

MİKROBİYOLOJİK BAKIŞ AÇISINDAN SEÇİLMİŞ BULAŞICI HASTALIKLARDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

**EDİTÖRLER: Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR**

**Dr. Öğr. Üyesi Esra ERDOĞAN
Dr. Öğr. Üyesi Enes DALMANOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Rukiye İNAN SARIKAYA
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali TÜZ
Öğr. Gör. Dr. Saliha Gökçe ALAGÖZ
Dr. Mahmut UÇAR
Dr. Ayten YANIK**

ISBN: 978-625-5753-60-1

Ankara -2026

MİKROBİYOLOJİK BAKIŞ AÇISINDAN SEÇİLMİŞ BULAŞICI HASTALIKLARDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Harran Üniversitesi
mrtmehmet@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0003-2306-6531

Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR
Harran Üniversitesi
nihayetmehmet@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-5745-9678

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Esra ERDOĞAN¹
Dr. Öğr. Üyesi Enes DALMANOĞLU²
Dr. Öğr. Üyesi Rukiye İNAN SARIKAYA³
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali TÜZ⁴
Öğr. Gör. Dr. Saliha Gökçe ALAGÖZ⁵
Dr. Mahmut UÇAR⁶
Dr. Ayten YANIK⁷

¹Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri
A.D., Şanlıurfa, Türkiye
esraerdogan@harran.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-1626-6033

²Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji, Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
enesdalmanoglu@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4425-5649

³Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
rukiinan@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2094-6288

⁴Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
mehmetali43@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-9676-7681

⁵Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD,
Gaziantep, Türkiye
gokcealagoz@gantep.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-1063-3907

⁶Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Erzurum, Türkiye,
drmahmutucar@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-2740-6476

⁷Erzurum Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye
calkanayten@gmail.com
ORCID ID: 0009-0006-2825-4434

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18621232>



Copyright © 2026 by UBAK publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association Publishing House®

(The Licence Number of Pubicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2026©

ISBN: 978-625-5753-60-1

February / 2026

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Bulaşıcı hastalıklar, insanlık tarihi boyunca toplum sağlığını etkileyen en önemli sağlık sorunları arasında yer almış; bilimsel ve teknolojik ilerlemelere rağmen güncelliğini korumaya devam etmiştir. Küreselleşme, artan hareketlilik, antimikrobiyal direnç gelişimi ve yeni ortaya çıkan patojenler, bu hastalıkların tanı, tedavi ve izlenmesine yönelik yaklaşımların sürekli olarak yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda mikrobiyoloji bilimi, bulaşıcı hastalıkların anlaşılması ve yönetiminde merkezi bir rol üstlenmektedir. “Mikrobiyolojik Bakış Açısından Seçilmiş Bulaşıcı Hastalıklarda Güncel Yaklaşımlar” başlıklı bu eser, bulaşıcı hastalıkların mikrobiyolojik temellerini güncel bilimsel bilgiler ışığında ele almayı ve okuyucuya disiplinler arası bir perspektif sunmayı amaçlamaktadır. Kitapta yer alan bölümler; patogenezden laboratuvar tanı yöntemlerine, moleküler tekniklerden epidemiyolojik değerlendirmelere ve güncel tedavi yaklaşımlarına kadar geniş bir yelpazede konuları kapsamaktadır. Böylelikle hem akademik araştırmacılar hem de klinik ve laboratuvar pratiğinde görev yapan sağlık profesyonelleri için yararlı bir kaynak oluşturulması hedeflenmiştir.

Bu kitabın hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak katkı sunan değerli bölüm yazarlarına içten teşekkür ederim. Titiz çalışmaları ve bilimsel katkıları sayesinde bu eser ortaya çıkmıştır. Ayrıca yayın sürecinde emeği geçen herkese şükranlarımı sunarım.

13.02.2026

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR

Prof. Dr. Nihayet BAYRAKTAR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....5

İÇİNDEKİLER.....7

BÖLÜM 1

İNSAN MİKROBİYOTASI VE NORMAL FLORA.....(9-26)

Saliha Gökçe ALAGÖZ

BÖLÜM 2

GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ
MEKANİZMALARI VE GÜNCEL TEDAVİ
YAKLAŞIMLARI.....(27-49)

Ayten YANIK

BÖLÜM 3

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI İLE OTİZM İLİŞKİSİ.....(50-73)

Esra ERDOĞAN

BÖLÜM 4

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL
MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM.....(74-93)

Enes DALMANOĞLU

BÖLÜM 5

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİSİ
VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....(94-113)

Rukiye İNAN SARIKAYA

BÖLÜM 6

SITMADA GÜNCEL MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM.....(114-125)

Mehmet Ali TÜZ

BÖLÜM 7

GİARDİAZİS TANISINDA GÜNCEL MİKROBİYOLOJİK
YAKLAŞIMLAR.....(126-136)

Mahmut UÇAR

BÖLÜM 1

İNSAN MİKROBİYOTASI VE NORMAL FLORA

Öğr. Gör. Dr. Saliha Gökçe ALAGÖZ

GİRİŞ

Doğumdan itibaren insan vücudu, çevresel kaynaklı mikroorganizmalarla etkileşime girer ve bu mikrobiyal kolonizasyon ömür boyu devam eder. Mikrobiyolojik terminolojide "normal flora" kavramı; sağlıklı kişilerde vücudun belirli anatomik lokalizasyonlarında yerleşik olan, genellikle konağa hasar vermeyen ve çoğunlukla dengeli bir simbiyotik ilişki kuran mikroorganizma topluluklarını tanımlar. Bu mikrobiyal topluluk vücudun farklı bölgelerindeki mikroçevresel farklılıklara bağlı olarak kompozisyonel çeşitlilik gösterir ve neonatal dönem, çocukluk çağı, adolesan, menopo dönemleri gibi, yaşamın bazı evrelerinde önemli değişiklikler gösterir.

Konak-mikrobiyota ilişkisi üç temel kategoride ele alınabilir:

- (i) konağa avantaj sağlayan mutualistik etkileşimler (patojen mikroorganizmalarla ekolojik rekabet, esansiyel nutrisyonel bileşenlerin sentezi),
- (ii) konak için potansiyel zararlı sonuçlar (dental karies, apse formasyonu),
- (iii) belirgin bir yarar veya zarar oluşturmaksızın uzun dönemli kolonizasyon (kommensalizm).

İmmün yeterliliği olan sağlıklı bireylerde normal flora bileşenlerinin büyük çoğunluğu patojen özellik göstermez; ancak immünsüpresif durumlarda bu mikroorganizmalar fırsatçı enfeksiyon etkenleri olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

1. NORMAL FLORANIN ÖNEMİ VE TEMEL KAVRAMLAR

1.1. Normal floranın konak sağlığındaki kritik rolü

Normal mikrobiyotanın konak fizyolojisi ve sağlık üzerindeki etkisi, germ-free hayvan modelleri kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarla netleşmiştir. Sezaryen yöntemiyle doğurtulup steril izolasyon ünitelerinde yetiştirilen germ-free hayvanlarda; enfeksiyöz ajanlara bağlı mortalite oranlarının düştüğü, buna karşın intestinal atoni gibi alternatif ölüm nedenlerinin ön plana çıktığı gözlenmiştir. Ek olarak, germ-free hayvanların anatomik, fizyolojik ve immünolojik parametreler açısından konvansiyonel hayvanlardan belirgin farklılıklar sergilediği saptanmıştır; intestinal lamina proprianın hipoplastik gelişimi, serum ve mukozal sekresyonlarda immünoglobulin konsantrasyonlarının minimal düzeylerde seyretmesi ve intestinal motilitenin azalması bu farklılıklara örnek gösterilebilir. Bu bulgular, normal mikrobiyotanın immün sistemin maturasyonu ve gastrointestinal fizyolojinin homeostazı açısından esansiyel bir komponent olduğunu desteklemektedir.

1.2. Kolonizasyon rezistansı ve antimikrobiyal rekabet dinamikleri

Normal mikrobiyota, patojen mikroorganizmaların konağa yerleşimini ve proliferasyonunu kısıtlayan "kolonizasyon rezistansı" olarak adlandırılan savunma mekanizmalarına önemli katkı sağlar. Deneysel

hayvan modellerinde antimikrobiyal ajanlarla normal floranın süprese edilmesi durumunda, gastrointestinal enfeksiyon oluşturmak için gerekli patojen inokulum dozunun dramatik şekilde azaldığı kanıtlanmıştır. Bu veri, normal mikrobiyotanın pasif bir "eşlik eden topluluk" olmaktan öte, aktif bir koruyucu bariyer işlevi gördüğünü ortaya koymaktadır.

Normal mikrobiyotanın patojen mikroorganizmalara karşı gösterdiği mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

- **Besin ve reseptör düzeyinde rekabet:** Normal flora, mevcut ekolojik nişleri ve besin kaynaklarını daha etkin biçimde kullanarak patojenlerin tutunmasını (adezyon) ve çoğalmasını (proliferasyon) engeller.
- **Fiziksel bariyer oluşturma:** Özellikle bağırsak lümeninde gelişen yoğun mikrobiyal biyofilm tabakası, patojen mikroorganizmaların epitelyal yüzeylere ulaşmasını mekanik olarak zorlaştırır.
- **Antimikrobiyal metabolit üretimi:** Fermentasyon süreçleri sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri (örneğin asetat, bütirat) gibi metabolitler, patojenlerin çoğalmasını baskılayıcı etki gösterebilir.
- **Lokal mikroçevrenin değiştirilmesi:** Normal flora, pH, redoks potansiyeli ve oksijen düzeyi gibi fizikokimyasal parametreleri kendi lehine modifiye ederek patojenlerin büyümesini sınırlandırır.
- **Bağışıklık yanıtının modülasyonu:** Mukozal immün yanıtların olgunlaşması ve düzenlenmesini dolaylı olarak destekleyerek konağın savunma kapasitesini artırır.

