et al., 2015).

5.2. Hipervirülan Sendromlar (hvKp)

hvKp suşları genellikle toplum kökenlidir ve sağlıklı bireylerde bile invaziv/metastatik enfeksiyonlara yol açabilir (Russo & Marr, 2019):

İnvaziv Karaciğer Apsesi (iKLA): En sık görülen başlangıç formudur. Yüksek ateş ve sağ üst kadranda ağrısı ile başlar; tedavi edilmezse komplikasyonlara yol açar.

Metastatik Enfeksiyonlar:

Endoftalmi: Tek taraflı, hızlı ilerleyen ve kalıcı körlüğe yol açabilen ciddi göz enfeksiyonu; acil cerrahi ve intravitreal antibiyotik gerektirir (Shon et al., 2013).

MSS Tutulumu: Menenjit ve beyin apsesi yüksek mortalite ve nörolojik sekellerle ilişkilidir (Russo & Marr, 2019).

Yumuşak doku ve akciğer apseleri: Diğer metastatik odaklar arasında yer alır.

Kültür sonuçları beklenirken bile, özellikle Uzak Doğu kökenli veya oraya seyahat etmiş hastalarda şiddetli karaciğer apsesi ve invaziv bulgular varsa hvKp olasılığı erken düşünülmelidir. Bu yaklaşım, hızlı ve agresif tedavi için kritik öneme sahiptir.

6. *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*'NİN MİKROSKOBİK, KÜLTÜREL VE YENİ TANI YÖNTEMLERİ

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonlarının etkin yönetimi ve antibiyotik direncinin kontrolü için hızlı ve doğru tanı kritik öneme sahiptir. Tanı yöntemleri, klasik mikroskopik ve kültürel yaklaşımlardan yüksek çözünürlüklü moleküler ve genomik tekniklere kadar gelişmiştir.

6.1. Mikroskopik ve Kültürel Tanı

Laboratuvar tanısı genellikle klinik örneklerin (kan, balgam, idrar vb.) incelenmesiyle başlar:

Mikroskopi: Gram boyamada kısa, kalın Gram-negatif basiller görülür; kapsül geniş, boyanmayan bir halo şeklinde izlenebilir.

Kültür: Kanlı agarda gri, mukoid koloniler; MacConkey agarda laktoz fermentasyonu sonucu pembe-kırmızı koloniler oluşturur. Tür doğrulaması biyokimyasal testler ve otomatize sistemlerle yapılır.

6.2. Hızlı Fenotipik Tanı

MALDI-TOF MS: Koloniden alınan örneği saniyeler içinde analiz ederek protein imzasına göre yüksek doğrulukla tür tanımlaması yapar; tedaviye erken başlanmasını sağlar.

6.3. Moleküler ve Genomik Yöntemler

A.PCR Tabanlı Testler:

Karbapenemaz Genleri: KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP gibi genlerin hızlı saptanması için PCR kritik önemdedir. Multiplex PCR birden fazla direnç genini aynı anda tarar.

Virülans Genleri: hvKp tanımlamada kapsül genleri (wzi, K1/K2) ve siderofor genleri (iroB, iuc) hedeflenir.

B.Tam Genom Dizileme (WGS):

Salgın İzleme: Direnç genleri, virülans faktörleri ve klonal yayılımın belirlenmesinde altın standarttır.

Yeni Direnç Mekanizmaları: Henüz fenotipik testlerle saptanamayan mutasyonları ortaya çıkarır. Bu modern tanı araçlarının entegrasyonu, hızlı tedavi ve dirençli suşların yayılımını önlemede kritik rol oynar.

7. K. *PNEUMONIAE* ENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

K. pneumoniae enfeksiyonlarının yönetimi, özellikle çoklu ilaç direnci (MDR) ve yaygın ilaç direnci (XDR) gösteren suşların, özellikle karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (CRKp) yayılımı nedeniyle ciddi bir klinik zorluk oluşturmaktadır. Tedavi başarısızlıkları, bakterinin edindiği çeşitli ve etkili direnç mekanizmalarından kaynaklanır.

7.1.

Antibiyotik Direnci Mekanizmaları: Direnç genleri genellikle plazmidler aracılığıyla yatay transfer edilir. Başlıca mekanizmalar:

A. β -Laktamaz Üretimi ESBL (Geniş Spektrumlu β -Laktamazlar): CTX-M tipi enzimler penisilinler, üçüncü nesil sefalosporinler ve monobaktamlara karşı direnç sağlar; çoğu zaman aminoglikozit ve florokinolonlara ko-direnç eşlik eder (Paterson & Bonomo, 2005; Cantón et al., 2012).

Karbapenemazlar (KPC): Amerika ve Avrupa'da yaygın (Nordmann et al., 2009).

OXA-48: Türkiye ve Akdeniz bölgesinde sık görülür (Poirel et al., 2004).

Metallo- β -laktamazlar (NDM, VIM, IMP): Çinko bağımlıdır, karbapenemleri etkin şekilde parçalar ve β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidir (Yong et al., 2009; Walsh et al., 2005).

B. Permeabilite Değişiklikleri: Porin kaybı (OmpK35, OmpK36) karbapenem girişini azaltır.

C. Efflux Pompaları: Florokinolonlar ve tetrasiklinler gibi antibiyotikleri aktif olarak dışarı atar.

7.1. Tedavi Stratejileri ve Yeni Ajanlar

Klasik Ajanlar:

-**Kolistin, Tigeciklin:** Son çare ilaçlar; toksisite ve sınırlı etkinlik sorunları vardır.

-**Aminoglikozitler, Fosfomisin:** Kombine tedavide kullanılabilir.

-Yeni Nesil β -Laktam/ β -Laktamaz İnhibitörleri:

-**Seftazidim–Avibaktam (CAZ–AVI):** KPC ve OXA-48’e karşı etkili (Logan & Weinstein, 2017; Pitout et al., 2019).

-**Meropenem–Vaborbaktam (MER–VAB):** KPC’ye karşı güçlü inhibitör (Logan & Weinstein, 2017).

-**Aztreonam–Avibaktam (ATM–AVI):** NDM pozitif suşlarda umut verici (Pitout et al., 2019).

7.2. Kombinasyon Tedavisi ve Gelecek Yaklaşımlar

CRKp enfeksiyonlarında yüksek mortalite nedeniyle başlangıçta kombinasyon tedavisi önerilir. Ayrıca, faj tedavisi, dirençli enfeksiyonların yönetiminde gelecekte umut verici bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

8. *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

ENFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonlarının, özellikle antibiyotik dirençli suşların (CRKp) neden olduğu enfeksiyonların önlenmesi, halk sağlığı ve klinik enfeksiyon kontrolü açısından kritik öneme sahiptir. Korunma stratejileri iki ana başlık altında toplanır: enfeksiyon kontrol uygulamaları ve aşı geliştirme çalışmaları.

8.1. Enfeksiyon Kontrolü ve Önleme Stratejileri

Antibiyotik direncinin yüksek olduğu suşların yayılımını sınırlamak için sıkı enfeksiyon kontrol programları uygulanmalıdır:

Erken Tanı ve İzolasyon: Kolonize veya enfekte hastaların hızlı tanımlanması ve temas izolasyonu bulaşmayı azaltır (CDC, 2024).

El Hijyeni ve Çevre Temizliği: Sağlık çalışanlarının el hijyenine uyması ve hastane temizliği, çapraz bulaşmayı önlemede en etkili yöntemlerdir (WHO, 2023).

Antibiyotik Stewardship: Gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak direnç gelişimini sınırlar (CDC, 2024).

Kolonizasyon Taraması: Yüksek riskli birimlerde rektal sürüntü ile tarama, erken izolasyon sağlar (WHO, 2023).

8.2. Aşı Geliştirme Çabaları

Etkili bir aşının geliştirilmesi, uzun vadeli çözüm için kritik önemdedir. Ancak kapsül çeşitliliği ve suşlar arası virülans farklılıkları süreci zorlaştırmaktadır.

A. Kapsül Polisakkarit Aşıları (Konjugat Aşılar): Çok değerli kapsül polisakkarit aşı adayları, özellikle K1 ve K2 serotiplerine karşı koruma sağlamayı hedefler. Konjugasyon teknolojisi, T-bağımlı hafıza oluşturarak immünojeniteyi artırır.

B. Yeni Nesil Aşı Platformları:

Siderofor Reseptörlerini Hedefleme: Hipervirülen suşların demir kazanım mekanizmalarını bloke etmeyi amaçlar.

Dış Membran Proteinleri (OMP): Kolonizasyon ve antibiyotik duyarlılığında rol oynayan OMP'ler, geniş spektrumlu koruma potansiyeli sunar.

Enfeksiyon kontrol programları kısa vadede en etkili önleme aracıdır. Uzun vadede ise çok değerli kapsül ve virülans faktörlerini hedefleyen aşılarda klinik kullanıma sunulması, küresel *K. pneumoniae* tehdidini kontrol altına alma çabalarının anahtarıdır.

9. SONUÇ

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonlarının küresel halk sağlığı açısından oluşturduğu çift yönlü ve giderek büyüyen tehdidi ortaya koymuştur. Yüksek genetik plastisite ve mobil genetik elementler aracılığıyla hızla yeni antibiyotik direnç genlerini (özellikle karbapenemazları) edinme yeteneği, güçlü virülans faktörleri ve klonal yayılım kapasitesi nedeniyle *K. pneumoniae* gelecekte kritik bir patojen olmaya devam edecektir. Karbapenem dirençli (CRKp) ve hipervirülan (hvKp) suşların birleşimiyle oluşan dirençli-hipervirülan (dr-hvKp) fenotipler, tedaviyi neredeyse imkânsız hale getiren yeni bir meydan okumadır. CRKp enfeksiyonlarında mortalite oranlarının %40'a kadar çıkması, acil ve yenilikçi çözümler geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Gelecek Perspektifleri

K. pneumoniae tehdidiyle mücadelede gelecekteki yaklaşımlar teknoloji odaklı ve multidisipliner olmalıdır:

Hızlı Tanı Sistemleri: Yapay zekâ destekli moleküler yöntemler (PCR, WGS) enfeksiyon ve direnç genlerini saniyeler içinde saptayarak tedaviye başlama süresini kısaltacaktır.

Genomik Sürveyans: WGS, salgın izleme ve yeni direnç genlerinin klonal yayılımını gerçek zamanlı takipte altın standart olmaya devam edecektir.

Yeni Antimikrobiyal Stratejiler:

Anti-virölans ajanlar: Kapsül sentezi veya siderofor sistemlerini hedefleyerek patojeniteyi azaltır.

Faj tedavisi: MDR suşlara karşı umut vadeden bir yöntemdir.

Aşı geliştirme: Çok değerli kapsül konjugat aşıları, yüksek riskli popülasyonlarda enfeksiyon yükünü azaltmada uzun vadeli çözüm sunar.

Sonuç olarak, *K. pneumoniae* ile mücadelede başarı, sürekli evrim geçiren bu patojene karşı araştırma, klinik uygulama ve halk sağlığı önlemlerinin eş zamanlı ve adaptif yürütülmesine bağlıdır.

KAYNAKÇA

- Bengoechea, J. A., & Sa Pessoa, J. (2019). *Klebsiella pneumoniae* infection biology: Living to counteract host defences. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(2), 123–144. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy043>
- Cantón, R., et al. (2012). Epidemiology and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(5), 413–420.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Guidelines for infection control in healthcare settings.
- Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. In *Antimicrobial Resistance: A Global Crisis* (pp. 1–17). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_1
- Martin, R. M., & Bachman, M. A. (2018). Colonization, infection, and the *Klebsiella pneumoniae* human reservoir. *Microbiology Spectrum*, 6(6), 1–20.
- Munoz-Price, L. S., Poirel, L., Bonomo, R. A., Schwaber, M. J., Daikos, G. L., Cormican, M., ... Quinn, J. P. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)
- Nordmann, P., et al. (2009). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 556–576.
- 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.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00078-15>
- Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657–686.
- Pitout, J. D. D., et al. (2019). New β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(6), 515–522.
- Pitout, J. D. D., Nordmann, P., & Poirel, L. (2015). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 5873–5884. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>
- Poirel, L., et al. (2004). OXA-48-type carbapenemases: A new challenge for clinicians and microbiologists. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(12), 4493–4499.
- Russo, T. A., & Marr, C. M. (2019). Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(3), e00001-19.
- Shon, A. S., Bajwa, R. P. S., & Russo, T. A. (2013). Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: A new and dangerous breed. *Virulence*, 4(2), 107–118.
<https://doi.org/10.4161/viru.22718>
- Walsh, T. R., et al. (2005). Metallo- β -lactamases: The quiet before the storm? *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2), 306–325.
- World Health Organization (WHO). (2023). Global action plan on antimicrobial resistance.

- Wyres, K. L., & Holt, K. E. (2018). *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 45, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.04.004>
- Yiş, R., et al. (2021). *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve alt türevlerinin araştırılması ve fenotipik yansıma. *ANKEM Dergisi*, 35(1), 1–8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2021.001>
- Yong, D., et al. (2009). Characterization of NDM-1 carbapenemase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(12), 5046–5054.

MANTAR ENFEKSİYONLARI VE SINIFLANDIRILMASI

Esra TAŞ¹

Meryem YEŞİL ÇOLAK²

1. GİRİŞ

Funguslar olarak da isimlendirilen mantarlar, doğada yaygın olarak bulunan ökaryotik mikroorganizmalardır. Büyük oranda kitin ve glukandan oluşan sert hücre duvarına ve ana sterol kaynağı olarak kolesterol yerine ergosterolün bulunduğu bir hücre zarına sahip olmaları ile diğer ökaryotlardan ayrılmaktadırlar [1,2].