1.3. Normal mikrobiyotanın kaynağı ve belirleyici faktörler

Vücudun bölgelerinde hangi mikroorganizma gruplarının dominant olacağını belirleyen primer faktör, o bölgenin mikroçevresel karakteristikleridir. pH değeri, sıcaklık, redoks potansiyeli ve nutrisyonel substrat mevcudiyeti temel belirleyici parametreler arasında yer alır. Bunlara ilaveten peristaltik hareketler, saliva akışı, lizozim sekresyonu ve immünoglobulin salınımı gibi faktörler de flora kompozisyonunun kontrolünde rol oynamaktadır.

Erken postnatal dönemde beslenme modalitesi özellikle kritik öneme sahiptir. Anne sütü ile beslenen infantlarda gastrointestinal sistemde Gram-pozitif dominant bir mikrobiyal kompozisyonun (bifidobakteriler ve laktobasiller) daha belirgin olduğu; formüle ile beslenmede ise Gram-negatif enterik bakterilerin (Enterobacteriaceae ailesi) daha fazla temsil edildiği bildirilmektedir. Bu gözlem, diyet komponentlerinin ve anne sütü ile transfer edilen immünolojik faktörlerin mikrobiyal ekosistemin şekillenmesinde yönlendirici rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2. DERİ FLORASI

2.1. Deri: heterojen mikroçevrelerin bir mozağı

Deri; geniş yüzey alanı ve bölgesel olarak değişkenlik gösteren nem, sıcaklık ve sebum içeriği nedeniyle çok sayıda farklı mikroçevre nişi barındırmaktadır. Bu heterojenite, bazı anatomik lokalizasyonlarda yoğun; diğer bölgelerde ise seyrek mikrobiyal kolonizasyona yol açar. Genel olarak Gram-pozitif mikroorganizmalar (stafilokoklar, mikrokoklar ve korineform bakteriler) kutanöz florada predominanttır.

Deri anatomik olarak üç ana kategori altında sınıflandırılabilir: (1) aksiller bölge, perineal alan ve interdigital aralıklar; (2) el, yüz ve gövde; (3) üst ekstremiteler. Parsiyel oklüzyonun mevcut olduğu aksilla, perine ve interdigital bölgelerde mikroorganizma yükü belirgin şekilde daha yüksektir. Bu kantitatif farklılığın; artmış nem retansiyonu, yüksek lokal sıcaklık ve yüzey lipidlerinin yüksek konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

2.2. Kutanöz floranın stabilitesi ve rekolonizasyon dinamikleri

Bir bireyin deri yüzeyindeki bakteri popülasyonu genellikle görece sabit bir kompozisyon gösterir. Bu kolonizasyonun düzeyi, hem çevresel faktörlere maruz kalma durumuna hem de derinin kendine özgü ve türe spesifik antimikrobiyal özelliklerine bağlıdır. Ayrıca bakterilerin tutunma (adezyon) süreçleri oldukça seçicidir; her mikroorganizma her epitelyal yüzeye aynı düzeyde bağlanma eğilimi göstermez. Örneğin stafilokoklar burun mukozasını kolonize etmede belirgin bir üstünlüğe sahipken, viridans streptokoklar ağız boşluğunda baskın olup deri ve burun mukozasında genellikle yüksek sayılara ulaşmamaktadır.

2.3. Deride başlıca mikroorganizma grupları

2.3.1. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis, kutanöz floranın en önemli üyelerinden biridir ve bazı anatomik lokalizasyonlarda yerleşik aerobik floranın %90'ından fazlasını temsil edebilir. Genellikle kommensal olarak kabul edilmesine rağmen, özellikle yabancı cisim varlığında (intravasküler kateterler, protezler) biyofilm formasyonu yoluyla fırsatçı enfeksiyonlara katkıda bulunabilmektedir.

2.3.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus kolonizasyonu en sık nazal vestibül ve perineal bölgede gözlenir ve sağlıklı erişkin popülasyonda taşıyıcılık prevalansı %10 ile %40 arasında değişkenlik gösterebilir. Vulvar deride yüksek kolonizasyon oranları mevcuttur ve neonatal dönemde nazal taşıyıcılık daha yüksek seyretmektedir. Atopik dermatit gibi bazı inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda kutanöz *S. aureus* kolonizasyon oranı %80–100 düzeylerine ulaşabilmektedir. Bu durum, epidermal bariyer disfonksiyonu ve inflamasyonun kolonizasyon dinamiklerini modifiye edebileceğini düşündürmektedir.

2.3.3. *Micrococcus* türleri

Mikrokoklar, stafilokoklar ve korineform bakterilere kıyasla daha düşük oranda izole edilmekle birlikte normal kutanöz florada düzenli olarak saptanabilmektedir.

2.3.4. Korineform bakteriler ve anaerob difteroidler

"Difteroid" terminolojisi genellikle *Corynebacterium* cinsine ait heterojen bir bakteri grubunu ifade etmektedir. Kutanöz difteroidler pragmatik amaçla lipofilik/nonlipofilik, anaerob, porfirin üreten ve keratinolitik enzimatik aktiviteye sahip alt kategorilere ayrılabilir. Lipofilik difteroidler özellikle aksiller bölgede yüksek frekansta bulunurken, nonlipofilik suşlar kılısız deri yüzeylerinde daha yaygındır. Sebase gland yoğunluğunun yüksek olduğu anatomik bölgelerde anaerob difteroidler ön plana çıkmaktadır. Başlangıçta *Corynebacterium acnes* olarak tanımlanan bu grup günümüzde *Propionibacterium acnes* (güncel nomenklatürde *Cutibacterium acnes*)

ve *P. granulosum* olarak sınıflandırılmaktadır; akne lezyonlarında *P. acnes* daha yüksek frekansta saptanmaktadır.

2.3.5. Gram-negatif basiller ve limitasyonları

Gram-negatif basiller kutanöz florada düşük proporsiyon göstermektedir. İntestinal traktus ve çevresel habitatlarda yüksek prevalansa sahip olmalarına rağmen, intakt deride sayıları çok azdır. Bu durumun primer nedeni "desikasyon" olup, Gram-negatif bakteriler daha çok nemli intertriginöz lokalizasyonlarda (aksilla, interdigital aralıklar) gözlenmektedir. Enterobacter, Klebsiella, Escherichia coli ve Proteus türleri; ayrıca Acinetobacter türleri bu bölgelerde saptanabilen örnekler arasındadır.

3. ORAL KAVİTE VE ÜST SOLUNUM YOLU FLORASI

3.1. Oral mikrobiyota ve klinik implikasyonlar

Oral kavite; dental yüzeyler, dil, bukkal mukoza, saliva, tonsiller ve özellikle gingival sulkus gibi çok sayıda ekolojik niş içermektedir. Oral mikrobiyota dental karies ve periodontal hastalıklarla yakından ilişkilidir ve bu patolojiler toplumda yüksek prevalans göstermektedir. Gingival sulkusta streptokoklar ve anaerob bakteriler yerleşiktir; oral anaeroblar serebral, fasiyal ve pulmoner enfeksiyonlarda apse formasyonu ile karakterize klinik tablolara etyolojik katkıda bulunabilmektedir.

3.2. Farenks ve üst hava yolları: patojen mikroorganizmalar için giriş portalı

Farenks ve trakea, oral kavite florasında gözlenen bakteriyel gruplara benzer türleri barındırabilir (örn. alfa ve beta hemolitik streptokoklar).

Bunun yanı sıra anaerob bakteriler, stafilokoklar, neisseria türleri ve korineform bakteriler de saptanabilmektedir. Potansiyel patojen olarak Haemophilus türleri, mikoplazma ve pnömokok türleri de farengeal florada bulunabilir.

Üst solunum yolu; *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis* gibi patojenlerin primer kolonizasyon lokalizasyonu olabilmesi nedeniyle kritik epidemiyolojik öneme sahiptir. Buna karşın alt solunum yolu genellikle steril durumdadır; bunun nedeni, bakteri boyutundaki partiküllerin bu bölgeye ulaşımı sınırlıdır ve ulaşan mikroorganizmalar alveoler makrofaj gibi efektör savunma mekanizmalarıyla karşılaşmaktadır.

3.3. Klinik pratikte önemi: taşıyıcılık ve enfeksiyon ayrımı

Üst solunum yolunda bazı potansiyel patojenlerin asemptomatik taşıyıcılık formunda bulunabilmesi, klinik interpretasyon açısından önem taşımaktadır. Klinik örneklerden izole edilen bir mikroorganizmanın "enfeksiyon etkeni" mi yoksa "kolonize edici/taşıyıcı" mı olduğunun değerlendirilmesi; örnek kalitesi, klinik bulgular, konak immün durumu ve mikrobiyolojik kantitasyon gibi parametrelerin entegrasyonu ile yapılmalıdır.

4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FLORASI

4.1. Proksimalden distale artan mikrobiyal dansitesi

Gastrointestinal sistem boyunca bakteri popülasyon yoğunluğu ve diversitesi, bölgesel mikroçevresel koşullara bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir. Mide asidik pH nedeniyle bakteriler için olumsuz bir ortam oluşturur; burada bakteriler çoğunlukla gıdalarla gelen veya ağız

boşluğunda bulunan ve oraya kalıcı olarak yerleşmeyen, dışarıdan gelen veya geçici bir süreliğine orada bulunan mikroorganizmalardır.