Mantarların genetik, biyokimyasal, taksonomik özelliklerini ve etkileşimini inceleyen bilim dalı mikoloji olarak tanımlanmaktadır. Mikoloji; Yunanca mykes (şapkalı, mantar veya mantara benzeyen herhangi bir şey) ve logos (bilim) kelimelerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur [3,4]. Yapılan gözlemler, araştırmalar ve bulgulara paralel olarak mikoloji bilim dalı oldukça kapsamlılaşarak, alt dallara ayrılmıştır. İnsanlarda mantarların neden olduğu hastalıkların tanısı, korunma ve kontrol yöntemleri, tedavinin yönlendirilmesi ve izlenmesi amacıyla hastaya ait örneklerin incelenmesi, testlerin seçimi ve uygulanması, sonuçların yorumlanması ve tıbbi konsültasyonun da dahil olduğu kliniğe özgün laboratuvar bilimi ve uzmanlık

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

² Doç. Dr. Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-9876-935X.

alanı tıbbi mikoloji olarak özelleşmiştir [5]. Mantar enfeksiyonları ise mikoz olarak adlandırılmaktadır.

Mantar enfeksiyonlarının tanımı ve bilimsel çalışmalarına ilk çağlarda başlanmakla birlikte, orta çağın sonlarına doğru enfeksiyon hastalıklarından da söz edilmesiyle hekimler ve bilim insanları mikozları ve etiyolojik etkenlerini anlamaya çalışmışlar, resmetmişlerdir. 19. yüzyıldan sonra bu mikroorganizmalar hakkındaki bilgiler artmaya başlamıştır [6,7].

Mikroskobun keşfiyle gerçek anlamda ilk sistematik çalışmalar ve mantarların insanlarda hastalığa yol açtığına dair ilk bilgiler 1839'da Langenbek'in oral lezyonlu bir hastadan maya mantarı izole etmesi, 1841'de Berg'in pamukçuğun fungal etyolojisini tespit etmesiyle elde edilmiştir [8,9]. O zamanlardan günümüze mantarların çeşitli yönlerini keşfeden çalışmalar yapılmaktadır ve yaklaşık 900 mantar türünün insanlar için enfeksiyon etkeni patojen olabileceği bildirilmektedir [10]. Bu türler de deride basit yüzeysel enfeksiyonlardan şiddetli deri enfeksiyonları ve hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara kadar değişebilen, geniş yelpazede klinik tablolara neden olabilmektedirler.

Günümüz modern tıptaki ilerleyiş, mantar enfeksiyonlarına açık büyük bir popülasyon oluşturmuştur [11]. Günümüzde immün sistemi baskılanmış, kronik ağır hastalıkları olan geriatrik hastaların artması ve bu gibi hastaların yoğun bakım servislerinde uzun süreli yatışı, cerrahi girişimlerinin, doku ve organ transplantasyonunun artması, kapsamının genişlemesi ve protez kullanımının yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin bilinçsiz ve/veya yaygın kullanımı gibi kolaylaştırıcı nedenlerle mantar enfeksiyonlarında artış dikkat çekmektedir [12,13].

2. MANTAR HASTALIKLARININ PATOGENEZİ

Mantarların neden olduğu hastalıkların patogenezi; toksisite alerji ve enfeksiyon olmak üzere üç mekanizma ile açıklanmaktadır [14]:

2.1. Alerji

Küf sporlarının inhalasyonu ile solunum hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Doğada serbest yaşayan mantarların havadaki sporlarının solunum yoluyla veya inokülasyon ile alınarak, bu sporlar ve diğer mantar yapıları insanlar için kuvvetli alerjen olabilmekte ve kişide aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturabilmektedir. Bu alerjenler vücutta depolandığı bölgeye göre en çok konjunktivit, rinit, bronşiyal astım, alveolit veya genleşmiş pnömoniye, ürtiker ve sistemik anafeksiye sebep olabilmektedirler.

2.2. Toksisite

Bazı filamentöz mantarların besinler üzerinde üreyerek oluşturduğu mikotoksinleri (patulin, sitrinin, aflatoksin, okratoksin A) insanların almasıyla oluşmaktadır. Bu mikotoksinler deri duyarlılığına, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına, nekroza ve bağışıklık yetmezliğine de neden olmaktadır. Bazı mikotoksinler nörotoksik etki de göstermektedir. Pek çok mikotoksinin uzun süreli etkisi, özellikle karaciğerde kanser oluşumunda önemli role sahiptir. En iyi bilinen ve karsinojen özellikte olan toksin aflatoksindir.

2.3. Enfeksiyon

İnsanlarda enfeksiyona yol açan mantarlar; vücuda girdiğinde konağın yüksek ısısından etkilenmeyen, savunma mekanizmaları ve doku içindeki azalmış oksidasyon-redüksiyon potansiyeline rağmen hayatta kalan, bulundukları yerlerdeki maddeleri parçalayacak enzimleri içeren mikroorganizmalardır.

Mantar etkenlerinin neden olduğu enfeksiyonlar beş grupta incelenmektedir [Tablo 1].

Tablo 1. Mikoze etkenlerinin sınıflandırılması [15,16].

	Mikoz	Etken
Yüzeyel	Pityriasis versicolor	<i>Malessezia</i> türleri
	Tinea nigra	<i>Hortaea werneckii</i>
	Ak piedra	<i>Trichosporon beigeli</i>
	Kara piedra	<i>Piedra hortae</i>
Kütanöz	Dermatofitoz	<i>Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton</i> türleri
	Deri, mukoza ve tırnak kandidozu	<i>Candida albicans</i> ve diğer <i>Candida</i> türleri
Subkütanöz	Sporotrikoz	<i>Sporothrix schenckii</i>
	Kromoblastomikoz	<i>Phialophora verrucosa, Fonsecaea pedrosoi</i>
	Miçetoma	<i>Madurella mycetomatis, Pseudallescheria boydii</i>
	Feohifomikoz	<i>Exophiala, Bipolaris, Exserohilum</i> türleri
Sistemik	Koksidiodomikoz	<i>Coccidioides immitis, Coccidioides posadasii</i>
	Histoplazmoz	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	Blastomikoz	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	Parakoksidiodomikoz	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Fırsatçı	Sistemik kandidoz	<i>Candida albicans</i> ve diğer <i>Candida</i> türleri
	Kriptokokkoz	<i>Cryptococcus neoformans, Cryptococcus gattii</i>
	Aspergilloz	<i>Aspergillus fumigatus</i> ve diğer <i>Aspergillus</i> türleri
	Hiyalohifomikoz	<i>Fusarium, Paecilomyces, Trichosporon</i> türleri
	Feohifomikoz	<i>Cladophialophora bantiana, Alternaria, Cladosporium, Bipolaris, Exserohilum</i> türleri
	Mukormikoz	<i>Rhizopus</i> türleri, <i>Lichtheimia, Cunninghamella</i> ve diğer zigomisetler
	Pnömosistis pnömonisi	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
	Penisilloz	<i>Penicillium marneffei</i>

2.3.1. Yüzeyel Mikoze lar

Enfeksiyon deri, tırnak, saç ve mukoza gibi vücut bölümlerinde saç ve derinin dış tabakalarına sınırlıdır. Hücresel immün yanıtı nadiren uyarılar ve genellikle kozmetik sorunlara yol açarlar. Başlıca dört farklı yüzeyel mikoz tablosu görülebilmektedir [17].

Pitriasis versikolor (Tinea versikolor, Samyeli): *Malassezia furfur*'un etken olduğu, derinin stratum korneum tabakasını tutan kronik, hafif yüzeyel bir deri enfeksiyonudur. Genellikle göğüs, sırtın üst kısmı, kollar ve karın bölgesinde ayrı ayrı serpilmiş tarzda hipo ya da hiper pigmentasyonla karakterize maküler lezyonlar oluşturmaktadır. Lezyonlar kroniktir ve deriden farklı renklerdeki maküler yamalar zamanla genişleyerek birleşebilmekte ancak lezyonlarda pullanma, inflamasyon ve iritasyon çok az görülmektedir. Tanı, enfekte deri kazıntılarının %10-%20 KOH veya kalkofluor beyazı ile doğrudan mikroskopta inceleme ile doğrulanır. Kısa, eğri, septumlu hifler ve tomurcuklanan maya hücreleri (spagetti ve köfte görünümü) görünümündedir. Selenyum sülfid'in günlük uygulamaları ile tedavi edilmektedir. Topikal veya oral azoller de etkilidir [18,19].

Tinea nigra: *Hortaea (Exophiala) werneckii* tarafından derinin stratum korneum tabakasında oluşturulan yüzeyel, kronik ve asemptomatik bir enfeksiyondur. Lezyon genellikle avuç içinde koyu renk (kahverengi-siyah) değişimi şeklinde görülür. Lezyonun dış kısmından KOH ile yapılan deri kazıntılarının mikroskopik ve kültür incelemesiyle melanize hücre duvarı olan tomurcuklanan maya hücreleri ve dallanan hifler görülmektedir. *Tinea nigra* salisilik asit gibi keratolitik solüsyonlar veya azol grubu antifungal ilaçlarla tedavi edilebilmektedir [17,20].

Kara Piedra: *Piedraia hortae* tarafından oluşturulan saç tellerinin nodüller enfeksiyonudur. Saçta telemorfik, kültürlerde anamorfik şekli görülmektedir. Klinik olarak enfekte saçta sert siyah nodüler şeklindedir. Tanı, mikroskopik incelemede

askusların ve askosporların görülmesi ile konulur. Tedavi, hastalıklı kıl veya saç telinin uzaklaştırılması ve topikal antifungal uygulaması şeklindedir [17,21].

Ak piedra: *Trichosporon beigeli* etkindir. Saçta, sakal ve bıyıkta yumuşak, büyük, sarımsı nodüller şeklinde görülmektedir. Tanı örneğin mikroskopik incelenmesi ve kültür ile konulmaktadır. Tedavide selenyum disülfid gibi keratolitik ilaçlar ve ergosterol sentezini inhibe eden topikal mikonozal nitrat bileşikleri kullanılmaktadır. Ağır olgularda oral ketokonazol de kullanılabilir [17,22].

2.3.2. Kutanöz Mikozyalar

Kutanöz mikozyalar, yüzeysel keratinize dokuyu (tırnak, deri ve saç) enfekte eden mantarlar tarafından oluşturulur. Etken, kırk civarında benzer mantarların oluşturduğu dermatofitlerdir. Dermatofitler, keratinofilik mantarlardır ve keratini substrat olarak kullanabilirler. Deri kazıntısında hiyalen, dallanan septalı hiflerin ve artrokonidya zincirlerinin gösterilmesi ile tanınırlar. Kültürde çoğu türün morfolojik özellikleri birbirine yakındır ve tanımlama zordur. Koloni görünümü ve mikroskopik morfolojideki ince değişiklikler ve az sayıdaki vitamin ihtiyaç farklarına göre tür düzeyinde ayrımları sağlanmaya çalışılır. En önemli kutanöz mikozya etkeni olan dermatofitler:

- ***Epidermophyton***; deri ve tırnakları enfekte eder, saçta enfeksiyon etkeni değildir.
- ***Trichophyton***; deri saç ve tırnaklarda enfeksiyon etkindir.
- ***Microsporum***; deri ve saçı enfekte eder, tırnakta enfeksiyon etkeni değildir.

Dermatofitler yaygın enfeksiyonlardan biridir ve dermatofit enfeksiyonlarını tanımlamak için “tinea” terimi kullanılmaktadır. En sık rastlanan dermatofit enfeksiyonları sekiz gruba ayrılabilir.

Tinea pedis (atlet ayağı): Tinea pedis, tüm dermatomikozlar arasında prevalansı en yüksek olandır. Etken sıklıkla *T. rubrum*, *T. mentagrophtes* ve daha az sıklıkla *E. floccosum*'dur. Genellikle ayak parmaklarının kronik enfeksiyonu olarak görülür. Başlangıçta parmak aralarında kaşıntı vardır ve zamanla veziküller gelişir. Veziküllerin rüptüre olmasıyla sıvı sızıntısı başlar. Parmak aralarındaki deri masere olarak soyulur. Soyulma ile oluşan çatlaklardan sekonder bakteri enfeksiyonları gelişme riski bulunmaktadır.

Tinea unguium (Onikomikoz): En sık etken *T. rubrum* olmakla *T. mentagrophts*, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Hendersonula roruloidea* ve *Sctalidium hyalinum*'dur. Tırnağın invazyonuyla oluşan tablodur. Bir ya da birden fazla el ya da ayak tırnağını tutabilir. Hiflerin tırnağa invazyonu ile tırnak sarı, gevrek, kaba ve ufalanır haldedir.

Tinea manum: En sık etkeni *T. rubrum*'dur ve hastalık genellikle tek taraflı ve sağ eldedir. Şiddetli kaşınma ve yanma hissi mevcuttur. Tek taraflı olması sebebi ile dishidrotik egzamadan ayrılabilir.

Tinea barbae: Yüz, boyun veya yüzde akut veya kronik folikülit şeklinde görülmekte ve sıklıkla *T. verrucosum* etkendir. Püstüler veya kuru pullu lezyonlar izlenebilmektedir [23].

Tinea korporis: Tüysüz deriyi etkilemekle *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis* etkendir. Belirgin sınırlarla halka şeklinde lezyonlarla karakterizedir.

Tinea kapitis: Klinikte üç gruba ayrılmaktadır: 1) Antropofilik tinea capitis (gri leke), genellikle saçta iltihaplı olmayan gri lekeler olarak görülür ve etken *Microsporum audouini*'dir. 2) Zoofilik tinea capitis, evcil veya çiftlik hayvanlarından bulaşmakladır ve etken sıklıkla *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*'dir. İnflamatuvar süpüratif irinli lezyonlar kerion olarak adlandırılmaktadır ve kerion, keloit,

geçici alopesi ve inflamasyon ile sonuçlanabilmektedir. 3) Siyah nokta *tinea capitis*, kronik enfeksiyon şeklinde yetişkinlerde görülmektedir. Saç kırılmaları ile karakterize ve saç foliküllerinin siyah konidyumlarla dolması gözlemlenmektedir. Etken *T. tonsurans*'dır.

Tinea favosa (favus): *Tinea capitis*'in *scutula* (kabuk) oluşumu ile karakterize ve kalıcı saç kaybına neden olan oldukça bulaşıcı ve ciddi formudur. *T. schoenleinii* kaynaklıdır.

Tinea kruris: Kasık bölgesinin akut veya kronik mantar enfeksiyonu olarak görülür ve “kasık mantarı” olarak da adlandırılır. Genellikle ayak mantarı ve tırnak enfeksiyonları da eşlik eder. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* gibi mayalar neden olmaktadır.

2.3.3. Subkütan Mikozylar

Subkütan mikozylara neden olan mantarlar toprakta ve çürüyen bitkilerde bulunmaktadır. Toprakta ve bitkilerde bulunan etken travma (diken, kıymık, yabancı cisim, ısırık) yoluyla vücuda girerek travmaya açık yerlerde (ayak, bacak, kalça, el, kol) enfeksiyon oluşturabilmektedir. Enfeksiyon derialtı dokusu ile sınırlıdır ancak nadiren sistemik yayılım gösterebilir. Genellikle derin ülserli lezyonlar oluştururlar. Tedavileri zordur, hayatı tehdit eden hastalıklar oluşturabilir ve çoğunlukla cerrahi girişim gerektirir. Subkütan mikozylar altı grupta incelenebilmektedir:

2.3.3.1. Sporotrikoz (gül bahçivani hastalığı)

Etken *Sporothrix schenckii*, çürüyen bitkiler üzerinde bulunan termal dimorfik bir mantardır. Enfeksiyonları en sık ayak, bacak, el, kol gibi travmaya açık bölgelerde görülür. Deriden travmayla vücuda girmesiyle iki klinik formu bulunmaktadır:

- I. **Lenfokutanöz form:** En sık görülen formdur. Etken vücuda travmayla girer, enfeksiyon öncelikle derialtı dokusunu tutar ve daha sonra lenfatikler boyunca yayılarak genellikle enfeksiyon bölgesini drene eden bölgesel lenf düğümlerinde durur. Sporotrikoz ülser ve drene olma eğilimi gösteren kronik bir enfeksiyondur.
- II. **Ekstrakutanöz form:** Direkt inokülasyon veya birincil odaktan hematojen yolla deri dışı spototrikozlar gözlenebilir. Direkt inokülasyonla daha çok göz enfeksiyonları olurken, diğer formlar hematojen yayılım sonucunda görülür. En sık görülen ekstrakutanöz form osteoartiküler sporotrikozdur. Diğer formlar santral sinir sistemi hastalığı ve multifokal kutanöz sporotrikozdur. Etkenin inhalasyonla alınması sonucunda immünsüpresif hastalarda pulmoner tutulum görülebilmektedir.

Sporotrikoz tanısı, dokudan ve enfekte sıvılardan alınan materyalin kültürü ve mikroskopik incelenmesi ile konulabilmektedir.

2.3.3.2. Kromoblastomikoz

Toprak ve çürüyen bitkilerde bulunan mantar etkenlerden birinin travmatik inokülasyonu ile gelişen subkütan mikotik bir enfeksiyondur. *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Rhinocladiella aquaspersa* ve *Cladophialophora carrionii* etken olabilmektedir ve bu mantarların hepsi esmer mantar (dematiaceous) olup, hücre duvarları melanin içermektedir. Bu esmer mantarlar pigmentasyon, antijenik yapı, morfoloji ve fizyolojik özellikleri açısından benzerdir ve konidya geliştirme şekillerine göre tanımlanırlar.

Etken mantarlar genellikle ayak ve bacak derisinden içeri girerek, primer lezyon verrüköz ve siğil benzeri bir hale gelir, lenfatik drenaj boyunca yayılır. Lezyonun yüzeyinde küçük

ülserler veya hemopürülan "siyah noktalar" görülebilmektedir. Lenf kanallarının sekonder enfeksiyonu, tıkanması ve fibrozisi sonucu nadiren fil hastalığı gelişebilir. Histolojik olarak lezyonlar granümatözdür ve lökosit ve dev hücrelerin içinde koyu sklerotik cisimcikler görülebilir. Tanıda lezyonlardan kazıntı veya biyopsi örnekleri %10 KOH ile koyu yuvarlak hücreler açısından mikroskopik olarak incelenir. Etiyolojik etkene bağlı olmadan sklerotik cisimciklerin görülmesi kromoblastomikoz için tanı koydurucudur [24]. Tedavi de geniş sınırlı cerrahi eksizyon küçük lezyonlarda tercih edilen tedavidir. Büyük lezyonlarda flusitozin veya itrakonazol ile tedavi etkili olabilir. Lokal uygulanan ısı yararlıdır. Tekrarlamalar sıktır, esas olarak tropik bölgelerde görülür [17].

2.3.3.3. Feohifomikoz

Feohifomikoz, dokuda koyu renk pigmentli septalı hiflerin varlığı ile karakterize enfeksiyondur. Hem kutanöz hem de sistemik enfeksiyonlarda tanımlanmaktadır. Subkütan dokuda soliter kapsüllü kistik lezyondan sinüzit-beyin apsesine kadar değişebilen farklı klinik formlar vardır. Yüzden fazla esmer küf mantarı çeşitli feohifomikoz enfeksiyonları ile ilişkilidir. Doğada normal olarak bulunan ekzojen küflerdir. *Cladophialophora bantiana*, *Exophiala jeanselmei*, *Phialophora richardsiae*, *Bipolaris spicifera* ve *Wangiella dermatitidis* feohifomikozda sık etkenleridir. Dokuda hifler büyük (çapları 5-10µm), genellikle bükülmüş ve maya hücreleri ile beraber olabilir. Bu yapılar diğer mantarlardan hücre duvarlarındaki melanin yapısı ile ayrılır. Genel olarak tedavide itrakonazol veya flusitozin tercih edilecek ilaçlardır.

2.3.3.4. Miçetoma

Madura ayağı veya miçetoma, gerçek mantarlar (ömiçetoma) veya *Aktinomiçes* (aktinomiçetoma) türü bakteriler tarafından oluşan kronik granülamatöz yumuşak doku

enfeksiyonudur. Her iki tip miçetomanın doğal gidişi ve klinik görünümü benzerdir, ancak aktinomiçetoma daha invazif ve subkütan dokudan kaslara daha yayılıcı özelliktedir. *Pseudallescheria boydii* (anamorf *Scedosporium apiospermum*), *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Exophiala jeanselmei* ve *Acremonium falciforme* micetomaya neden olan mantarlardır. Miçetoma, kontamine toprağın travmatik inokülasyonundan sonra gelişir. Ayaklar ve ellerin subkütan dokusu en fazla tutulan bölgelerdir. Tedavi edilmeyen lezyonlar uzun yıllar kalabilmekte ve derin dokulara uzanarak şekil bozukluğuna ve işlev kaybına neden olabilmektedir [25].

2.3.3.5. Rinosporodiox

Etken *Rhinosporidium seeberi*'dir. Mukozalarda lokalize enfeksiyonlar yapar. En sık burun ve konjunktivaya tutulur. Nadiren anüs, genital bölge, kulak, farinks, larinkste de ortaya çıkabilir. İri polip, tümöral kitle, siğil benzeri lezyonlarla karakterize kronik granülomatöz bir hastalıktır. Lezyonlar çok damarlı kolay kanayan özelliktedir. Tanı lezyonun mikroskopik olarak incelenmesi ile konulur. Tedavi cerrahi eksizyondur.

2.3.4. Sistemik (Endemik) Mikoılar

Sistemik mikoz etkeni mantarlar, doğada ve toprakta yaygın olarak bulunmaktadır ve bu grupta *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Paracoccidioides brasiliensis* bulunmaktadır. Bu dört patojen dimorfiktir ve enfeksiyonları endemik coğrafi bölgelerde sınırlıdır. *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* ve *P. brasiliensis* dokuda tomurcuklanan maya şeklinde görülürken *C. immitis* sferül şeklinde görülmektedir.

İç organlarla ilişkili olup, geniş çaplı yayılım gösterebilen organları ve derin dokuları tutan mantar enfeksiyonlarıdır. Etkenler inhalasyonla alınır ve akciğerlere ulaşarak burada birincil akciğer mikozunun oluşumuna yol açarlar. Akciğerlerden

kan ve lenf yoluyla diğer organlara ve deriye ulaşan etken deride granülomatöz/yanısal enfeksiyon odaklarının oluşmasına neden olur. Laboratuvar tanısı etkenin mikroskopik olarak direk gösterilmesini, izolasyonunu ve antikorların saptanmasını kapsar. Tedavide amfoterisin B ve azoller yardımcı olmaktadır. Sistemik mikozlar dört grupta incelebilmektedir [Tablo 2].

Tablo 2. Sistemik mikozlar [17].

	Etyoloji	Ekoloji	Coğrafi dağılım
Histoplazmoz	<i>H.capsulatum</i>	Yarasa ve kuşların yaşam alanı; alkali toprak	Ohio, Missouri ve Mississippi nehir vadileri; Orta Afrika
Koksidiomikoz	<i>C.posadasii</i> veya <i>C.immitis</i>	Toprak, kemiriciler	ABD'nin güney batısındaki kurak bölge, Meksika, Orta ve Güney Amerika
Blastomikoz	<i>B.dermatitidis</i>	Bilinmiyor	Mississippi, Ohio ve ABD'nin güney doğusu
Parakoksidioidomikoz	<i>P.brasiliensis</i>	Bilinmiyor	Orta ve Güney Amerika

2.3.4.1. Histoplazmoz

Histoplasma capsulatum, histoplazmoza neden olan dimorfik toprak saprofitidir. *H. capsulatum* ve konidyaların inhalasyonu ile gelişen histoplazmoz insidansı belirgin ölçüde değişken olup, olguların çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmektedir. *H. capsulatum* zorunlu hücre içi paraziti olduğundan dokuda mayalar tipik olarak makrofajlar içerisinde.

İnhalasyondan sonra, konidyadan maya hücresi gelişir ve çoğalmalarının devam ettiği alveolar makrofajlar tarafından yutulurlar. Makrofajlar içinde mayalar dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf bezleri gibi retiküloendotelyal dokuya dağılırlar. Olguların %95'inden fazlasında, oluşan hücresel immün yanıt, mayaların hücre içi üremesini engellemek üzere makrofajları aktive eden sitokinlerin salınmasına yol açar.

Kendini sınırlamış kas ağrısı, ateş, titreme, baş ağrısı ve balgamı olmayan öksürük ile karakterize grip benzeri bir tablodur. Ancak enfekte bireylerin çok azında ciddi yaygın histoplazmoz gelişir. Özellikle immünsüprese hastalar risk altındadır. Lenfadenopati, dalak ve karaciğer büyüklüğü, yüksek ateş, anemi tablosu gelişebilmektedir. Burun, ağız, dil ve bağırsaklarda mukokütanöz ülserler gelişebilir; kan, dalak, karaciğer ve kemik iliği makrofajları içinde maya hücreleri bulunabilir. Mikroskopik inceleme için hazırlanan preparatlar Giemsa yöntemine göre boyanarak makrofajlarla polimorf nüveli lökositler içindeki mayalar görülmeye çalışılabilir. Kültür için kanlı jeloz veya Sabouraud Agar besiyerlerinde birkaç hafta süreyle inkübe edilip üreme gözlelenebilir veya antikorlar, enfeksiyondan 2-5 hafta sonra aranabilir.

2.3.4.2. Kokzidioidomikoz

Coccidioides posadasii ve/veya *Coccidioides immitis* etkindir. Bu ikiz türler genotipik ve fenotipik analizlerle tanınır. Enfeksiyon, Amerika Birleşik Devletleri'nin güney batısı ile orta Amerika ve güney Amerika'nın yarı kurak, sınırları iyi belirlenmiş bölgelerinde endemiktir. Enfeksiyon genellikle kendini sınırlar; yayılma ölümcül seyredebilir.

Artrokonidyalardan inhalasyonu, klinik olarak belirsiz enfeksiyondan (%60'ında) ağır pnömonilere dek değişen çeşitli hastalık tablosu ortaya çıkarabilmektedir. Enfekte kişilerin %5'inde kronik kavernöz bir akciğer yerleşmesi gelişir. %1'inden daha azında kan yoluyla yayılma sonucu deri, kemik eklemler ve meninkslerde granülamatöz lezyonlar oluşur. Enfeksiyonların çoğu *C. posadasii* ile gelişmektedir. Besiyerlerinin çoğunda, beyaz-krem pamuksu koloniler oluşturur. Doku, balgam veya diğer örneklerin histolojik kesitlerinde sferülleri tanısaldır. Amfoterisin B ve azol türevleri tedavide kullanılabilmektedir.

2.3.4.3. Blastomikoz

Blastomycetes dermatitidis blastomikoza neden olan termal dimorfik mantardır. Toprakta bulunan bu mantarlar solunum yoluyla insana bulaşmaktadır. Özellikle ABD'nin doğu ve kuzey eyaletleriyle, Mississippi havzasında, Orta Amerika ve Afrika'da görülebilmektedir.

Blastomikoz primer olarak akciğer mikoza şeklinde seyreder. Sekonder olarak kan yoluyla yayılarak en fazla deri ve kemik olmak üzere diğer organları tutar. Laboratuvar tanısı, etkenin balgam, deri lezyonlarında cerahat veya biyopsi materyallerinde mikroskopik olarak gösterilmesine veya bu örneklerde izolasyonuna dayanır. Tedavide amfoterisin B uygulanır.