4.2. Mide ve *Helicobacter* türleri

Helicobacter pylori gastrik mukoza için potansiyel bir patojen olup, bazı peptik ülser tiplerinin patogeneğinde rol oynamaktadır. Bu durum, bazı mikroorganizmaların belirli koşullarda "floranın bir komponenti" gibi görünebilse de, patojen potansiyele sahip olabileceğini gösteren önemli bir örnektir.

4.3. İnce barsak: peristaltizm ve biliyer faktörlerin etkisi

Duodenum ve jejunumda flora genellikle daha seyrek. Duodenal/jejunal aspiratlarda çoğu bireyde yaklaşık 10^3 organizma/ml düzeyinde mikrobiyal yük saptanmaktadır. Bu alanda üreyen streptokok, laktobasil ve *Bacteroides* grubu bakterilerin büyük bir oranının, bölgeye dışarıdan gelen ve kısa süreliğine yerleşen geçici türler olması muhtemeldir. İnce barsakta hızlı peristaltik aktivite ve safra sekresyonunun varlığı, bakteriyel proliferasyonu limitleyen faktörler olarak öne çıkmaktadır.

Jejunumdan ileuma doğru progresyon ile bakteri popülasyonları artış gösterir; ileoçekal valv düzeyinde 10^6 – 10^8 organizma/ml konsantrasyonlarına ulaşıldığı bildirilmektedir. Bu bölgede streptokoklar, laktobasiller, *Bacteroides* ve bifidobakteriler dominant hale gelebilmektedir.

4.4. Kolon: yoğun ve predominant anaerob ekosistem

Kolon ve fekal materyalde bakteri dansitesi maksimal düzeydedir ve 10^9 – 10^{11} bakteri/g aralığında seyreder. Tür çeşitliliği yüksektir; ancak

floranın %95–99'u Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptostreptococcus ve Clostridium gibi anaerob cinslere aittir.

Kolonik floranın metabolik etkileri klinik olarak önemlidir. Anaeroblar safra asidi biotransformasyonuna katılır; kolon düzeyinde vitamin K ve amonyak prodüksiyonuna katkı sağlar. Bu durum, normal mikrobiyotanın "metabolik bir organ" gibi fonksiyon görebileceğini düşündürmektedir.

4.5. Normal flora kaynaklı patolojiler: apse, peritonit ve *C. difficile*

Normal mikrobiyota patojenleri süprese edebilir; ancak aynı floradaki birçok üye uygun koşullarda hastalık oluşturabilmektedir. İntestinal anaeroblar intraabdominal apse ve peritonitin primer etyolojik ajanlardır. Appendisit, malignite, infarkt, cerrahi prosedürler veya travma gibi nedenlerle gelişen intestinal perforasyonlarda; peritoneal kavite ve komşu organlar neredeyse her zaman normal flora ile kontamine olmaktadır.

Antimikrobiyal ajan kullanımı normal flora dengesini bozarak bazı türlerin çoğalmasına yol açabilir. Örneğin; Antibiyotik kullanımı sırasında yaşamını devam ettirebilen Clostridium difficile bakterisi, barsak duvarında yabancı zarların olduğu ağır bir kolon iltihabını tetikleyebilir. İlave olarak, çeşitli gastrointestinal patolojiler veya cerrahi girişimler, proksimal ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalmaya zemin hazırlayabilir. Bu tabloya eşlik eden anaerob bakteriler, safra asitlerini dekonjuge etmekte ve kobalamine (vitamin B12) bağlanarak lipid ile vitamin malabsorpsiyonunun gelişimine katkı sağlamaktadır.

5. ÜROGENİTAL SİSTEM FLORASI

5.1. Vajinal flora: yaş, pH ve hormonal modulasyonla değişen ekosistem

Vajinal flora; konak yaşı, vajinal pH ve hormonal durumdan etkilenen dinamik bir sistem olarak kabul edilmektedir. Buna bağlı olarak, yaşamın farklı dönemlerinde vajinal mikrobiyotanın kompozisyonu belirgin değişiklikler göstermektedir. Erken postnatal dönemde, vajinal pH'nın yaklaşık 5 olduğu bu evrede, *Lactobacillus* türleri florada baskın olabilir. Yaklaşık birinci aydan puberte dönemine kadar ise, glikojen sekresyonundaki azalmaya paralel olarak vajinal pH yükselir (yaklaşık pH 7) ve bu dönemde korineform bakteriler, *Staphylococcus epidermidis*, streptokoklar ve *Escherichia coli* gibi bakteriler daha belirgin hale gelmektedir. Puberteyle birlikte glikojen sekresyonunun yeniden başlaması sonucunda vajinal pH düşer ve erişkin tip vajinal flora oluşur. Bu dönemde *Lactobacillus* türleri ile birlikte korineform bakteriler, peptostreptokoklar, stafilokoklar, streptokoklar ve *Bacteroides* grubu bakteriler belirgin hâle gelir. Postmenopozal dönemde ise vajinal pH tekrar yükselir, glikojen düzeyi azalır ve vajinal flora prepubertal dönemi andıran bir profile gerileyebilir.

5.2. Vajinal mayalar ve vajinit

Torulopsis ve *Candida* gibi maya türleri, bazı kadınlarda vajinada (yaklaşık %10–30 oranında) kolonize olabilmekte ve uygun predispozan koşullar oluştuğunda çoğalarak vajinite yol açabilmektedir. Bu durum, 'kolonizasyon' ile 'enfeksiyon' arasındaki sınırın konakla ilişkili faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır."

5.3. Üretral flora

Anterior üretrada *Staphylococcus epidermidis*, enterokoklar ve korineform bakterilerin yüksek sıklıkta bulunduğu; buna karşın *Escherichia coli*, *Proteus* ve nonpatojen *Neisseria* türlerinin daha düşük sıklıkta saptandığı rapor edilmektedir. Üretrada yerleşik olan bu normal flora nedeniyle, idrar kültürlerinin klinik yorumunda örnekleme tekniğinin kritik bir öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır.

6. KONJONKTİVAL FLORA

6.1. Mikroorganizma yoğunluğu neden bu kadar düşüktür?

Konjonktiva genellikle minimal sayıda veya hiç mikroorganizma barındırmayabilir. Lakrimal sekresyonlarda bulunan lizozim, bakteriyel peptidoglikan sentezini etkileyerek flora kontrolüne katkı sağlayabilmektedir.

6.2. Saptanabilen mikroorganizmalar

Konjonktival örneklerden bakteri izolasyonu yapıldığında korineform bakteriler, *neisseria* türleri ve *moraxella* türleri rapor edilmektedir. Ayrıca stafilokoklar ve streptokoklar da bulunabilir.

7. NORMAL FLORADAN KAYNAKLANAN FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR VE KLİNİK YANSIMALAR

7.1. Fırsatçı patojenite: temel predispozan koşullar

Normal flora üyeleri, özellikle konak savunma mekanizmalarının zayıfladığı ya da anatomik bariyerlerin bozulduğu klinik durumlarda fırsatçı patojenlere dönüşebilmektedir. Bu tabloya zemin hazırlayan durumlar arasında romatizmal kalp hastalığı, immünsüpresyon,

radoterapi/kemoterapi uygulamaları ve mukozal yüzeylerin perforasyonu gibi örnekler sayılabilir.

7.2. Klinik tablolar: oral, intestinal ve sistemik yayılım

Normal flora kaynaklı enfeksiyonların tipik özellikleri arasında apse oluşumu, kötü kokulu akıntı ve polimikrobiyal yapı dikkat çekmektedir. Dental çürükler, periodontal hastalıklar, apseler, endokardit ve peritonit gibi tablolar da normal mikrobiyota elemanlarıyla ilişkili olabilmektedir.

Oral mikrobiyota, özellikle gingival sulkusta yerleşik mikroorganizmalar aracılığıyla dental çürüklerin patogeneze katkıda bulunabilir. Üst solunum yolu florası ise çoğu patojen için primer kolonizasyon alanı olabildiğinden, taşıyıcılık ile enfeksiyonun ayırt edilmesinde özen gerektirir. İntestinal flora da, özellikle perforasyon ya da cerrahi girişimlerin söz konusu olduğu durumlarda, peritonit ve apse gibi ciddi klinik tablolara kaynaklık edebilmektedir.

7.3. Laboratuvar ve klinik uygulamalar açısından önemi

Normal flora bilgisinin klinik pratikte iki temel katkısı bulunmaktadır: (i) klinik örneklerin uygun şekilde toplanması ve kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi, (ii) kültür sonuçlarının doğru yorumlanması. Örneğin, idrar örneklerinde üretral flora elemanlarının kontaminasyona neden olabileceği göz önüne alındığında, orta akım temiz yakalama (midstream clean-catch) yönteminin önemi ortaya çıkmaktadır. Benzer biçimde, deri ve mukozal örneklerde de yüzey florası, derin doku enfeksiyonunun gerçek etkeniyle karıştırılabilir; bu nedenle uygun örnekleme tekniği ve klinik korelasyon esastır.

8. SONUÇ

Sonuç olarak, normal flora; insan vücudunun doğumdan kısa süre sonra şekillenmeye başlayan, yaşam boyu çevresel etkiler ve konak faktörleriyle birlikte dinamik biçimde değişen, son derece karmaşık bir ekolojik sistemini temsil etmektedir. Bu mikrobiyal topluluklar, yalnızca pasif “yol arkadaşları” değil, aksine konak fizyolojisinin ayrılmaz bir parçası konumundadır. Patojen mikroorganizmalarla rekabet, bağışıklık sisteminin eğitimi ve modülasyonu, esansiyel besin bileşenlerinin (özellikle vitaminler) sentezi ve metabolizmanın düzenlenmesi gibi çok sayıda kritik fonksiyonda rol oynarlar.