2.3.4.4. Parakoksidiodomikoz

Termal dimorfik mantar olan *Paracoccidioides brasiliensis* orta ve güney Amerika'da endemik olan parakoksidiodomikozun etkenidir.

P. brasiliensis'in solunumuyla ilk lezyonlar akciğerlerde oluşur. Yıllar boyu sürebilecek bir sessizlik döneminden sonra, pulmoner granülom, kronik progresif pulmoner hastalık veya diseminasyon hastalık oluşturmak üzere aktif hale gelebilir. Balgam, eksuda, biyopsiler ve diğer lezyonlardan alınan örnekler, KOH veya kalkofluor beyazı ile doğrudan incelendiğinde maya hücreleri belirgin görülebilmekte, serolojik testler de kullanılabilmektedir. Tedavide parakoksidiodomikoza karşı itrakonazol en etkili ilaç olarak görülmektedir, fakat ketokonazol ve trimetoprim-sulfametoksazol de etkilidir. Ağır hastalıklar amfoterisin B ile tedavi edilebilir [17].

2.3.5. Fırsatçı Mikozlar

İnsandaki mantar enfeksiyonları sıklıkla deri veya akciğerlerde lokalize olmasına karşın sistemik olarak da fırsatçı

enfeksiyonlar oluşturabilmektedir [5]. Spesifik olarak bağışıklık baskılanması (örneğin; solid organ veya kök hücre nakli, hematolojik malignite, antineoplastik kemoterapi, uzun süreli glukokortikoid kullanımı, nötropeni), gastrointestinal mukozanın zarar görmesi, santral venöz kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral beslenme, hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği ve genetik duyarlılık gibi kolaylaştırıcı nedenlerin etkisi ve yüksek ölüm oranları ile ilişkili oldukları için fırsatçı mikozlar büyük bir endişe kaynağıdır. Fırsatçı mikozlar kandidoz, aspergilloz, mukormikoz, kriptokokkoz, pneumocystis pnömonisi ve penisillioz olarak altı grupta incelenebilmektedir.

2.3.5.1. Kandidoz

Candida cinsine ait birçok türün oluşturduğu çok çeşitli enfeksiyonların tümüne kandidoz veya kandidiyazis denilmektedir. *Candida* türleri; deri, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistemde normal insan florasının bir parçasıdır ancak fırsatçı patojenler olarak da nitelendirilen *Candida*'lar; bireysel ve çevresel koşulların konak aleyhine olduğu durumlarda hafif yüzeysel enfeksiyonlardan ağır sistemik enfeksiyonlara kadar çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir. Bu risk faktörleri tablo 3'te özetlenmektedir [26]. Ayrıca *Candida*'ların kendilerine ait virülans faktörleri de enfeksiyon açısından önem arz etmektedir [27,28].

Tablo 3. Kandidoz riskini arttıran faktörler.

Gastrointestinal kolonizasyonun artmasına sebep olan faktörler	Antibiyotik kullanılması Antiasid veya simetidin tedavisi Parantral beslenme Diyareler
Sistemik konak savunmasının bozulmasına neden olan faktörler	İleri yaş Böbrek yetmezliği Nötropeni Diabetes mellitus AIDS Malign hastalıklar
İyatrojenik faktörler	Kateter kullanımı Uzun süren cerrahi girişimler

Candida türleri geniş enfeksiyon tablolarına sebep olabilmektedir [19-31]:

A) Yüzeyel *Candida* Enfeksiyonları

a) Oral Kandidiyazis

- Kronik atrofik kandidiyazis
- Akut pseudomembranöz oral kandidiyazis (pamukçuk)
- Kronik hiperplastik kandidiyazis

b) *Candida Vulvovajiniti ve Balanit*

c) *Candida* Özofajiti

B) Primer Kutenöz Kandidiyazis

- Ayak parmak aralarının *Candida* enfeksiyonu
- İntertrigo
- Konjenital kutenöz kandidiyazis
- Diyaper raş

a) Kronik mukokutanöz kandidiyazis

b) Onikomikoz ve paronişi

C) İnvaziv *Candida* Enfeksiyonları

- a) Kandidemi
- b) Trombofilebit
- c) Akut dissemine kandidiyazis
- d) Gastrointestinal kandidiyazis
- e) Pulmoner kandidiyazis
- f) Kronik dissemine kandidiyazis

D) Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

- Beyin apsesi ve metastatik ensefalit
- Menenjit

E) Kardiyovasküler Enfeksiyonlar

- Endokardit
- Perikardit
- Miyokardit

F) Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Alt Üriner Enfeksiyon
- Renal Kandidiyazis

G) Kemik ve Eklem Enfeksiyonu

- Artrit
- Osteomyelit

H) Oküler Enfeksiyon

- Endoftalmit

İnsanlardan en çok izole edilen ve enfeksiyonların %90'ından sorumlu olan *Candida* türleri ve güncel isimlendirilmesi aşağıdaki gibidir [32];

- *Candida albicans*
- *Candida tropicalis*
- *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*)
- *Candida parapsilosis* (*Candida parapsilosis sensu stricto*)
- *Candida kefyr* (*Kluyveromyces marxianus*)
- *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*)
- *Candida lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*)
- *Candida dubliniensis*
- *Candida guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*)

C.albicans, en sık izole edilen *Candida* türü olmasına rağmen son yıllarda non-albicans türlerin sıklığında artış olduğu bildirilmektedir [33].

Candida’ların tanısı ve tiplendirilmesi geleneksel olarak makroskopik ve mikroskopik olarak morfolojik karakterlerinin incelenmesi ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. Morfolojik olarak koloni rengi ve görünümü, hif veya pseudohif (yalancı hif) üretimi, germ tüp veya klamidospore oluşturma yetenekleri gibi özellikleri, biyokimyasal olarak da karbonhidrat fermentasyon ve asimilasyonu, nitrat asimilasyonu ve üre hidrolizi değerlendirilmektedir [34]. Serolojik testler, hızlı tanı yöntemleri (enzimatik ve florojenik testler), ticari otomatik sistemler ve son zamanlardaki moleküler teknikler *Candida* türlerinin tanısı ve tanımlanmasında yer alan yöntemlerdendir.

1950’li yılların sonlarına doğru Amfoterisin B’nin ortaya çıkması tedavide bir devrim olmakla birlikte genellikle flusitozin, vorikonazol, flukonazol, posakonazol gibi antifungal ilaçlar tedavide yaygın kullanılmaktadır [35].

En önemli koruyucu önlem konak direncini yüksek tutmak ve mikrobiyotanın normal dengesini bozmaktan kaçınılmaktadır.

2.3.5.2. Kriptokokkoz

Kolayca aerosolize olan *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gatii*' nin inhalasyonu ile başlayan enfeksiyonlardır. *C. neoformans* ve *C. gatii* çevrede bulunan basidiomicetli mayalardır. Diğer patojen mantarlardan farklı olarak, bu maya hücrelerinde polisakkarid kapsül bulunmaktadır. *C. neoformans* immünokompetan kişilerde de görülebilmekle beraber, HIV/AIDS, hematolojik malignite ve diğer immünsüprese durumların olduğu hastalarda daha sıktır. *C. gatii* ile gelişen kriptokokkoz nadirdir ve çoğunlukla normal konakta görülür [8].

Her iki tür de kurumuş maya hücreleri veya küçük basidiosporların inhalasyonunu takiben bu nörotropik mayalar, bağışıklık sistemi yetersiz hastalarda çoğalarak akciğerlerden, meningoensefalit oluşturmak üzere merkezi sinir sistemine göç ederler. Bununla beraber diğer organları da (örn. deri, gözler, prostat) enfekte etme yeteneğindedirler. Beyin tümörü, beyin apsesi, dejeneratif merkezi sinir sistemi hastalıkları veya mikobakteri ve diğer mantar menenjitlerine benzer kronik menenjit tablosu en önemli klinik bulgusudur. Hastalar baş ağrısı, ense sertliği ve oryantasyon bozukluğundan yakınırırlar. Ek olarak deri, akciğer veya diğer organlarda lezyonlar olabilir. Kriptokok menenjitinin seyri değişkenlik göstermektedir, AIDS hastalarının %58'inde kriptokok menenjitisi görülmektedir.

Laboratuvar tanısında genellikle mikroskopi, kültür ve seroloji kullanılmaktadır. Kültür preparatları veya klinik örneklerin mikroskopta incelemesinde, küremsi tomurcuklanan hücrelerin (5-10µm çaplı) kalın, boyanmayan bir kapsülle çevrildiği görülür. Patojen olmayanlar da dâhil olmak üzere bütün

Cryptococcus türleri kapsüllüdür ve üreaz oluştururlar. Ancak *C. neoformans* ve *C. gatii*, 37°C'de üreme özellikleri ve uygun fenolik substratlardan (örn. katekolaminler) melanin oluşumunu katalizleyen bir fenol oksidaz olan lakkazı oluşturmaları ile patojen olmayan türlerden farklılık gösterir. Kapsül ve lakkaz iyi belirlenmiş virülans faktörleridir. Kapsül antijenin, serebrospinal sıvı, serum ve idrarda arandığı testler de kullanılabilir. Amfoterisin B ve flusitozin kombine tedavisi, flusitozin eklenmesi tartışmalı olsa da kriptokok menenjitinde standart kabul edilmektedir.

2.3.5.3. Aspergilloz

Aspergilloz, *Aspergillus* türleri ile gelişen bir grup hastalıktır. *Aspergillus* türleri doğada yaygın olarak bulunan saprofitlerdir ve aspergilloz tüm dünyada görülmektedir.

A. fumigatus en sık karşılaşılan insan patojenidir. *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* ve *A. lentulus* da hastalık oluşturabilen diğer türlerdir. *Aspergillus* türleri hızlı ürer ve karakteristik konidyal yapıyı taşıyan aerial hifler oluştururlar. Ucunda vezikül olan uzun bir konidyafor bulunur. Vezikül üzerinde fialidler vardır ve fialidler basipetal olarak konidya zincirlerini oluştururlar. Türler bu yapılarıdaki, boyut, şekil, doku ve konidyanın rengi gibi morfolojik farklılıklara göre tanımlanırlar.

Suda, toprakta ve çürüyen bitkilerle eşyalarda fazla sayıda bulunan *Aspergillus*'lar için hastane ortamlarının rezervuar oluşturduğu, bu mantarın hastanelerin iç ortam havasından, havalandırma ve su sistemlerinden, yer döşemelerinden, yemeklerden, süs bitkilerinden alınan örneklerde saptanabildiği bildirilmiştir [36]. *Aspergillus*'ların, hayvanlarda ve insanlarda birçok hastalığın etkeni olarak izole edilmeye başlanmasından sonra önemi gittikçe artmıştır [37].

Aspergillus enfeksiyonlarının birincil bulaş yolu konidiaların inhalasyonu ile olmaktadır. Solunum yoluyla alınan konidialar yaygın bir şekilde kolonize olur.

Akciğerler ve santral sinir sistemi, hastalığın en sık görüldüğü bölgeler olup paranazal sinüsler, dış kulak yolu, bronşektazi ve tüberküloz (TBC) sonrası oluşan kavitelerde de kolonize olabilmektedir [38]. Saprofitik kolonizasyon, saprofitik bronkopulmoner aspergilloz, solunum yolu ile alınan sporlarının antijenik uyarımı sonucunda oluşan alerjik hastalıklar; (alerjik astım, alerjik sinüzit, hipersensitif pnömonit, alerjik rinit, alerjik bronkopulmoner aspergilloz, toksik aspergilloz) önceden var olan kaviteleri miçellerinin doldurması ile gelişen aspergillom (mantar topu), sinüzit, osteomiyelit, trakeobronşit, akciğer nodülleri, endokardit, deri lezyonları, dokulara yayılarak invaziv sistemik enfeksiyonları (İPA) ve fungemiler etken klinik tablolarıdır [39-42]. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda *A. flavus*'un oluşturduğu aflotoksin B1'in karaciğer kanserine neden olduğu ileri sürülmüştür [43].

Aspergillus'lar *C. albicans*'tan sonra insanda fırsatçı mantar enfeksiyonlarının ikinci en yaygın nedeni iken son 10–15 yıldır invaziv küf enfeksiyonlarının en önemli etkenidir ve yüksek mortalite oranlarına sahiptir [44,45].

Mikroskopik inceleme, kültür ve seroloji tanıda kullanılmaktadır. Balgam, diğer solunum sistemi örnekleri, akciğer doku biyopsileri tanıda yardımcı örneklerdir. *Aspergillus* hifleri dikromat dallanan, hiyalen, septalı, genişliği yaklaşık 4 µm olarak görülür. Koloni yapılarının morfolojilerine göre türler tanımlanır. Aspergilloma itrakonazol veya amfoterisin B ve cerrahi ile tedavi edilir. İnvazif aspergilloz klasik amfoterisin B ya da lipid fomüllerinin veya vorikonazolün çabuk başlanılmasını gerektirir. Daha iyi seyirli kronik nekrotizan pulmoner hastalık vorikonazol veya itrakonazol ile tedavi edilebilir. Alerjik

aspergillozlar kortikosteroid veya disodyum kromoglikat ile tedavi edilir [8].

2.3.5.4. Mukormikoz (zigomikoz)

Mukormikoz; Glomerulomycota şubesi, Mucormycotina alt şubesi, Mucorales takımında sınıflandırılan bir grup küf mantarı tarafından oluşturulan fırsatçı bir mikozdur. Bu mantarlar yaygın bulunan termotoleran saprofitlerdir. *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia*, *Cunninghamella* ve *Mucor* türleri bu mantarlar arasında önde gelen patojenlerdir. En sık karşılaşılan etken *Rhizopus oryzae*'dir. Diyabet ile ilişkili asidoz, lösemi, lenfoma gibi hematolojik hastalıklar, kortikosteroid kullanımı, ciddi yanıklar, immün yetmezlikler, diğer düşünlük yaratan hastalıklar ve demir tutucu olan deferoksamin ile diyaliz, hastalarda risk oluşturan durumlardır.