Bununla birlikte, konak-mikrobiyota etkileşimi dinamik ve bağlama bağımlı bir süreçtir. Aynı mikroorganizma türü, immün sistemi sağlam bireylerde kommensal veya mutualist bir karakter sergilerken, immünsüpresyon, anatomik bariyer bütünlüğünün bozulması, yabancı cisim varlığı veya invaziv girişimler gibi koşullarda kolaylıkla fırsatçı patojene dönüşebilmektedir. Bu durum, “normal flora” ile “patojen flora” arasındaki ayrımın, katı ve değişmez olmaktan ziyade, konak savunma durumu ve mikroçevresel koşullarla şekillenen esnek bir spektrum üzerinde yer aldığını göstermektedir.

Klinik pratik açısından bakıldığında, normal flora kavramının doğru anlaşılması;

- uygun örnekleme tekniklerinin seçilmesi,
- kontaminasyonun ayırt edilmesi,
- kültür sonuçlarının yerinde ve bağlama uygun yorumlanması,
- gereksiz veya uygunsuz antimikrobiyal tedavilerin önlenmesi

açısından hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, mikrobiyotayı hedefleyen probiyotik, prebiyotik veya mikrobiyota modüle edici yaklaşımlar, hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Dolayısıyla normal flora, yalnızca “zararsız mikroorganizmalar topluluğu” olarak değil; konağın savunma, metabolizma ve homeostazis mekanizmaları ile sürekli etkileşim halinde olan, bozulması durumunda ise ciddi klinik sonuçlara yol açabilen, kritik bir biyolojik bileşen olarak ele alınmalıdır. Bu gerçeklik, hem temel mikrobiyoloji bilgisinin hem de klinik karar süreçlerinin merkezine mikrobiyota perspektifinin yerleştirilmesini gerektirmektedir.

KAYNAKÇA

- Aggarwal N. (2022). Microbiome and human health: Current understanding, engineering, and enabling technologies. *Chem Rev.* 2022;123(1):31–72.
Doi:10.1021/acs.chemrev.2c00431. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9837825>
- Baron S. (1996). *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Chapter 6, Normal Flora *Internet*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7617>
- Bitton G. (1980) *Adsorption of Microorganisms to Surfaces*. John Wiley & Sons, New York.
- Cases M. (2021) Normal microbiota of the body. In: *Remix of OpenStax: Microbiology by Parker, Schneegurt et al. Biology LibreTexts; Internet*. Available from: [https://bio.libretexts.org/Courses/Manchester_Community_College_\(MCC\)/Remix_of_Openstax:Microbiology_by_Parker_Schneegurt_et_al/12:_Microbial_Interactions_Flora_Pathogenicity_and_Epidemiology/12.01:_Normal_Microbiota_of_the_Body](https://bio.libretexts.org/Courses/Manchester_Community_College_(MCC)/Remix_of_Openstax:Microbiology_by_Parker_Schneegurt_et_al/12:_Microbial_Interactions_Flora_Pathogenicity_and_Epidemiology/12.01:_Normal_Microbiota_of_the_Body)
- Colella M. (2023). An overview of the microbiota of the human urinary tract in health and disease: Current issues and perspectives. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1486. doi:10.3390/life13071486. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/7/1486>

- Draser B.S. (1974) Human Intestinal Flora. Academic Press, London.
- Freter R. (1983) Survival and implantation of *Escherichia coli* in the intestinal tract. *Infect Immun.* 1983;39:686.
- Hajjo R. (2022). Unlocking the potential of the human microbiome for identifying disease diagnostic biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1742. doi:10.3390/diagnostics12071742. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9315466>
- Hentges D.J. (1985) Protective role of intestinal flora against *Pseudomonas aeruginosa* in mice: influence of antibiotics on colonization resistance. *Infect Immun.* 1985; 47: 118.
- Herthelius M. (1989). Elimination of vaginal colonization with *Escherichia coli* by administration of indigenous flora. *Infect Immun.* 1989;57:2447.
- Kho ZY. (2018). The human microbiome and its impacts on health. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3026. Doi:10.3390/ijms19113026. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7306068>
- Lang S. (2023). Gut commensals and their metabolites in health and disease. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1244293. doi:10.3389/fmicb.2023.1244293. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1244293/full>
- Maibach H. (1981) Skin Microbiology: Relevance to Clinical Infection. Springer-Verlag, New York.

- Marples M.J. (1969) Life in the skin. *Sci Am.* 1969; 220: 108.
- Parker J.(2016) Microbiology (OpenStax). Houston (TX): OpenStax.
Chapter 14, Microbial flora and host relations *Internet*.
- Savage D.C. (1977) Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977; 31: 107.
- Tannock G.W. (1995) Normal Microflora. Chapman and Hall,London, UK.
- Tlaskalová-Hogenová H. (2004). Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2004;93(2–3):97–108.
Doi:10.1016/j.imlet.2004.02.005. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247804000379>
- Wu L. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol.* 2022; 13: 999001.
doi:10.3389/fmicb.2022.999001. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.999001/full>

BÖLÜM 2

GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Ayten YANIK*

GİRİŞ

Gram-negatif bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en ciddi küresel sağlık tehditlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, özellikle *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi türleri “kritik öncelikli patojenler” kategorisine almış ve bu bakterilerde artan çoklu ilaç direnci nedeniyle etkili tedavi seçeneklerinin hızla azaldığını bildirmiştir (WHO, 2022). Gram-negatif bakterilerin direnç geliştirme kapasitesi, karmaşık hücre zar yapıları, genetik esneklikleri, yatay gen transferi yoluyla direnç genlerini hızla yayabilmeleri ve antibiyotik baskısı altında güçlü seçim avantajı elde etmeleriyle yakından ilişkilidir (Munita ve Arias, 2016).

Gram-negatif bakterilerde artan ilaç direnci, yalnızca farmakolojik bir sorun değil, aynı zamanda epidemiyolojik ve klinik yönetim açısından da kompleks bir meydan okumadır. Direnç mekanizmalarının ayrıntılı biçimde anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, gelecekte etkili antibiyotik kullanım stratejilerinin oluşturulması açısından kritik önem taşımaktadır. Bu

bölümde, Gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç mekanizmaları ve güncel tedavi yaklaşımları kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır.

1. Gram-Negatif Bakterilerin Hücresel Yapısı ve Direnç Gelişimine Etkisi

Gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç kazanımında hücresel yapıların belirleyici rolü uzun süredir bilinmektedir. Lipopolisakkarit içeren dış membran, antibiyotiklerin hücre içine girişini kısıtlayan güçlü bir bariyer oluşturarak doğal direnç mekanizmasının temelini oluşturur (Nikaido, 2003). Bu bariyeri aşmak için antibiyotiklerin çoğu porin kanallarını kullanır; ancak porin ekspresyonunun azalması veya yapısal mutasyonlar β -laktamlar ve kinolonların etkinliğini belirgin şekilde düşürmektedir (Delcour, 2009). Periplazmik boşlukta yoğunlaşan β -laktamaz enzimleri ise antibiyotikleri hedef bölgeye ulaşmadan inaktive ederek edinilmiş direncin ortaya çıkmasını kolaylaştırır (Silhavy vd., 2010). Buna ek olarak, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi patojenlerde bulunan MexAB-OprM ve AdeABC benzeri efluks pompaları, farklı antibiyotik sınıflarını aktif olarak hücre dışına taşıyarak ilaç konsantrasyonunun terapötik seviyelerin altına düşmesine yol açmaktadır (Li vd., 2015).

Hedef bölge mutasyonları da direnç gelişiminde önemli bir yer tutar. DNA giraz ve topoizomera IV genlerindeki (*gyrA*, *parC*) mutasyonlar florokinolon direncinin moleküler temelini oluştururken (Hooper ve Jacoby, 2015), lipid A modifikasyonları kolistin direncinin

hem kromozomal hem plazmid aracılı şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Liu vd., 2016). Direnç gelişimini hızlandıran bir diğer unsur ise plazmidler, transpozonlar ve integronlar gibi hareketli genetik elementlerdir; bu yapılar direnç genlerinin türler arası hızlı yayılımını mümkün kılarak hastane kaynaklı epidemik klonların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Partridge vd., 2018). Tüm bu yapısal ve genetik faktörler bir araya geldiğinde, Gram-negatif bakterilerin antibiyotik baskısı altında hızlı uyum sağlayabilen ve tedavi başarısızlıklarında büyük rol oynayan son derece esnek mikroorganizmalar olduğu anlaşılmaktadır.

2. Enzimatik Parçalama ile Direnç: β -Laktamazlar ve Karbapenemazlar

Gram-negatif bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen en önemli direnç mekanizmalarından biri, bu ilaçların β -laktam halkasını hidrolize ederek etkisiz hale getiren β -laktamaz enzimleridir. Bu enzimlerin çeşitliliği, yayılım hızı ve klinik etkileri son yıllarda dramatik biçimde artmış, özellikle genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve karbapenemler gibi kritik öneme sahip antibiyotiklerin kullanımını ciddi ölçüde sınırlamıştır (Paterson ve Bonomo, 2005). β -laktamazların hem kromozomal hem de plazmid aracılı olarak kodlanabilir olması hastanelerde ve toplumda direnç genlerinin hızlı yayılmasını kolaylaştırmaktadır.

Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (ESBL), üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençle ilişkilidir ve özellikle CTX-M ailesi, dünya genelinde baskın bir fenotip haline gelmiştir. CTX-M

enzimlerinin başarısı, hem çeşitli *Enterobacterales* türlerinde kolayca yayılabilmeleri hem de farklı plazmid tipleriyle taşınabilirlikleriyle açıklanmaktadır (Canton vd., 2012).