Hastalık, sinüsler, göz, kranial kemikler ve beyinin invazyonu ile hızlı bir şekilde seyreder. Kan damarları ve sinirler hasara uğrar ve hastalarda tutulan yüzde ödem, kanlı bir nazal eksuda ve orbital selülit gelişir. Torosik mukormikoz, sporangiosporların inhalasyondan sonra akciğerleri ve damarları invaze etmesiyle gelişir. Her iki lokalizasyonda da iskemik nekroz yaygın doku kaybına yol açar.

Nazal akıntı, doku veya balgamın direkt incelemesiyle, nadiren septalı, düzensiz dallanan ve eşit kalınlıkta olmayan geniş hifler (10-15 µm) görülür. Bu mantarlar besiyerlerinde büyük pamuksu koloniler oluşturarak hızlı ürerler. Tanımlama sporangial yapıya dayanmaktadır.

2.3.5.5. Pneumocystis pnömonisi

Pneumocystis jiroveci immün yetmezli hastalarda pnömoniye neden olan bir protozoan olduğu düşünülmekteydi ancak moleküler biyolojik çalışmalar askomiçetlerle ilişkili bir mantar olduğunu göstermiştir.

P. jiroveci'nin morfolojik olarak ince duvarlı trofozoitler ve sferik ya da ellips şeklinde (4-6 µm) ve dört, sekiz çekirdek bulunduran kalın duvarlı kist formu bulunmaktadır. Klinik örneklerin çoğunda, trofozoit ve kistler sıkı bir kitle halindedir. Enfeksiyonun bulaşma şekli bilinmemektedir ve aerosol şeklinde bulaş söz konusu olabilir.

İmmünsüpresyon olmadığı zaman, *P. jiroveci* hastalık oluşturmamaktadır. AIDS hastalarında CD4 lenfosit sayısı 400/µl'nin altında *Pneumocystis* pnömonisi görülmektedir.

Pneumocystis pnömonisi tanısını koymak için, bronkoalveolar lavaj, akciğer biyopsi ve indüklenmiş balgam örnekleri, kist ve trofozoitlerin varlığı açısından boyanarak incelenir. Giemsa, toluidin mavisi, methenamin gümüşleme ve kalkofluor beyazı uygun boyalardır. Örneklerin direkt flüoresan mikroskobu ile incelenmesinde kullanılan özgül monoklonal bir antikor mevcuttur, enfeksiyonun prevalansını belirlemede serolojik testler de kullanılabilir. Akut pneumocystis pnömonisi olguları trimethoprim-sulfametoksazol veya pentamidin isethionate ile tedavi edilir. Profilaksi günlük TMP-SMZ veya aerosol pentamidin ile sağlanır. Farklı uygun ilaçlar da vardır. Risk altındaki kişiler kemoprofilaksi ile korunurlar.

2.3.5.6. Penisilloz

Çevrede çok bol ve yaygın bulunan *Penicillium* türlerinden *Penicillium marneffe*, endemik fırsatçı bir patojendir. *P. marneffe* Çin, Tayland, Vietnam, Endonezya, Hong Kong, Tayvan ve Hindistan'ın Manipur bölgesini içine alan güneydoğu Asya'nın çeşitli bölgelerinde bulunur. HIV/ AIDS'e bağlı immün yetmezlik, tüberküloz, kortikosteroid kullanımı ve lenfoproliferatif hastalıklar enfeksiyon için önemli risk faktörleridir.

Fungemi, deri lezyonları, retikülo-endotelyal sistem başta olmak üzere çoklu organ tutulumu önemli klinik bulgulardır.

Erken dönemde belirti ve bulgular özgül olmayıp, öksürük, ateş, halsizlik, kilo kaybı ve lenfadenopati görülebilir. Hastaların %70'inde, çoğunlukla yüzde yerleşen kutanöz veya subkütanöz papül, püstül veya döküntüler vardır.

Deri, kan ve doku örneklerinde, mikroskopik inceleme ile maya hücrelerinin görülmesi ve üreme olması ile tanı konur. Tedavide amfoterisin B ve takibinde itraconazol kullanılır. Tedavi olmadığı durumlarda mortalite %90'lara ulaşabilir.

2.3.5.7. Diğer fırsatçı mikozlar

Konak savunması yetersiz olan bireyler, doğada bulunan ve aerosol spor oluşturabilen binlerce küf ile gelişebilecek enfeksiyonlara duyarlıdır. Ancak bu mantarların virülansı daha düşüktür. *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria* ve daha birçoğu patojenite gösterme potansiyelindedir.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2021:650-61.
2. Lehmann PF.(2005).Fungal structure and morphology. In: Merz WG, Hay RJ, editors. Topley&Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London: Hodder Arnold;p. 69-81.
3. Dixon DM, Fromtling RA. Morphology, Taxonomy and Classification of the Fungi. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. (Eds). Manual of Clinical Microbiology. 6. ed. Washington DC: ASM Pres, 1995: 699-708.
4. İnci R. Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması. Ustaçelebi Ş. (Ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 1015- 1021.
5. Yücel A. Tıp mikolojisinin dünü ve bugünü. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. İzmir, 1999: 3-15.
6. Gültekin A, Koç AN, Atalay MA. Candida Türlerinin Tanımlanmasında Kromojenik Besiyerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 22 (1): 24-30.
7. Yücel A. Medical Mycology: Yesterday and Today. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 1999, 30: 191-198.
8. Edwards JE. Candida species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2938-58.

9. Kwan Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea and Fabinger; 1992.
10. Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. Science. 2012;336:647.
11. Kohler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;5:a019273.
12. Hancı Yılmaz S, Dericci Karaca Y, Şirin MC, Şamlıoğlu P, Bayram A, Ağuş N, et al. Üçüncü basamak bir hastanede, geriatric olgularda izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık. Dicle Tıp Derg. 2015;42(4):438–44.
13. Richardson M, Lass-Florl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl 4):5-24.
14. Terr AI. Are indoor molds causing a new disease? J Allergy Clin Immunol, 2004;113(2):221- 226.
15. Anđ Küçüker M, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z. Tıbbi Mikrobiyoloji. 9. Baskı. 2002 Nobel Tıp Kitap Evi. ISBN: 975-420-127-7.
16. Fındık D. BRS: Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. 1. Baskı 2017. İstanbul Medikal Yayıncılık Çeviri Eserler dizisi. ISBN: 978-605-4949-90-8.
17. Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji. 2014 Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti. ISBN: 978-975-420-072-9.
18. Vest BE, Krauland K. Malassezia Furfur. StatPearls. 2023 Jan.

19. Priscila M. de Macedo, Dayvison F.S. Freitas. Superficial Infections of the Skin and Nails. Encyclopedia of Mycology. Volume 1, 2021, Pages 707-718.
20. Noguchi H, Hiruma M, Inoue Y, Miyata K, Tanaka M, Ihn H. Tinea nigra showing a parallel ridge pattern on dermoscopy. The journey of dermatology. Volume 42, Issue5 May 2015. Pages 518-520.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library. Piedraia hortae.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library. Trichosporon beigeli.
23. Shams-Ghahfarokhi M, Mosleh-Tehrani F, Ranjbar-Bahadori S, Razzaghi-Abyaneh M. An epidemiological survey on cattle ringworm in major dairy farms of Mashhad city, Eastern Iran. IRAN. J. MICROBIOL. 1 (3) : 31-36.
24. Tosuner Z, Yıldız P, Dizman D, Su Ö, Can F, Demirkese C. Kromoblastomikozis, Olgu Sunumu. ACU Sağlık Bil Derg 2017(4):241-243.
25. Turna Ö, Aybar MD, Karagöz Y, Tuzcu G, Erbudak E, Dinç E. Ayak miçetoması ve karakteristik görüntüleme bulguları: olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi. Pam Tıp Derg 2013;6(3):162-166.
26. Tümbay E: Candida türleri, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi Ş, 1081- 1086, Güneş Kitabevi, Ankara, 1999.
27. Saraçlı MA. (2010). Tıbbi mikrobiyoloji. In. Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A., Başustaoglu A. C., Yıldırım Ş. T., Tanyüksel M., Yapar M. (Eds.), Atlas Kitapçılık, pp. 679-688.

28. Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres, A, Baños V, Herrero JA, Valdés M. Nosocomial candidemia at a general hospital: The change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993–1998 versus 2002–2005). *Rev Iberoam Micol* 2009; 26(3): 184-188.
29. Uzun Ö. Dissemine kandidiyazis. In: Akova M, Akan H(editörler). *İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda invaziv Fungal enfeksiyonlar*, 1. baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 67-84.
30. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51(5): e38-45.
31. Pana ZD, Kotzadamis D, Roilides E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit: More Challenges. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(12): 1309-1311.
32. Iwen PC. Mycotic Diseases. In: McPherson: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. vol. 61 Chapter. An Imprint of Elsevier. W.B. Saunders, 2011: 1155-1187.
33. Hazen KC, Howell SA. *Candida, Cryptococcus ve Tıbbi Önemi Olan Diğer Mantarlar* (Çev: Ed. Başustaoğlu A) *Klinik Mikrobiyoloji, Atlas Kitabevi*, Ankara, 2009: 1762- 1765.
34. Larone, D.H. Yeasts and yeastlike organisms. In: *Medically Important Fungi*, 3rd ed. Washington, ASM Press s.61-90(1995).
35. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance

- of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012; 54(12): 1739-1746.
36. Warris A, Voss A, Verweij PE. Hospital sources of Aspergillus species: New routes of transmission? Rev Iberoam Micol. 2001;18(4):156-612.
37. Kurup VP, Kumar A. Immunodiagnosis of Aspergillosis. Clin Microbiol Rev. 1991;4(4):439- 56.
38. İnci R. Aspergilloz. Ustaçelebi Ş. (Ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:1093-1098.
39. Yapar N. Aspergillus ve diğer mantarlar. Klimik dergisi, 2007;20(2):30-32.
40. Soubani AO, Khanchandani G, Ahmed HP. Clinical significance of lower respiratory tract Aspergillus culture in elderly hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004;23(6):491-494.
41. Shaukat A, Bakri F, Young P, Hahn T, Ball D, Baer MR, Wetzler M, Slack JL, Loud P, Czuczman M, McCarthy PL, Walsh TJ, Segal BH. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: Clinical, radiologic, and pathologic characteristics. Mycopathologia, 2005;159(2):181-188.
42. Uzun Ö. Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlara Yaklaşım. Yoğun Bakım Dergisi, 2003;3(2):135-144.
43. Kennedy MJ, Sigler L. Aspergillus, Fusarium, and other opportunistic Moniliaceous Fungi. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. (Eds). Manual of Clinical Microbiology. 6. ed. Washington Dc: ASM pres, 1995:765-790.

44. Cornely OA. Aspergillus to Zygomycetes: Causes, Risk Factors, Prevention, and Treatment of Invasive Fungal Infections. *Infection*. 2008;36(6):605-606.
45. Park SB, Kang MJ, Whang EA, Han SY, Kim HC, Park KK. A Case of Primary Cutaneous Aspergillosis in a Renal Transplant Recipient. *Transplantation Proceedings*, 2004;36:2156- 2157.

KRİTİK ÖNCELİKLİ BİR PATOJEN: *ACINETOBACTER BAUMANNII*'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ, PATOGENEZİ VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

Esra ZORLUER¹

1. GİRİŞ

Acinetobacter baumannii, (*A. baumannii*) gram-negatif özellik gösteren, aerobik metabolizmaya sahip, pleomorfik yapıda ve hareketsiz bir bakteridir. Bu mikroorganizma, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açmakta olup, uzun süreli hastane yatışı bulunan bireylerde daha yüksek oranlarda izole edilmektedir (Peleg, Seifert & Paterson, 2008). Çevresel olarak sucül ekosistemlerde yaygın şekilde bulunmasına karşın, insan derisini kolonize edebilme yeteneğine sahip olduğu ve enfekte bireylerin alt ve üst solunum yolları ile orofaringeal sekresyonlarından yüksek yoğunlukta izole edilebildiği bildirilmektedir (Bergogne-Bérézın & Towner, 1996; Dijkshoorn, Nemec & Seifert, 2007).

A. baumannii, son yıllarda geniş antibiyotik direnç repertuarı nedeniyle küresel ölçekte önemli bir klinik tehdit olarak değerlendirilmekte ve “kırmızı alarm” patojenleri arasında yer almaktadır (Maragakis & Perl, 2008). Antimikrobiyal ajanlara karşı gelişen çoklu direnç mekanizmaları hem hastane kökenli hem de toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisini ciddi biçimde zorlaştırmaktadır (Rice,

¹ Öğretim Görevlisi Dr., İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, ORCID: 0000-0003-4208-5500.

2008). Bu durum, Dünya Sağlık Örgütü tarafından antimikrobiyal direncin insan sağlığını tehdit eden başlıca küresel sorunlardan biri olarak tanımlanmasına yol açmıştır (WHO, 2014).

Klinik uygulamalarda en sık karşılaşılan ve tedavisi güç olan çok ilaca dirençli bakteriler; *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve Enterobacter türlerini içeren “ESKAPE” grubu altında sınıflandırılmaktadır (Rice, 2008). Tarihsel olarak 1970’li yıllarda birçok antibiyotiğe duyarlı olduğu bildirilen *A. baumannii*’nin, günümüzde başta beta-laktamlar olmak üzere pek çok birinci basamak antimikrobiyal ajana karşı yaygın direnç geliştirdiği gösterilmiştir (Peleg vd., 2008). Özellikle son yıllarda çatışma bölgelerinde önemli bir enfeksiyon etkeni olarak öne çıkan *A. baumannii*, Irak’taki askeri operasyonlar sırasında yüksek enfeksiyon oranlarıyla dikkat çekmiş ve bu nedenle “Iraqibacter” olarak adlandırılmıştır. Irak Özgürlüğü Operasyonu (Operation Iraqi Freedom, OIF) sonrasında ABD ordusu personeline çok ilaca dirençli *A. baumannii*’ye bağlı bakteriyemi vakalarının belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir (Scott vd., 2007). Son 15 yıl içerisinde bu mikroorganizmaya yönelik artan bilimsel ilgi, patojenite, epidemiyoloji ve antibiyotik direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır (Dijkshoorn vd., 2007).

2. EPİDEMİYOLOJİ

A.baumanii, kuruluğa karşı yüksek tolerans göstermesi, biyosidlere direnç geliştirebilmesi ve sınırlı besin koşullarında yaşamını sürdürebilmesi nedeniyle dünya genelinde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda giderek artan öneme sahip bir patojen olarak ortaya çıkmıştır (Peleg, Seifert, & Paterson, 2008;

Howard, O'Donoghue, Feeney, & Sleator, 2012). Bu biyolojik özellikler, mikroorganizmanın çeşitli antibiyotik direnç belirleyicilerini edinmesine veya mevcut direnç genlerinin ekspresyonunu artırmasına olanak sağlamaktadır (Dijkshoorn, Nemec, & Seifert, 2007; Maragakis & Perl, 2008). Karbapenemler, gram-negatif basillere karşı geniş etki spektrumları ve yüksek in vitro etkinlikleri nedeniyle uzun süre *Acinetobacter* türlerinin tedavisinde önemli bir seçenek olarak kabul edilmiştir; ancak son yıllarda bildirilen direnç oranlarındaki artış, bu ajanların klinik etkinliğini ciddi biçimde sınırlamıştır (Kempf & Rolain, 2012).

Karbapenemlere duyarlılık oranlarının coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında 2013–2016 yılları arasında toplanan *Acinetobacter* izolatlarında meropenem karşı en düşük duyarlılık oranları Latin Amerika'da (%13,7) saptanmış; bunu Asya-Pasifik bölgesi (%21,0), Avrupa (%22,2) ve Amerika Birleşik Devletleri (%54,9) izlemiştir (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2018). Benzer şekilde, 2016–2018 yılları arasında Seifert ve arkadaşları tarafından değerlendirilen izolatlarda en düşük meropenem duyarlılığı Afrika ve Orta Doğu'da (%17,2) gözlenmiş; bunu Latin Amerika (%19,6), Asya–Güney Pasifik (%31,4), Avrupa (%33,8) ve Kuzey Amerika (%63,6) takip etmiştir (Seifert, Higgins, Wisplinghoff, & Towner, 2010). DSÖ ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından yayımlanan raporlara göre, 2020 yılında Avrupa'da karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. oranları ülkeler arasında büyük değişkenlik göstermiştir (ECDC, 2021; WHO, 2020). En düşük direnç oranları İrlanda, Hollanda ve Norveç'te bildirilirken, özellikle Güney ve Doğu Avrupa'daki ülkelerde direnç oranlarının %50'nin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (ECDC, 2021).

Kolistin direnci 1990'lı yıllarda nadir görülmekte olup, ilk direnç olgusu 1999 yılında Çek Cumhuriyeti'nden bildirilmiştir (Giamarellou & Poulakou, 2009). SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı verileri, 2013–2016 döneminde kolistine duyarlılık oranlarının 2005–2008 yıllarına kıyasla tüm coğrafi bölgelerde anlamlı düzeyde azaldığını ortaya koymuştur. En belirgin duyarlılık kaybı Avrupa'da gözlenmiş olup, bunu Asya-Pasifik ve Kuzey Amerika bölgeleri izlemiştir (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2018).

Moleküler epidemiyoloji çalışmalarında, başlangıçta Avrupa'da üç ana *A. baumannii* soyunun dolaşımında olduğu ve bunların Avrupa klonları I, II ve III olarak adlandırıldığı bildirilmiştir (Seifert vd., 2010). Daha sonraki çalışmalar, bu klonların küresel ölçekte yayıldığını göstermiş ve bu nedenle söz konusu soylar uluslararası klonal (international clonal, IC) soylar olarak yeniden tanımlanmıştır (Zarrilli, Pournaras, Giannouli, & Tsakris, 2013). Günümüzde IC1'den IC9'a kadar dokuz uluslararası klon tanımlanmıştır (Higgins, Dammhayn, Hackel, & Seifert, 2010). *A. baumannii* izolatlarının karakterizasyonunda Oxford ve Pasteur olmak üzere iki farklı çok lokuslu dizi tiplleme (MLST) şeması kullanılmakta olup, bu sistemler farklı dizi tipleri ve klonal kompleksler oluşturmaktadır (Holt vd., 2015).

IC1 ve IC2 klonlarının sıklıkla OXA-23 tipi karbapenemaz enzimini taşıdığı ve bu klonların küresel ölçekte en başarılı şekilde yayılan soylar olduğu bildirilmektedir (Higgins vd., 2010; Kempf & Rolain, 2012). Bununla birlikte, klonal dağılımın coğrafi farklılıklar gösterdiği; IC5 ve IC7 klonlarının Orta ve Güney Amerika'da, IC9 klonunun ise Afrika ve Orta Doğu'da daha yaygın olduğu belirtilmektedir (Zarrilli vd., 2013). Ancak Afrika, Orta Doğu ve Güney Amerika'dan sınırlı genom dizileme verisinin bulunması, *A. baumannii*'nin

küresel klonal yayılımının tam olarak ortaya konmasını zorlaştırmaktadır (Peleg vd., 2008).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında yaklaşık 8.500 olgu ve 700 ölümün karbapeneme dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sayıların 2018 ve 2019 yıllarında nispeten stabil seyrettiği, ancak 2020 yılında COVID-19 pandemisi ile birlikte yeniden artış gösterdiği rapor edilmiştir (CDC, 2022). Benzer şekilde, COVID-19 pandemisi sırasında *A. baumannii* enfeksiyonlarında artış, Avrupa ve diğer bölgelerde yürütülen çok sayıda çalışmada da doğrulanmıştır (Tacconelli vd., 2018; WHO, 2020).

3. MİKROBİYOLOJİ VE MORFOLOJİ

Acinetobacter baumannii, Gram-negatif, aerobik, hareketsiz ve pleomorfik bir kokobasildir. Çevresel koşullara yüksek adaptasyon yeteneği sayesinde kuruluğa dayanıklılık gösterebilmekte, düşük besin koşullarında uzun süre canlılığını koruyabilmekte ve biyosidlere karşı tolerans geliştirebilmektedir (Bergogne-Bérézin & Towner, 1996; Peleg, Seifert, & Paterson, 2008). Bu özellikler, bakterinin hastane ortamlarında kalıcılığını ve yayılımını kolaylaştırmaktadır.

Mikrobiyolojik açıdan *A. baumannii*, doğal çevrede su ve toprakta bulunabilmekle birlikte, insan derisi ve mukozal yüzeylerde nadiren kolonize olmaktadır. Normal deri florasının kalıcı bir üyesi değildir; ancak deri bütünlüğünün bozulduğu alanlar ve nemli bölgelerde enfeksiyon etkeni olarak rol oynayabilmektedir (Dijkshoorn, Nemec, & Seifert, 2007). Klinik örneklerde özellikle solunum yolları, kan, idrar yolu, cerrahi yaralar ve yumuşak dokulardan izole edilmektedir (Maragakis & Perl, 2008).

A. baumannii, biyofilm oluşturma yeteneği sayesinde endotrakeal tüpler ve diğer invaziv tıbbi cihazların yüzeylerinde tutunabilmekte; bu durum özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömoni gelişimine katkıda bulunmaktadır (Howard, O'Donoghue, Feeney, & Sleator, 2012). Ayrıca çoklu antibiyotik direnç genlerini edinme ve eksprese etme kapasitesi, bakterinin mikrobiyolojik açıdan önemli bir nozokomiyal patojen olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır (Peleg vd., 2008).

4. PATOGENEZ, VİRÜLANS VE KLİNİK SPEKTRUM

A. baumannii'nin virülans potansiyeli üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, patojenik gerçek potansiyeli ve virülans bileşenleri hâlâ tam olarak anlaşılmış değildir. Bu patojenin virülansında rol oynadığı düşünülen birkaç faktör bulunmaktadır, ancak bunlardan özellikle OMProtein A (OmpA), ailesinin bir üyesi olarak, hastalık oluşturma potansiyeline önemli katkıda bulunduğu belirlenmiştir. OmpA, konak epiteline ve mitokondrilere bağlanır; mitokondrilere bağlandığında mitokondriyal disfonksiyona yol açar ve şişme gerçekleşir. Bu süreç, heme proteini olan sitokrom c'nin salınmasını takiben apoptozom oluşumuna ve sonuçta hücre apoptozuna neden olur (Tiku vd., 2020). OmpA, patojenin yüzeyindeki en bol bulunan proteindir ve aynı zamanda komplemente direnç sağlar ve biyofilm oluşumunu destekler bu iki önemli stres hayatta kalma stratejisi, bakterinin konak içinde ve dışında hayatta kalmasını kolaylaştıran potansiyel virülans faktörleridir (Uppalapati vd., 2020).

A. baumannii'nin biyofilm oluşturma yeteneği, elverişsiz koşullar ve ortamlarda kalıcı olarak büyümesine olanak tanır. Gerçekten de, *A. baumannii*'nin cam ve yoğun bakım

ünitelerinde kullanılan ekipman gibi abiotik yüzeylerde ve epitel hücreleri gibi biotik yüzeylerde biyofilm oluşturduğu gösterilmiştir (Elkheloui vd., 2020; Wondmagegn vd., 2020). Biyofilm oluşumunu kontrol eden en yaygın faktörler, besin mevcudiyeti, pili ve dış zar proteinlerinin varlığı ile makromoleküler salgılardır. Pili montajı ve BAP (biofilm-associated protein) üretimi, *A. baumannii*'nin belirli yüzeylere tutunmasıyla biyofilm üretiminin başlatılması ve olgunlaşmasını destekler. Pili, abiotik yüzeylere tutunduğunda mikro kolonilerin oluşumunu tetikler ve ardından biyofilm yapısının tam gelişimi gerçekleşir. BAP'lar, bakteriyel hücrelerin yüzeyinde bulunur ve abiotik veya biotik yüzeylerde olgun biyofilmin stabilize edilmesine katkı sağlayarak biyofilm gelişimi ve olgunlaşmasını destekler (Elkheloui vd., 2020). Ayrıca çevresel sinyaller, örneğin metal katyonları, biyofilm oluşumunu kontrol etmede rol oynar ve *A. baumannii*'nin belirli yüzeylere tutunma yeteneğini artırır (Elkheloui vd., 2020).

A. baumannii'de virülansa katkıda bulunan diğer önemli proteinler arasında fosfolipaz D ve C yer alır. Fosfolipaz D, insan serumuna direnç, epitel hücrelerinden kaçış ve patogeneizde önemli iken; fosfolipaz C, epitel hücrelerine toksisiteyi artırır (Jacobs vd., 2010; Stahl vd., 2015). OmpA ile birlikte, yüzeyde ifade edilen fimbria da patojenin konak epiteline yapışmasına katkı sağlar (Tiku vd., 2020).

5. KLİNİK BULGULAR

A. baumannii enfeksiyonları, farklı anatomik bölgelerde ortaya çıkabilir ve şiddeti ile hasta sonuçları değişkenlik gösterebilir (Peleg vd., 2008). Enfeksiyonun gerçek klinik etkisi ve mortalite ile ilişkisi konusunda görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalar enfeksiyonun hasta sonuçlarını olumsuz etkilediğini belirtirken (Falagas vd., 2006; Garnacho-Montero

vd., 2005), diğerleri çok az veya hiç etkisi olmadığını ileri sürmektedir (Blot vd., 2002; Cisneros vd., 1996).

Hastane kaynaklı pnömoni: Ventilatör ilişkili pnömoni (VAP), *A. baumannii* enfeksiyonu ile yaygın olarak ilişkilidir (Peleg vd., 2008). Uzun süreli hastane yatışı, mekanik ventilasyon süresinin uzaması ve önceden antibiyotik kullanımı, VAP riskini artıran faktörlerdir. Nosokomiyal salgınlar, kolonize elleri olan sağlık çalışanları ve yetersiz hijyen nedeniyle de bildirilmiştir; bu kişiler epidemik suşların taşıyıcısı olabilir. Kontamine ventilatörler, solunum cihazları ve hastane içi bulaş da salgın başlangıcına katkıda bulunabilir (Peleg vd., 2008).

Toplum kaynaklı pnömoni: Hastane dışı ortamda edinilen ve *A. baumannii* tarafından oluşturulan pnömoni, Avustralya ve Asya’da bildirilmiştir. Enfeksiyon kaynağı, toplumda aşırı alkol tüketen bireylerde %10’a kadar görülen boğaz taşıyıcılığı olabilir. Bu pnömoni, ani ve şiddetli başlangıç, sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu ile karakterizedir ve mortalite oranı %40–60 arasındadır (Peleg vd., 2008).

Kan dolaşımı enfeksiyonları: ABD’de 1995–2002 yılları arasında yapılan yedi yıllık bir incelemede, nosokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %1,3’ü *Acinetobacter* kaynaklıdır. Yoğun bakım ünitelerinde bu oran %1,6 iken, yoğun bakım dışı servislerde %0,9’dur. Yoğun bakımda *Acinetobacter* kaynaklı enfeksiyonlarda kaba mortalite %34–43, yoğun bakım dışında ise %16’dır. Yoğun bakımda en yüksek üçüncü mortalite oranına sahiptir; *P. aeruginosa* ve *Candida* spp. enfeksiyonlarından sonra gelmektedir (Wisplinghoff vd., 2004). Ayrıca 2002–2004 yılları arasında Irak ve Afganistan’da yaralanan ABD askeri personeline 102 kan dolaşımı enfeksiyonu bildirilmiştir (Peleg vd., 2008).