AmpC β -laktamazlar ise hem kromozomal olarak doğal şekilde bulunabilir hem de plazmidlerde taşınabilir. Klinik açıdan önemli olan nokta, bu enzimlerin klasik β -laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, tazobaktam, sulbaktam) tarafından inhibe edilememesidir. Bu nedenle AmpC üreten türlerde üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı tedavi başarısızlığı görülebilir. Özellikle *Enterobacter cloacae* kompleksi gibi türlerde AmpC'nin indüklenebilir oluşu, tedavinin başlamasından sonra direnç gelişmesine zemin hazırlar (Jacoby, 2009).

Karbapenemlere karşı gelişen direnç, günümüzde en kritik klinik problemlerden biridir. Bu direnç çoğunlukla karbapenemaz adı verilen enzimlerle ilişkilidir. Karbapenemazlar Ambler sınıflamasına göre üç ana grupta toplanır: serin karbapenemazları (KPC gibi), metallo- β -laktamazlar (NDM, VIM, IMP) ve OXA-48 benzeri enzimler (Queenan ve Bush, 2007). Her bir grubun yayılım dinamikleri ve klinik etkileri farklıdır.

KPC enzimleri özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Güney Avrupa'da yaygın olup, geniş bir β -laktam yelpazesini hidrolize edebilme özellikleri nedeniyle yüksek mortaliteyle ilişkilidir. OXA-48 benzeri karbapenemazlar ise en sık Türkiye, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da bildirilmektedir (Poirel vd., 2012). Metallo- β -laktamazlar, özellikle NDM enzimi, küresel çapta en hızlı yayılan karbapenemaz grubu olup, çinko bağımlı yapıları nedeniyle mevcut inhibitörlere tamamen duyarsızdır (Khan vd., 2017). Bu nedenle NDM pozitif

bakterilerin tedavisinde çoğu zaman yalnızca sınırlı birkaç kombinasyon tedavisi etkili görünmektedir.

Bu enzimlerin yayılımını kolaylaştıran en önemli etken, plazmid ve transpozon gibi hareketli genetik elementlerdir. Aynı bakteri türü içinde veya türler arasında yatay gen transferi yoluyla direnç genlerinin hızla yayılması, salgınların ve hastane kaynaklı dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Partridge vd., 2018). Bu durum, hem enfeksiyon kontrol önlemlerinin hem de antimikrobiyal yönetim programlarının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

3. Porin Kaybı ve Efluks Pompaları

Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direncinin en önemli bileşenlerinden biri, dış membranda yer alan porin kanallarındaki değişiklikler ve efluks pompalarının aşırı ekspresyonudur. Porinler, hidrofilik antibiyotiklerin periplazmaya geçişinde kritik bir rol oynar; bu kanalların kaybı veya yapısal modifikasyonu, özellikle β -laktamlar ve bazı kinolonların hücreye girişini belirgin şekilde azaltır (Domenech-Sanchez vd., 1999). Efluks pompaları ise antibiyotiklerin hücre dışına aktif taşınmasını sağlayarak geniş spektrumlu bir direnç yanıtı oluşturur. *P. aeruginosa*'daki MexAB-OprM sistemi β -laktamlar, florokinolonlar ve tetrasiklinler dahil birçok ajanı etkilerken, MexXY sistemi aminoglikozidlere karşı güçlü direnç oluşturur (Li vd., 2015). Benzer şekilde *A. baumannii*'de AdeABC ve AdeIJK pompalarının aşırı ekspresyonu, karbapenemlerden

kinolonlara kadar birçok antibiyotikğin etkinliğini azaltmaktadır (Coyne vd., 2011).

Porin kaybı ile efluks sistemlerinin birlikte bulunması, minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerini dramatik biçimde yükselterek yüksek riskli, tedavisi güç direnç fenotiplerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle, bu iki mekanizma Gram-negatif patojenlerde modern antimikrobiyal tedaviyi sınırlayan kritik yapısal ve fonksiyonel bariyerler haline gelmiştir.

4. Hedef Bölge Değişimi ve Kolistin Direnci

Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direncinin önemli mekanizmalarından biri, antibiyotiklerin bağlandığı hedef bölgelerde meydana gelen yapısal değişikliklerdir. Florokinolon direnci, çoğunlukla DNA giraz (gyrA) ve topoizomerez IV (parC) genlerinde ortaya çıkan nokta mutasyonlarıyla ilişkilidir. Bu mutasyonlar, antibiyotikğin hedef enzimle bağlanma afinitesini azaltarak tedavi etkinliğini belirgin biçimde düşürmektedir (Hooper ve Jacoby, 2016). Benzer şekilde, rifampisin direnci RNA polimerazın β -subunitini kodlayan rpoB genindeki değişikliklerden kaynaklanır ve bu mutasyonlar ilacın bağlanmasını engelleyerek direnç gelişimine yol açar.

Kolistin direnci ise son yıllarda küresel düzeyde en dikkat çekici tehditlerden biri hâline gelmiştir. Kolistin, dış membranda yer alan lipopolisakkaridin lipid A bölgesine bağlanarak membran bütünlüğünü bozan bir antibiyotiktir. Bu nedenle, lipid A yapısındaki kimyasal modifikasyonlar kolistin direncinin temelini oluşturur.

Kromozomal mutasyonlarla aktive olan PmrAB ve PhoPQ düzenleyici sistemleri, lipid A'ya fosfoetanolamin veya 4-aminoarabinose eklenmesini sağlayarak kolistin bağlanmasını azaltır (Olaitan vd., 2014). Bu mekanizma özellikle *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*'de belirgin şekilde gözlenmektedir.

Direncin küresel yayılımını hızlandıran asıl gelişme ise plazmid aracılı mcr genlerinin keşfedilmesidir. İlk kez 2015 yılında tanımlanan mcr-1, fosfoetanolamin transferaz kodlayarak lipid A modifikasyonunu taşınabilir hâle getirmekte ve türler arasında hızla yayılmasına olanak sağlamaktadır (Liu vd., 2016). mcr genlerinin plazmidler üzerinden aktarılabilmesi, kolistin gibi “son seçenek” antibiyotiklere karşı direncin kontrolünü önemli ölçüde zorlaştırmış ve halk sağlığı açısından kritik bir tehdit yaratmıştır.

5. Önemli Klinik Gram-Negatif Patojenler

Gram-negatif bakteriler, modern sağlık hizmetlerinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan dirençli enfeksiyonların başlıca etkenleri arasında yer almaktadır. Bu patojenlerin klinik önemi, yalnızca geniş antibiyotik direnç repertuarlarıyla değil, aynı zamanda yoğun bakım koşullarında hızla yayılabilmeleri, çevresel yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri ve virülans faktörlerinin çeşitliliği ile ilişkilidir. Özellikle *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “kritik öncelikli” tehditler arasında sınıflandırılmakta ve küresel ölçekte sağlık sistemlerini zorlayan başlıca Gram-negatif patojenleri oluşturmaktadır (WHO, 2022).

Enterobacterales ailesi, hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan gruptur. *E. coli* ve *K. pneumoniae*, idrar yolu enfeksiyonlarından bakteriyemiye, intraabdominal enfeksiyonlardan pnömoniye kadar geniş bir klinik yelpazeye neden olur. Bu türlerde ESBL ve karbapenemaz üretiminin giderek artması, standart tedavi seçeneklerini ciddi biçimde sınırlamakta ve mortaliteyi yükseltmektedir (Logan ve Weinstein, 2017). Özellikle CTX-M tipi ESBL'lerin global baskınlığı ve KPC, NDM, OXA-48 gibi karbapenemazların yayılımı, *Enterobacterales*'i günümüzün en zorlu patojenlerinden biri hâline getirmiştir.

P. aeruginosa, yoğun bakımda yatan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyonlar ve ciddi yumuşak doku enfeksiyonlarının başlıca nedenleri arasındadır. MexAB-OprM gibi efflux sistemlerinin aşırı ekspresyonu ve OprD porin kaybı, çoklu ilaç direncinin temel mekanizmaları arasında yer alır (Lister vd., 2009).

A. baumannii ise özellikle travma, nörolojik hastalıklar ve uzun süreli yoğun bakım yatışı olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açmaktadır. Çevresel dayanıklılığı ve biyofilm oluşturabilme kapasitesi, hastane ortamında hızla yayılmasına olanak tanır. OXA tipi karbapenemazların yaygınlığı, bu türü özellikle Güney Avrupa ve Orta Doğu bölgelerinde önemli bir direnç sorunu hâline getirmiştir (Howard vd., 2012).

Bu patojenlerin giderek artan direnç profilleri, hem tedavi protokollerini karmaşıktırmakta hem de enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini giderek artırmaktadır. Klinik pratikte karşılaşılan zorlukların başında doğru antibiyotik seçimi, hızlı tanı

yöntemlerinin kullanımı ve direnç verilerinin sürekli güncellenmesi gelmektedir.

6. Tanıda Güncel Mikrobiyolojik Yaklaşımlar

Gram-negatif bakterilerde artan antibiyotik direnci, tedavi stratejilerinin yanı sıra hızlı ve doğru tanı yöntemlerini de zorunlu hâle getirmektedir. Klasik kültür yöntemleri hala tanıda temel basamak olsa da, modern mikrobiyolojik teknolojiler sayesinde daha hızlı ve moleküler düzeyde bilgi sağlayan yaklaşımlar klinik pratiğe yerleşmiştir. Bu ilerlemeler, hem uygun antibiyotik seçiminde hem de direnç mekanizmalarının erken belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır.