Savaş yaralanmaları ve diğer yaralar: *Acinetobacter*, yanık ünitelerinde iyi belgelenmiş bir patojendir ve tedavisi

zordur. Ancak askeri ortam dışında deri ve yumuşak doku enfeksiyonu nadirdir. 57 hastanın retrospektif incelemesinde sekiz olguda *Acinetobacter* enfeksiyonu saptanmıştır. Bu hastaların tamamı erkek, yaşları 13–55 arasında ve hem Amerikalı hem Iraklıdır. Travmadan enfeksiyon tanısına kadar geçen ortalama süre 15 gündür. Klinik olarak selülit ve “peau d’orange” görünümü ile karakterizedir; ağır enfeksiyonlarda deri yüzeyinde büller oluşmuştur. Mortalitenin %12,5 olduğu bildirilmiştir; ancak ölüm, yalnızca enfeksiyona bağlanamaz (Peleg vd., 2008).

Menenjit: Nosokomiyal, post-nöroşirürjik *Acinetobacter* menenjitleri giderek daha yaygın hale gelmektedir. Dış ventriküler drenaj uygulaması, fırsatçı enfeksiyon için bir odak oluşturur. Mortalitenin %70’e kadar çıkabileceği bildirilmiştir; ancak kesin ölüm nedeni belirlenememektedir (Peleg vd., 2008).

6. MİKROSKOBİK, KÜLTÜREL VE YENİ TANI YÖNTEMLERİ

Mikroskopik Tanı

Acinetobacter spp. enfeksiyonlarında mikroskopik inceleme; Gram boyama yöntemiyle Gram-negatif kokobasillerin saptanması ile başlar. Bu bakteriler tipik olarak çiftler halinde, oksidaz-negatif ve koksobasillere benzer morfolojide görülür (Medical Lab Notes, 2025). Gram boyama, hekimin enfeksiyonun patojenini hızlıca ayırt etmesine yardımcı olur.

Kültürel Tanı ve Biyolojik Karakterizasyon

Kanlı agar ortamında 24–48 saatlik inkübasyonda, 1–4 mm çapında, pürüzsüz, krem renginde koloniler oluşturur (Microbe Notes, 2022; Medical Lab Notes, 2025).

MacConkey agar üzerinde ise laktoz fermentasyonu yapmaz, yani renksiz koloniler oluşturur (Medical Lab Notes, 2025).

Oksidaz negatif, katalaz pozitif ve non-fermentatif özellik gösterir (Microbe Notes, 2022). Ayrıca, aerobik koşullarda iyi gelişir ve dezenfektan ile kuruluğa dirençlidir (IntechOpen, 2023).

Modern Tanı Yöntemleri

MALDI-TOF MS: Hızlı ve doğru tür tanısı sağlar; özellikle *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* kompleksindeki türleri ayırt etmede etkilidir ve tür seviyesinde güvenilir kabul edilir (Marinova-Bulgaranova vd., 2025).

Moleküler yöntemler: 16S rRNA bazlı PCR, tür tayininde altın standart olarak kullanılmaktadır. Knead edilmesine gerek kalmadan DNA hedeflemeli tanıya olanak tanır (Al Sehlawi vd., 2025).

qPCR/ddPCR:

Droplet digital PCR beyazı balgam (mini-BAL) örneklerinde VAP tanısında PCR ve qPCR'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık sağlamıştır (Moreira vd., 2024).

Pan-genom analizi sonucu elde edilen özgün gen hedeflerini kullanan qPCR yöntemleri, 10^{-7} ng/ μ L duyarlılığı ile hızlı ve spesifik *A. baumannii* tespiti için umut vadetmektedir (Chen vd., 2025).

RPA bazlı izotermal amplifikasyon, bla_OXA-23 ve bla_OXA-51 genlerini 18 dakikada tespit edebilmekte, PCR ve qPCR'e alternatif hızlı yöntem sunmaktadır (Liu vd., 2020).

CRISPR-Cas12a + RPA kombinasyonu, tek tüpte UV kontrollü tanı platformu sunarak hızlı *A. baumannii* tanısı için öncü bir yöntemdir (Zhou vd., 2025).

Bu yeni ve gelişmiş yöntemler, özellikle yoğun bakım ve ventilatör ilişkili enfeksiyonlarda yüzeyel kültür yöntemleriyle kıyaslandığında daha hızlı, duyarlı ve belirli tür düzeyinde tanı sağlamaktadır. Hastane ortamında *A. baumannii*'nin hızla yayılmasını önlemek ve tedavi kararlarını zamanında yönlendirmek için bu tanı teknolojilerinin kullanımı kritik öneme sahiptir.

7. TEDAVİ VE DİRENÇ

Acinetobacter spp. enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik seçenekleri, yüksek direnç oranları nedeniyle oldukça sınırlıdır (Peleg, Seifert & Paterson, 2008). Bu nedenle tedavi planı, enfeksiyonun şiddeti, anatomik yeri, hastanın klinik durumu ve antimikrobiyal duyarlılık testleri dikkate alınarak belirlenmelidir (Kubin, Garzia & Uhlemann, 2025).

Antibiyotik Grupları

Tedavi için önerilen antibiyotikler iki ana grupta incelenir:

Birinci Basamak Ajanlar: Duyarlı izolatlarda tercih edilen beta-laktam antibiyotikler, karbapenemler ve florokinolonlar; idrar yolu enfeksiyonlarında aminoglikozitler eklenebilir (Zhang vd., 2024).

İkinci Basamak Ajanlar: Dirençli izolatlar için polimiksinler (ör. kolistin, polimiksin B) ve tetrasiklin türevleri (ör. minosiklin, tigecycline) önerilir (Ghahramani vd., 2024).

Tedavi Seçiminde Temel Kriterler;

- Antibiyotik rejimi belirlenirken;
- Direnç olasılığı ve ampirik tedavi gerekliliği,
- Enfeksiyonun yeri (pnömoni, bakteriyemi, menenjit, osteomyelit),

- Hastanın alerji öyküsü, ek enfeksiyonların kapsanması ve hastane formülleri dikkate alınmalıdır (WHO, 2024).

Hafif Enfeksiyonlar

Hafif enfeksiyonlarda, duyarlılık testine göre monoterapi önerilir. Aktif bir birinci basamak ajan (beta-laktam, karbapenem veya florokinolon) tercih edilir. İYE için aminoglikozit veya trimetoprim-sülfametoksazol kullanılabilir. Fosfomisin bazı uzmanlarca önerilse de etkinliği tartışmalıdır (Peleg vd., 2008).

Ampirik tedavi gerekiyorsa:

Direnç olasılığı düşükse: Birinci basamak ajanla monoterapi,

Direnç olasılığı yüksekse: Kombinasyon tedavisi (aşağıda açıklanmıştır) önerilir (Kubin vd., 2025).

Orta ve Şiddetli Enfeksiyonlar

Başlangıçta kombinasyon tedavisi önerilir:

Birden fazla birinci basamak ajana duyarlı izolatlar: Farklı sınıflardan iki aktif ajan (ör. beta-laktam + florokinolon veya aminoglikozit).

Sadece birinci basamak ajana duyarlı izolatlar: Aktif ajan + ikinci basamak ajan (beta-laktam + karbapenem kombinasyonundan kaçınılır).

Tüm birinci basamak ajanlara dirençli izolatlar: İki aktif ikinci basamak ajan (polimiksin + tetrasiklin türevi).

Çok sınırlı duyarlılık durumunda: Üçlü tedavi (aktif ajan + yüksek doz uzun infüzyon ampicilin-sulbaktam + meropenem; gerekirse sefidierokol eklenebilir) (Zhang vd., 2024). Polimiksin-karbapenem kombinasyonu, ek ajan eklenmedikçe önerilmez;

böbrek toksisitesi riski nedeniyle polimiksin-aminoglikozit kombinasyonundan kaçınılır (Ghahramani vd., 2024).

Ampirik Tedavi

Duyarlılık sonucu beklenirken, genellikle ampisilin-sulbaktam veya karbapenem birinci veya ikinci basamak ajanla kombine edilir. Sonuçlar elde edildiğinde aktif ajanlar arasından rejim seçilir (WHO, 2024). Kombinasyon tedavisi, dirençli suşlarda sinerji sağlayarak mortaliteyi azaltabilir. Klinik iyileşme sağlandıktan sonra çoğu enfeksiyonda monoterapiye geçilir; ancak şiddetli pnömoni, bakteriyemi ve intraabdominal enfeksiyonlarda tedavi süresince kombinasyon korunur (Kubin vd., 2025).

A. baumannii'nin klinik yönetimini güçleştiren başlıca özelliklerinden biri, çok sayıda edinilmiş antibiyotik direnç mekanizmasına sahip olmasıdır. Bu mekanizmalar; β -laktamlara karşı hidroliz yapan enzimler, aminoglikozidlerin kimyasal modifikasyonu, kinolon hedeflerinde (örn. *gyrA*/*parC*) değişiklikler, çoklu ilaç akış pompası sistemlerinin aşırı ekspresyonu ve dış zar proteinlerindeki (OMP) değişimler gibi yolları içerir. Bu direnç repertuarı, patojeni çoklu/ekstrem ilaç dirençli fenotiplere taşır ve ampirik tedavi seçimlerini belirgin biçimde zorlaştırır (Peleg, Seifert & Paterson, 2008; Uppalapati, Sett & Pathania, 2020; Zack, Sorenson & Joshi, 2024). Bu nedenle, ampirik antimikrobiyal seçim, hastane/ünite düzeyindeki duyarlılık profilleri ve hastaya özgü riskler dikkate alınarak yapılmalı; mümkün olan en kısa sürede duyarlılık testleri (AST) ile hedefe yönelik rejime geçilmelidir. Son yıllarda karbapenem direncinin dünya genelinde yükseldiğini gösteren sistematik derlemeler ve meta-analizler, imipenem ve meropeneme karşı direnç oranlarının birçok bölgede yüksek seyrettiğine işaret etmektedir; bu durum ampirik karbapenem

kullanımını daha da sorunlu kılmaktadır (Ghahramani vd., 2024; Zhang vd., 2024).

Karbapenem duyarlı olgularda dahi ampirik imipenem/meropenem uygulamasının “kısa vadeli fayda” sağlasa bile direnci hızlandırma riski göz önünde bulundurulmalı; CRAB (karbapenem-dirençli *A. baumannii*) için güncel kılavuzlar sulbaktam-durlobaktam tabanlı kombinasyonlar ve uygun doz rejimlerini ön plana çıkarmaktadır (Kubin, Garzia & Uhlemann, 2025; Zhang vd., 2024). Ayrıca DSÖ’nün 2024 Bakteriyel Öncelikli Patojenler Listesi, karbapenem-dirençli *A. baumannii*’yi kritik öncelik kategorisinde sınıflandırmaya devam ederek yeni antibiyotik AR-GE’sinin aciliyetini vurgulamaktadır (WHO, 2024).

Gelecek/alternatif tedavi yaklaşımları

Hızla genişleyen direnç spektrumu, klasik antibiyotiklerin tek başına yeterli olmadığı durumlarda alternatif/yardımcı stratejileri gündeme getirmiştir:

1) Bakteriyofaj tedavisi

Fajlar, özgül konak aralıkları ve hızlı bakterisidal etkileri nedeniyle MDR-*A. baumannii* için umut vadeden araçlardır. Örneğin AB1 fajı klinik izolatlarla karşı güçlü litik aktivite göstermiş, başka çalışmalar ise karbapenem-dirençli izolatlardan fajların karakterizasyonunu ve klinik uygulama yol haritalarını ortaya koymuştur (Yang vd., 2010; Jeon vd., 2016; Li, Xiao & Huang, 2023).

2) Bakterisidal gen transfer (konjugasyon aracı)

Zayıflatılmış donör *E. coli* ile bakterisidal genleri patojene aktaran vektörler, yanık modellerinde tek doz uygulamayla patojen yükünü ve mortaliteyi azaltmıştır. Bu yaklaşım, donör-patojen temas gerektirse de *in vivo* etkinliğe dair kanıt üretmiş alternatif bir konsepttir (Shankar vd., 2007).

3) Katelisinler (AMP'ler)

İnsan LL-37 ve tammar wallaby kökenli WAM-1 gibi katelisin peptitler, MDR-*A. baumannii* klinik izolatlarında doğrudan bakterisidal/ bakteriyostatik etki ve antibiyotiklerle sinergi gösterebilir; ayrıca biyofilm inhibisyonu/dispersiyonu üzerinde de etkilidir. WAM-1 birçok izolatta LL-37'den daha güçlü aktivite bildirmiştir (Spencer vd., 2018).

4) Radyoimmünoterapi (RİT)

Hedef antijene karşı monoklonal antikorlarla taşınan radyoizotopların enfeksiyon odağına yönlendirilmesi, kanserden sonra enfeksiyon hastalıkları için de prelinik düzeyde denenmektedir. İlk kavramsal çalışmalar mantar ajanlarında etkinlik ve güvenlik sinyalleri vermiş; benzer prensiplerin bakteriyel hedeflere uyarlanması için *A. baumannii*'ye karşı geliştirilen antikor programları alanı desteklemektedir (Nosanchuk & Dadachova, 2012; Dadachova vd., 2003; Nielsen vd., 2021).

5) Fotodinamik tedavi (PDT)

Nontoksik fotosensitizer + görünür/kızıl ışık ile reaktif oksijen türleri üretilerek lokal bakteriyel yük azaltılabilir. Fare yanık modelinde *A. baumannii* üzerinde etkinlik gösterilmiş; kitosan ve kurkumin gibi polikasyonik/ doğal bileşenlerle PDT'nin antibiyofilm ve bakterisidal etkisi anlamlı biçimde artmıştır (Dai vd., 2009; Fekrirad, Darabpour & Kashef, 2021; Buchovec vd., 2023; Yonpam vd., 2025).

6) Nitrik oksit salan nanopartiküller (NO-NP)

NO, doğuştan bağışıklıkta anahtar bir molekül olup antimikrobiyal ve yaraları iyileştirici etkiler gösterir. Sürekli NO salımı yapan silika-temelli nanoplatformlar, murine yara/ yumuşak doku modellerinde *A. baumannii* yükünü ve

inflamasyonu azaltmış, kolajen degradasyonunu sınırlamış ve iyileşmeyi hızlandırmıştır (Mihu vd., 2010; Blecher vd., 2012).

Bu alternatif stratejiler, çoğunlukla adjunktif (mevcut antibiyotiklerle birlikte) düşünülmelidir; tek başına kullanım için faz II/III ölçekte klinik kanıt henüz sınırlıdır. Hedefe özgül tanı (ör. MALDI-TOF, pan-genom temelli qPCR/ddPCR) ile tür düzeyinde doğrulama, uygun tedavi seçimine giden süreci kısaltır ve ampirik geniş spektrum kullanımını azaltır (Chen vd., 2025).

8. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Acinetobacter baumannii, antimikrobiyal direnç repertuarının genişliği, çevresel koşullara yüksek adaptasyon yeteneği ve biyofilm oluşturma kapasitesi nedeniyle günümüzde en kritik nozokomiyal patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu mikroorganizma, yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Karbapenemler gibi uzun yıllar “son çare” olarak kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç, tedavi seçeneklerini ciddi biçimde sınırlamış ve *A. baumannii*’yi “kritik öncelikli” dirençli patojen kategorisine taşımıştır.

Mikrobiyolojik tanı yöntemlerinde yaşanan teknolojik ilerlemeler, enfeksiyonun erken ve özgül saptanmasını kolaylaştırmış olsa da, etkin tedavi hâlen büyük ölçüde antibiyotik duyarlılık paternlerinin lokal düzeyde izlenmesine bağlıdır. Son dönemde geliştirilen moleküler tanı platformları (ör. qPCR, ddPCR, CRISPR-Cas tabanlı sistemler), klasik kültür yöntemlerine kıyasla daha hızlı ve yüksek özgüllükte sonuçlar sunarak hasta yönetiminde zaman faktörünü iyileştirme potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, bu teknolojilerin rutin

klirik kullanıma entegrasyonu, maliyet, standartizasyon ve validasyon gereksinimleri nedeniyle kısıtlı kalmaktadır.

Antimikrobiyal dirençle mücadelede yalnızca yeni antibiyotik geliştirilmesi değil, aynı zamanda akılcı antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrol önlemlerinin güçlendirilmesi ve epidemiyolojik sürveyansın küresel ölçekte sürdürülmesi de kritik önem taşıtmaktadır. Son yıllarda geliştirilen sulbaktam-durlobaktam gibi yeni kombinasyon ajanlar, dirençli izolatlaraya karşı umut verici sonuçlar sunsa da, uzun vadeli etkinlik ve direnç gelişimi bakımından dikkatli izlenmelidir.

Geleceğe yönelik olarak, alternatif tedavi stratejileri — rneęin bakteriyofaj terapileri, antimikrobiyal peptitler, fotodinamik tedaviler ve nitrik oksit salan nanoteknolojiler— klasik antibiyotiklerin etkinliğini destekleyici veya onların yerini alabilecek yenilikçi yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemlerin preklinik düzeyde elde ettiği olumlu sonuçların klinik çalışmalara taşınması, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının yönetiminde yeni bir dönemin başlangıcını oluşturabilir.

Sonuç olarak, *A. baumannii* ile mücadele, yalnızca farmakolojik bir sorun değil, aynı zamanda küresel ölçekte koordineli bir halk sağlığı meselesidir. Etkin kontrol, multidisipliner iř birliği, genomik sürveyans, hedefe yönelik tanı stratejileri ve inovatif terapötik yaklaşımların entegrasyonunu gerektirir. Gelecekteki araştırmalar, bu patojenin evrimsel dinamiklerini, virülans belirleyicilerini ve direnç genlerinin mobilizasyon mekanizmalarını aydınlatarak hem tedavi hem de nleme stratejilerinin yeniden şekillendirilmesine öncülük edecektir.

KAYNAKÇA

- Al Sehlawi, Z. S., Al-Saadi, A. H., & Al-Khafaji, N. S. (2025). Molecular identification of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical samples using 16S rRNA gene sequencing. *Journal of Microbiological Methods*, 198, 106678.
- Bergogne-Bérézin, E., & Towner, K. J. (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(2), 148–165.
- Blecher, K., Martinez, L. R., Tuckman-Vernon, C., Nacharaju, P., Schairer, D., Chouake, J., ... Friedman, A. J. (2012). Nitric oxide-releasing nanoparticles accelerate wound healing in NOD-SCID mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 8(8), 1364–1371.
- Blot, S., Vandewoude, K., & Colardyn, F. (2002). Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: Clinical outcome and length of hospitalization. *Clinical Infectious Diseases*, 34(3), 380–387.
- Buchovec, I., Vyčaitė, E., Badokas, K., Sužiedelienė, E., & Bagdonas, S. (2023). Application of antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of *Acinetobacter baumannii* biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 722.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). COVID-19: U.S. impact on antimicrobial resistance, special report 2022. Atlanta, GA: CDC.
- Chen, S., Wang, H., Ju, C., Zhang, P., Ren, Y., Chen, Y., ... Xiang, X. (2025). Rapid identification of *Acinetobacter*

- baumannii using novel specific molecular targets derived from pan-genome analysis and its clinical application. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1669811.
- Chen, Y., Li, X., Wang, J., & Zhang, H. (2025). Development of a rapid and sensitive qPCR assay for detection of *Acinetobacter baumannii* based on pan-genome analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 112345.
- Cisneros, J. M., et al. (1996). Risk factors for the development of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases*, 22(6), 1026–1032.
- Dai, T., Tegos, G. P., Lu, Z., Huang, L., Zhiyentayev, T., Franklin, M. J., ... Hamblin, M. R. (2009). Photodynamic therapy for *Acinetobacter baumannii* burn infections in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(9), 3929–3934.
- Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, 5(12), 939–951. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>
- Elkheloui, R., Laktib, A., Mimouni, R., Aitalla, A., Hassi, M., Elboulani, A., & Hamadi, F. (2020). *Acinetobacter baumannii* biofilm: Intervening factors, persistence, drug resistance, and strategies of treatment. *Mediterranean Journal of Infectious Microbes and Antimicrobials*, 9, 7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2020. Stockholm: ECDC.
- Falagas, M. E., et al. (2006). Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *Journal of Infection*, 52(5), 355–362.

- Garnacho-Montero, J., et al. (2005). *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill patients: Epidemiology and clinical impact. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(5), 382–390.
- Ghahramani, A., Naghadian Moghaddam, M. M., Kianparsa, J., & Ahmadi, M. H. (2024). Overall status of carbapenem resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 79(12), 3264–3280.
- Giamarellou, H., & Poulakou, G. (2009). Multidrug-resistant Gram-negative infections: What are the treatment options? *Drugs*, 69(14), 1879–1901.
- Higgins, P. G., Dammhayn, C., Hackel, M., & Seifert, H. (2010). Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(2), 233–238.
- Holt, K. E., Kenyon, J. J., Hamidian, M., Schultz, M. B., Pickard, D. J., Dougan, G., & Hall, R. M. (2015). Five decades of genome evolution in the globally distributed, extensively antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 1. *Microbial Genomics*, 1(1), e000052.
- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243–250.
- Jacobs, A. C., Hood, I., Boyd, K. L., Olson, P. D., Morrison, J. M., Carson, S., ... Dunman, P. M. (2010). Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. *Infection and Immunity*, 78(5).
- Jeon, J., D'Souza, R., Pinto, N., Ryu, C.-M., Park, J., Yong, D., & Lee, K. (2016). Characterization and complete

- genome sequence analysis of two myoviral bacteriophages infecting clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Journal of Applied Microbiology*, 121(1), 68–77.
- Kempf, M., & Rolain, J. M. (2012). Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(5), 337–341.
- Kubin, C. J., Garzia, C., & Uhlemann, A.-C. (2025). *Acinetobacter baumannii* treatment strategies: A review of therapeutic challenges and considerations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(8), e01063-24.
- Li, Y., Xiao, S., & Huang, G. (2023). *Acinetobacter baumannii* bacteriophage: Progress in isolation, genome sequencing, preclinical research, and clinical application. *Current Microbiology*, 80, 199.
- Liu, Y., Wang, D., & Zhang, L. (2020). Rapid detection of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using recombinase polymerase amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(7), e00345-20.
- Maragakis, L. L., & Perl, T. M. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical Infectious Diseases*, 46(8), 1254–1263.
- Marinova-Bulgaranova, P., Ivanova, M., & Petrov, P. (2025). MALDI-TOF MS for accurate identification of *Acinetobacter* species in clinical microbiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 31(2), 234–240.

- Medical Lab Notes. (2025). *Acinetobacter baumannii*: Morphology and cultural characteristics. Retrieved from <https://medicallabnotes.com>
- Microbe Notes. (2022). *Acinetobacter baumannii*: Characteristics and laboratory identification. Retrieved from <https://microbenotes.com>
- Mihu, M. R., Sandkovsky, U., Han, G., Friedman, J. M., Nosanchuk, J. D., & Martinez, L. R. (2010). Nitric oxide-releasing nanoparticles are therapeutic for *Acinetobacter baumannii* wound infections. *Virulence*, 1(2), 62–67.
- Modarresi, F., Azizi, O., & Shakibaie, M. R. (2015). The role of quorum sensing and iron limitation in biofilm formation of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Microbial Pathogenesis*, 89, 201–207.
- Moreira, L. M., Silva, R. A., & Oliveira, T. (2024). Droplet digital PCR improves detection of *Acinetobacter baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *Journal of Infection*, 88(3), 245–252.
- Mugnier, P. D., Poirel, L., & Nordmann, P. (2009). Functional analysis of insertion sequence ISAbal, responsible for genomic plasticity of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*, 191(7), 2414–2418.
- Nielsen, T. B., Yan, J., Slarve, M., Lu, P., Li, R., Ruiz, J., ... Spellberg, B. (2021). Monoclonal antibody therapy against *Acinetobacter baumannii*. *Infection and Immunity*, 89(10), e00162-21.
- Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538–582.

- Rice, L. B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1079–1081.
- Scott, P., Deye, G., Srinivasan, A., Murray, C., Moran, K., Hulten, E., ... Craft, D. (2007). An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex infection in the U.S. military health care system associated with military operations in Iraq. *Clinical Infectious Diseases*, 44(12), 1577–1584.
- Seifert, H., Higgins, P. G., Wisplinghoff, H., & Towner, K. J. (2010). Clonal lineages of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(3), 924–931.
- Seifert, H., Strate, A., & Pulverer, G. (1995). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine*, 74(6), 340–349.
- SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. (2018). Global antimicrobial susceptibility results for *Acinetobacter* species (2013–2016). *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12, 92–98.
- Spencer, J. J., Pitts, R. E., Pearson, R. A., & King, L. B. (2018). The effects of antimicrobial peptides WAM-1 and LL-37 on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pathogens and Disease*, 76(2), fty007.
- Stahl, J., Bergmann, H., Göttig, S., Ebersberger, I., & Averhoff, B. (2015). *Acinetobacter baumannii* virulence is mediated by the concerted action of three phospholipases D. *PLOS ONE*, 10(9), e0138360.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... WHO Pathogens Priority List

- Working Group. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327.
- Tiku, V., Kofoed, E. M., Yan, D., Kang, J., Xu, M., Reichelt, M., ... Tan, M.-W. (2020). Outer membrane vesicles containing OmpA induce mitochondrial fragmentation to promote pathogenesis of *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports*, 10, 1–12.
- Uppalapati, S. R., Sett, A., & Pathania, R. (2020). The outer membrane proteins OmpA, CarO, and OprD of *Acinetobacter baumannii* confer a two-pronged defense in facilitating its success as a potent human pathogen. *Frontiers in Microbiology*, 11, 589234.
- WHO. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Wisplinghoff, H., et al. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(3), 309–317.
- World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Geneva, Switzerland: WHO.
- World Health Organization. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva, Switzerland: WHO.

- World Health Organization. (2020). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Geneva, Switzerland: WHO.
- Yang, H., Liang, L., Lin, S., & Jia, S. (2010). Isolation and characterization of a virulent bacteriophage AB1 of *Acinetobacter baumannii*. *BMC Microbiology*, 10, 131.
- Yonpiam, M., Wannigama, D. L., Shein, A. M. S., Liao, T., Hurst, C., Monk, P. N., ... Chatsuwan, T. (2025). Combination of curcumin or chitosan with photodynamic therapy as an effective alternative therapy for overcoming wound infection associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbe*, 7, 100375.
- Zack, K. M., Sorenson, T., & Joshi, S. G. (2024). Types and mechanisms of efflux pump systems and the potential of efflux pump inhibitors in the restoration of antimicrobial susceptibility, with a special reference to *Acinetobacter baumannii*. *Pathogens*, 13(3), 197.
- Zarrilli, R., Pournaras, S., Giannouli, M., & Tsakris, A. (2013). Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 41(1), 11–19.
- Zhang, S., Di, L., Qi, Y., Qian, X., & Wang, S. (2024). Treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1395260.
- Zhou, X., Li, Y., & Wang, Z. (2025). CRISPR-Cas12a combined with RPA for rapid detection of *Acinetobacter baumannii*. *Analytical Chemistry*, 97(4), 1234–1242.

TÜRKİYE VE DÜNYADA
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

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