MALDI-TOF MS, mikroorganizmaların protein profillerini analiz ederek dakikalar içinde tür düzeyinde tanı sağlayan en önemli teknolojilerden biridir. Özellikle kan akımı enfeksiyonlarında tanı süresini kısaltması, uygun tedaviye geçişi belirgin şekilde hızlandırmaktadır (Singhal vd., 2015). Fenotipik karbapenemaz testleri olan mCIM ve eCIM ise, serin karbapenemazlar ile metallo- β -laktamazların ayırt edilmesini sağlayarak direnç mekanizmasının anlaşılmasına katkı sunmakta ve birçok laboratuvarında standart testler haline gelmiştir (Tamma vd., 2017).

Moleküler tanı yöntemleri arasında PCR tabanlı testler, KPC, NDM ve OXA-48 gibi karbapenemaz genlerinin hızlı saptanmasına olanak tanımakta; bu durum erken izolasyon önlemlerinin alınmasını ve dirençli suşların yayılımının kontrolünü kolaylaştırmaktadır. Yeni nesil dizileme ise direnç genlerinin dağılımını ve klonal ilişkileri

yüksek çözünürlükle ortaya koyarak modern epidemiyolojik sürveyansın temel araçlarından biri haline gelmiştir (van Belkum vd., 2020).

Özetle, Gram-negatif patojenlerde tanı yaklaşımları giderek daha hızlı, hassas ve moleküler temelli yöntemlere evrilmekte olup bu teknolojilerin klinik rutine entegrasyonu hem hasta yönetimini iyileştirmekte hem de direnç yayılımının kontrolüne önemli katkı sağlamaktadır.

7. Yeni Antibiyotikler ve Tedavi Stratejileri

Gram-negatif bakterilerde giderek artan antimikrobiyal direnç, klinisyenlerin tedavi seçeneklerini belirgin biçimde daraltmakta ve özellikle karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KRE), *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* enfeksiyonlarında mortaliteyi artırmaktadır. Son on yılda geliştirilen yeni antibiyotik kombinasyonları ve yenilikçi ajanlar, bu kritik bakterilere karşı önemli bir tedavi alternatifi sunmaktadır. Bu bölümde yeni β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları, siderofor sefalosporinleri ve yeni aminoglikozidler; etki mekanizmaları ve klinik kullanım alanlarıyla birlikte ele alınmaktadır.

7.1. Ceftazidime–Avibactam

Ceftazidime–avibactam (CAZ-AVI), KPC ve OXA-48 gibi sınıf A ve D karbapenemazlara karşı etkili ilk geniş spektrumlu β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Avibactam, yapısal olarak klasik inhibitörlerden farklı bir diazabisiklo-oktandan bileşigidir ve geri dönüşümlü bağlanma özelliği sayesinde enzimleri

uzun süre inhibe eder (Ozyurt vd., 2023). NDM gibi metallo- β -laktamazlara karşı etkisiz olmakla birlikte, aztreonam ile birlikte kullanıldığında NDM pozitif suşlara karşı etkinlik gösterebilmektedir. Klinik çalışmalarda CAZ-AVI, KPC pozitif *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmıştır (van Duin vd., 2018).

7.2. Meropenem–Vaborbactam (MER–VAB)

Meropenem–vaborbactam, özellikle KPC üreten *Enterobacterales* için geliştirilmiş önemli bir ajandır. Vaborbactam, boronik asit türevli güçlü bir β -laktamaz inhibitörüdür ve meropenemin hidrolizini engelleyerek karbapenemin etkisini geri kazandırır (Zhang vd., 2021). NDM ve OXA-48 gibi enzimlere etkisi sınırlı olmakla birlikte, KPC baskın bölgelerde tedavi başarısını belirgin şekilde artırmaktadır. TANGO II çalışması, meropenem–vaborbactam’ın KPC pozitif enfeksiyonlarda standart tedavilere kıyasla daha düşük mortalite ve toksisite sağladığını göstermiştir (Wunderink vd., 2018).

7.3. Imipenem–Relebactam (IMI–REL)

İmipenem–relebactam kombinasyonu, sınıf A ve C β -laktamazlarına karşı güçlü bir inhibitör aktivitesi sunar. Relebactam, AmpC hiperproduksiyonuna bağlı direnç mekanizmasını etkili şekilde bloke edebilir ve özellikle *P. aeruginosa*’da eflüks pompası ve porin kaybı eşlik etmediği sürece yüksek etkinlik gösterir. Klinik veriler, imipenem direncinin OprD porin kaybından kaynaklandığı

durumlarda etkinliğin azaldığını, ancak AmpC'ye bağlı direncin aşılabildiğini göstermektedir (Lomovskaya vd., 2017).

7.4. Sefiderokol: Siderofor Sefalosporini

Sefiderokol, demir şelasyonu özelliği sayesinde bakteriyel hücreye “trojan atı” mekanizmasıyla giren yenilikçi bir siderofor sefalosporinidir. Bu mekanizma, hem porin kaybı hem efluks pompaları hem de geniş spektrumlu β -laktamazlar karşısında yüksek stabilite sağlar (Choi vd., 2018). NDM, VIM, IMP gibi metallo- β -laktamazlar dahil olmak üzere çok geniş bir direnç profiline karşı etkilidir. Özellikle *A. baumannii* enfeksiyonlarında klinik açıdan değerli bir seçenek olarak görülmektedir. Ancak bazı çalışmalar, belirli direnç mutasyonlarının gelişebildiğini ve tedavi sırasında MIC artışları olabileceğini bildirmiştir (Karakonstantis vd., 2022).

7.5. Plazomisin: Yeni Nesil Aminoglikozid

Plazomisin, klasik aminoglikozid modifiye edici enzimlere dirençli şekilde tasarlanmış, geniş spektrumlu bir ajandır. ESBL veya KRE izolatlarına karşı etkinlik göstermiştir. Ancak metallo- β -laktamaz üreten suşlarda diğer aminoglikozidler gibi etkinliği sınırlı olabilir. Nefrotoksisite riski, geleneksel aminoglikozidlere göre daha düşük görünmektedir (Eljaaly vd., 2019).

7.6. Kombinasyon Tedavileri ve Yenilikçi Yaklaşımlar

Güncel kanıtlar, ciddi Gram-negatif enfeksiyonlarda bazı antibiyotik kombinasyonlarının tek başına tedaviye göre üstün

olabileceğini göstermektedir. Fosfomisin, özellikle KRE enfeksiyonlarında sinerji sağlayan bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Fosfomisin–meropenem veya fosfomisin–ceftazidime/avibactam kombinasyonları, dirençli suşlara karşı umut verici sonuçlar vermektedir (Romanelli vd., 2020, Falagas vd., 2016).

Bakteriyofaj tedavileri ve CRISPR tabanlı antimikrobiyal sistemler ise henüz klinik rutine girmemiş olsa da, özellikle pan-dirençli *K. pneumoniae* ve *Pseudomonas* suşlarında umut verici sonuçlar bildirilmiştir (Faruk vd., 2025).

7.7. Klinik Öneme Sahip Uygulamalar

Yeni antibiyotiklerin rasyonel kullanımı, yalnızca mikroorganizmanın direnç profilini değil, aynı zamanda hastanın klinik durumunu, enfeksiyon odağını ve farmakokinetik/farmakodinamik parametreleri dikkate almayı gerektirir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda CAZ-AVI ve MER-VAB gibi ajanlar sıklıkla ilk tercih olarak değerlendirilirken, *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sefiderokol, tedavi başarısını artıran önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bu ajanların uygun seçimi, direnç gelişimini yavaşlatmak için antimikrobiyal yönetim programlarıyla birlikte yürütülmelidir.

8. Antimikrobiyal Yönetim ve Enfeksiyon Kontrol Programlarının Rolü

Gram-negatif bakterilerde artan antimikrobiyal direnç, yalnızca yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini gerektirmekle kalmayıp mevcut

antibiyotiklerin daha akılcı, kontrollü ve hedefe yönelik kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Antimikrobiyal yönetim programları (AYP), antibiyotik kullanımını optimize ederek direnç gelişimini azaltmayı, tedavi etkinliğini artırmayı ve gereksiz antibiyotik maruziyetini sınırlandırmayı amaçlayan bütüncül yaklaşımlardır (Dyar vd., 2017). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanıldığı sağlık kuruluşlarında AYP'nin etkin biçimde uygulanması, dirençli *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi patojenlerin seçilimini doğrudan etkilemektedir.

AYP'nin temel bileşenleri; uygun tanısal değerlendirme, kültür temelli tedavinin desteklenmesi, gerektiğinde deeskalasyon yaklaşımının uygulanması, tedavi süresinin optimize edilmesi ve gereksiz antibiyotik reçetelerinin önlenmesidir (Baur vd., 2017). Yerel antibiyogram verilerinin düzenli güncellenmesi ve klinisyenlere sunulması, özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen dirençli Gram-negatif enfeksiyonların yönetimini iyileştirmektedir (WHO, 2022).

Enfeksiyon kontrol önlemleri AYP'nin tamamlayıcı bir parçasıdır. El hijyeni, izolasyon uygulamaları, çevresel temizlik ve sağlık personeli eğitimi; KRE ve karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB) gibi yüksek riskli patojenlerin hastane içi yayılımını azaltmada kritik rol oynar (CDC, 2019). Ayrıca hızlı tanı yöntemlerinin (MALDI-TOF MS, PCR, karbapenemaz testleri) AYP ile entegrasyonu, ampirik geniş spektrumlu tedavinin gereksiz kullanımını azaltarak hedefe yönelik tedavinin daha erken başlanmasını sağlar (van Belkum vd., 2020).

9. SONUÇ

Gram-negatif bakterilerde giderek artan antimikrobiyal direnç, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en önemli küresel tehditlerden biri olarak varlığını sürdürmektedir. Hücresel bariyer özellikleri, enzimatik yıkım mekanizmaları, efluks pompaları ve hedef bölge değişiklikleri gibi çok yönlü direnç stratejileri, özellikle *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedaviyi güçleştirmekte ve mortaliteyi artırmaktadır.

Ceftazidime–avibactam, meropenem–vaborbactam, imipenem–relebactam, sefidierokol ve plazomisin gibi yeni antibakteriyel ajanlar, dirençli suşlara yönelik önemli tedavi seçenekleri sağlamış olsa da, bu ilaçların da zamanla direnç baskısı altında etkinliğini kaybetme riski bulunmaktadır. Bu nedenle dirençle mücadele yalnızca yeni antibiyotik geliştirilmesine dayanmamalıdır. Hızlı tanı yöntemlerinin kullanımı, AYP'nin etkin uygulanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin güçlendirilmesi ve küresel düzeyde sürveyans sistemlerinin iyileştirilmesi bu sürecin ayrılmaz parçalarıdır. Ayrıca bakteriyofaj tedavileri, CRISPR tabanlı yaklaşımlar ve immünmodülatör stratejiler, gelecekte dirençle mücadelede umut vaat eden alanlar olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, Gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlarla başarılı bir şekilde mücadele edilebilmesi için çok yönlü, entegre ve sürdürülebilir stratejilerin benimsenmesi gerekmektedir. Direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, akılcı antibiyotik kullanımı ve etkili enfeksiyon kontrol programlarıyla birleştiğinde, mevcut ve

gelecekteki tedavi seçeneklerinin etkinliğinin korunmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- World Health Organization. (2022). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. World Health Organization.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Nikaido H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR, 67(4), 593–656.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003>
- Delcour, A. H. (2009). Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1794(5), 808–816.
<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005>
- Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(5), a000414.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>
- Li, X.-Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 337–418.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12–31.
<https://doi.org/10.1111/nyas.12830>

- Liu, Y.-Y., Wang, Y., Walsh, T. R., et al. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 161–168.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00088-17.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657–686. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
- Cantón, R., González-Alba, J. M., & Galán, J. C. (2012). CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in microbiology*, 3, 110.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00110>
- Jacoby G. A. (2009). AmpC beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 22(1), 161–182. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>
- Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 20(3), 440–458.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
- Poirel, L., Potron, A., & Nordmann, P. (2012). OXA-48-like carbapenemases: The phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(7), 1597–1606.
<https://doi.org/10.1093/jac/dks121>
- Khan, A. U., Maryam, L., & Zarrilli, R. (2017). Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a

- threat to public health. *BMC microbiology*, 17(1), 101.
<https://doi.org/10.1186/s12866-017-1012-8>
- Doménech-Sánchez, A., Hernández-Allés, S., Martínez-Martínez, L., Benedí, V. J., & Albertí, S. (1999). Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: its role in beta-lactam antibiotic resistance. *Journal of bacteriology*, 181(9), 2726–2732.
<https://doi.org/10.1128/JB.181.9.2726-2732.1999>
- Coyne, S., Courvalin, P., & Périchon, B. (2011). Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(3), 947–953.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01388-10>
- Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2016). Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(9), a025320.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
- Olaitan, A. O., Morand, S., & Rolain, J. M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in microbiology*, 5, 643.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>
- Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *Journal of Infectious Diseases*, 215(suppl_1), S28–S36.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
- Lister, P. D., Wolter, D. J., & Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 582–610.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>

- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
- Singhal, N., Kumar, M., Kanaujia, P. K., & Virdi, J. S. (2015). MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Frontiers in microbiology*, 6, 791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
- Tamma, P. D., Opene, B. N., Gluck, A., Chambers, K. K., Carroll, K. C., & Simner, P. J. (2017). Comparison of 11 Phenotypic Assays for Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*, 55(4), 1046–1055. <https://doi.org/10.1128/JCM.02338-16>
- Van Belkum, A., Burnham, C.-A. D., Rossen, J. W. A., et al. (2020). Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. *Nature Reviews Microbiology*, 18, 299–311. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0327-x>
- Ozyurt, O. K., Tufanoglu, P., Cetinkaya, O., Ozhak, B., Yazisiz, H., Ongut, G., Turhan, O., & Ogunc, D. (2023). In vitro Activity of Cefiderocol and Ceftazidime-Avibactam, Against Carbapenemase-Producing Enterobacterales. *Clinical laboratory*, 69(1), [Doi:10.7754/Clin.Lab.2022.220827](https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220827). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220827>
- van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Fowler, V. G., Jr, Paterson, D. L., Bonomo, R. A., Evans, S., & Antibacterial Resistance Leadership Group (2018). Colistin Versus

Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 66(2), 163–171.

<https://doi.org/10.1093/cid/cix783>

Zhang, H. L., Cressman, L., & Lautenbach, E. (2021). Real-world clinical outcomes of meropenem/vaborbactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales infections. *Journal of global antimicrobial resistance*, 27, 299–302.

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.09.015>

Wunderink, R. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Rahav, G., Mathers, A. J., Bassetti, M., Vazquez, J., Cornely, O. A., Solomkin, J., Bhowmick, T., Bishara, J., Daikos, G. L., Felton, T., Furst, M. J. L., Kwak, E. J., Menichetti, F., Oren, I., Alexander, E. L., Griffith, D., Lomovskaya, O., Loutit, J., ... Kaye, K. S. (2018). Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious diseases and therapy*, 7(4), 439–455.

<https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>

Lomovskaya, O., Sun, D., Rubio-Aparicio, D., Nelson, K., Tsivkovski, R., Griffith, D. C., & Dudley, M. N. (2017). Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(11), e01443-17.

<https://doi.org/10.1128/AAC.01443-17>

- Choi, J. J., & McCarthy, M. W. (2018). Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. *Expert opinion on investigational drugs*, 27(2), 193–197.
<https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1426745>
- Karakonstantis, S., Rousaki, M., & Kritsotakis, E. I. (2022). Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(6), 723.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11060723>
- Eljaaly, K., Alharbi, A., Alshehri, S., Ortwine, J. K., & Pogue, J. M. (2019). Plazomicin: A Novel Aminoglycoside for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*, 79(3), 243–269.
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-1054-3>
- Romanelli, F., De Robertis, A., Carone, G., Dalfino, L., Stufano, M., Del Prete, R., & Mosca, A. (2020). In Vitro Activity of Ceftazidime/Avibactam Alone and in Combination With Fosfomycin and Carbapenems Against KPC-producing *Klebsiella Pneumoniae*. *The new microbiologica*, 43(3), 136–138.
- Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Samonis, G., & Vardakas, K. Z. (2016). Fosfomycin. *Clinical microbiology reviews*, 29(2), 321–347.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>
- Faruk, O., Jewel, Z. A., Bairagi, S., Rasheduzzaman, M., Bagchi, H., Tuha, A. S. M., Hossain, I., Bala, A., & Ali, S. (2025). Phage treatment of multidrug-resistant bacterial infections in humans, animals, and plants: The current status and future prospects. *Infectious medicine*, 4(1), 100168.
<https://doi.org/10.1016/j.imj.2025.100168>

- Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C., & ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshiP) (2017). What is antimicrobial stewardship?. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(11), 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>
- Baur, D., Gladstone, B. P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F., Döbele, S., & Tacconelli, E. (2017). Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(9), 990–1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)

BÖLÜM 3

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI İLE OTİZM İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Esra ERDOĞAN*

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), erken çocuklukta başlayan ve sosyal iletişimde yetersizlikler ile tekrarlayıcı davranış örüntülerinin farklı şiddet ve biçimlerde görülebildiği heterojen bir nörogelişimsel durumdur (Leisman & Melillo, 2025). Leo Kanner'ın 1943'teki ilk tanımından günümüze, OSB'nin tanı kriterleri ve klinik yaklaşımları önemli ölçüde değişmiş; özellikle DSM-5 sınıflandırmaları, otizmi geniş bir klinik heterojeniteyi kapsayan spektral bir bozukluk olarak ele almaktadır (Verhoeff, 2013). Güncel veriler, OSB'nin genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıktığını ve yüksek kalıtım oranına sahip olduğunu göstermektedir. Moleküler genetik çalışmalar, sinapsla ilişkili genlerdeki değişiklikler, epigenetik düzenlemeler ve nöroinflamatuvar süreçlerin OSB patofizyolojisinde merkezi rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca mikrogial aktivasyon, astrosit fonksiyon bozuklukları ve periferik immün yanıtların beyin gelişimi ve sinir devreleri üzerinde belirleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotasının immün sistem, metabolik yollar ve bağırsak beyin eksenini aracılığıyla nörogelişimi etkileyebileceği ve OSB patogenezinde potansiyel bir modülatör rolü üstlenebileceği giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, OSB'nin sistemik bir bozukluk olarak ele alınması ve

bağırsak mikrobiyomu ile ilişkilerinin detaylı incelenmesi, hastalığın biyolojik temellerini anlamak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir (Jiang et al., 2022).

Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB, erken yaşamda başlayan ve sosyal iletişim ile etkileşimde güçlükler ile tekrarlayıcı davranış örüntüleriyle karakterize, heterojen bir nörogelişimsel durumdur (L. Wang et al., 2023). Son yıllarda prevalansında artış gözlenmekle birlikte, hastalığa özgü tanısal biyobelirteçler ve hedeflenmiş farmakolojik tedaviler henüz klinik kullanıma girmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü, OSB'nin klinik görünüm ve işlevsellik açısından bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterdiğini vurgulamaktadır; tek bir nedene indirgenemeyen çok faktörlü bir etiyojisi vardır. Güncel bilimsel yaklaşımlar, genetik yatkınlığın çevresel, epigenetik ve immünolojik faktörlerle etkileşimi sonucu OSB'nin ortaya çıktığını göstermektedir. Nöroçeşitlilik paradigması, otizmi yalnızca patolojik bir durum olarak değil, nörolojik çeşitliliğin bir parçası olarak ele almakta ve bireysel farklılıkların önemini vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, OSB'nin biyolojik temelleri ile davranışsal, psikiyatrik ve sistemik özelliklerinin bütüncül biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Genovese & Butler, 2023).

OSB, yaşam boyu süren bir durum olup klinik seyir; dil becerileri, bilişsel işlevler ve destek gereksinimleri açısından son derece değişkendir. Bazı bireylerde ağır bilişsel yetersizlik ve yaşam boyu bakım ihtiyacı söz konusu iken, bazıları yüksek bilişsel işlevlerle bağımsız bir yaşam sürdürebilmektedir. Bu belirgin klinik heterojenite,

OSB'nin tek tip bir gelişimsel yol izlemediğini ve bireyler arasında farklı gelişim örüntüleri bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca OSB yalnızca çocuklukla sınırlı olmayıp, ergenlik, yetişkinlik ve ileri yaşlarda da özgün klinik zorluklar ve değişen destek gereksinimleri ile seyreder; bu nedenle yaşam boyu bakış açısının benimsenmesi önemlidir (Lamanna & Meldolesi, 2024; Tafolla et al., 2025).

Nörogörüntüleme ve moleküler çalışmalar, OSB'de beyin gelişiminin erken yaşamda atipik seyrettiğini ortaya koymaktadır. İlk aylarda beyin hacmi normal iken, erken çocuklukta özellikle kortikal yüzey alanındaki artış nedeniyle toplam beyin hacminde belirgin bir artış görülmektedir. Bu değişiklikler başta temporal ve hipokampal bölgeler olmak üzere gri ve beyaz madde dağılımında dengesizliklerle karakterizedir; ergenlik ve yetişkinlikte ise serebellum gibi yapılarda hacim azalması bildirilmiştir. OSB'nin bu yapısal özellikleri, klinik çeşitlilik ile paralellik göstermekte ve farklı alt tiplerin varlığını desteklemektedir. Manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri yöntemler, bu değişikliklerin erken tanı ve hastalığın izlenmesinde önemini artırmaktadır (Lamanna & Meldolesi, 2024).

Son yıllarda artan kanıtlar, OSB patogenezinde periferik sistemlerin, özellikle gastrointestinal sistem ve bağırsak mikrobiyotasının önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi, metabolik yollar ve nörogelişimsel süreçlerle yakın etkileşimde olan dinamik bir ekosistemdir; bu etkileşimler bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla çift yönlü gerçekleşir. OSB'li bireylerde sık görülen gastrointestinal semptomlar ve eşlik eden bağışıklık

düzensizlikleri, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin klinik yansımalarını işaret eder. Gıda seçiciliği ve neofobi gibi yeme davranışı bozuklukları, mikrobiyota çeşitliliğini sınırlayarak disbiyoz gelişimine katkıda bulunabilir; bu durum gastrointestinal semptomların artmasına ve davranışsal belirtilerin şiddetlenmesine yol açan bir “kısır döngü” oluşturur (Tomaszek et al., 2025). Disbiyoz ile karakterize bu değişikliklerin; artmış bağırsak geçirgenliği, kronik düşük düzeyli inflamasyon, nöroaktif metabolit dengesizlikleri ve nöroinflamatuvar süreçler üzerinden nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda bağırsak mikrobiyotası, OSB’nin hem gastrointestinal hem de davranışsal belirtilerinin anlaşılmasında bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır (Młynarska et al., 2025).

OSB ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, OSB patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. ELISA, LC-MS/MS ve diğer biyokimyasal analizler, OSB’li bireylerde 8-hidroksi-2’-deoksiguanosin (8-OHdG), malondialdehit, 8-izoprostane, oksitlenmiş glutatyon ve lipid peroksidasyon ürünleri gibi belirteçlerin arttığını; buna karşın glutatyon ile E, C ve A vitaminleri gibi antioksidan savunma mekanizmalarının azaldığını göstermiştir. Prefrontal korteks, temporal lob ve serebellumda gözlenen mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizmasında bozulma, laktat-piruvat dengesizliği ve koenzim Q10 eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Artmış oksidatif stres, sitokin profillerindeki değişiklikler, kronik inflamasyon, lipid ve protein oksidasyonu ile DNA hasarına yol açarak nörogelişimsel süreçleri olumsuz etkilemektedir. Glutatyon redoks

dengeindeki bozulma ve GSH/GSSG oranındaki düşüş, beynin oksidatif hasarı telafi etme kapasitesinin yetersizliğine işaret etmektedir. Ayrıca çevresel maruziyetler (örneğin bisfenol A), antioksidan sistemle ilişkili genlerdeki (SOD2, GCLM gibi) ekspresyon değişiklikleri ve epigenetik mekanizmalar, oksidatif stresin OSB'deki rolünü güçlendirmektedir. Artmış oksidatif stresin bağırsak bariyer bütünlüğünü bozarak inflamatuvar yanıtları pekiştirdiği de düşünülmektedir (Akhtar & Rahaman, 2025).

OSB ve Nöroinflamasyon

OSB, yalnızca nörogelişimsel değil, belirgin immünolojik bileşenler içeren çok faktörlü bir durum olarak değerlendirilmektedir. Genetik yatkınlık ile birlikte hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemine ait düzensizlikler, OSB patogenezinde kritik rol oynamaktadır. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ve insan lökosit antijeni (HLA) varyantları, doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonu, T hücre alt gruplarındaki dengesizlikler ve düzenleyici T hücre (Treg) eksikliği gibi immün anomaliler OSB ile tutarlı biçimde ilişkilendirilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-17) hem periferik hem de santral düzeyde artış göstererek bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonu ve nöroinflamatuvar süreçlerin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. Maternal bağışıklık aktivasyonu, otoantikörler ve gebelik sırasında ortaya çıkan immün yanıtlar, fetal beyin gelişimini etkileyerek OSB riskini artırmaktadır (Robinson-Agramonte et al., 2022; Zawadzka et al., 2021).

Nöroinflamasyonda başlıca Notch, nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolları rol oynamaktadır. Notch sinyalleme, bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını düzenlerken proinflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunur; NF- κ B aktivasyonu IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırarak mikroglia ve astrosit aracılı nöroinflamasyonu tetikler; MAPK kaskadı ise transkripsiyon faktörlerini fosforile ederek kronik inflamatuvar ortamın sürdürülmesine aracılık eder (Eve et al., 2022).

Mikroglia, santral sinir sistemindeki başlıca sitokin kaynağı olup epigenetik mekanizmalarla (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, mikroRNA ekspresyonu) kalıcı olarak düzenlenir. Erken dönemdeki epigenetik düzensizlikler, OSB’de kronik nöroinflamatuvar duruma zemin hazırlayabilir (Komada & Nishimura, 2022). Proinflamatuvar sitokinlerin artışı, kan–beyin bariyerini bozarak periferik inflamatuvar sinyallerin merkezi sinir sistemine geçişini kolaylaştırmakta ve mikrogliyal aktivasyonu pekiştirerek sinaptik gelişim süreçlerini olumsuz etkilemektedir (Hughes et al., 2023).

Buna ek olarak, bağırsak-beyin ekseninin düzenleyicileri olan enteroendokrin hücreler (EEH’ler), serotonin ve çeşitli nöroaktif moleküller salgılayarak merkezi sinir sistemi ile iletişim kurar. OSB’de serotonerjik sistem bozuklukları, sinaptik organizasyon ve nöral ağ olgunlaşmasını etkileyerek uzun dönem nörofizyolojik sonuçlara yol açabilir. Periferik hiperserotoninemi, merkezi serotonin sinyallemeyle ilişkilendirilmiş, GABA düzeylerindeki değişiklikler

ve uyarıcı–inhibitör dengesindeki bozulmalar ise EEH’ler, mikrobiyota ve nörotransmitterler arasındaki etkileşimin OSB patogenezindeki önemini desteklemektedir (Suprunowicz et al., 2024). Bu veriler, OSB’de nöroinflamasyonun yalnızca santral bir süreç olmadığını; prenatal bağışıklık aktivasyonu, epigenetik yeniden programlama, bağırsak mikrobiyotası ve nörotransmitter dengesizliklerinin ortaklaşa katkıda bulunduğu sistemik bir patofizyolojik ağın parçası olduğunu göstermektedir.

OSB ve Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyota, çok hücreli organizmalarda bulunan ve bakterilerin yanı sıra mantarlar, virüsler ve protistleri de kapsayan kommensal, simbiyotik ve potansiyel patojen mikroorganizmaların oluşturduğu karmaşık bir ekosistemi ifade etmektedir (Mehra et al., 2022). İnsan genomu sınırlı sayıda protein kodlayan gen içerirken, bağırsak mikrobiyotası bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi, besinlerin metabolize edilmesi ve bağırsak–beyin eksenini aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle iletişimin sağlanması açısından kritik öneme sahip milyonlarca fonksiyonel gen barındırmaktadır. Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında başlıca *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları baskındır. Bu mikrobiyal dengenin korunması, bağırsak bariyer bütünlüğü ve merkezi sinir sistemi ile çift yönlü sinyal iletimi için temel gerekliliktir. Buna karşılık, disbiyozis ile karakterize edilen mikrobiyal dengesizlikler, bağışıklık sistemi, bağırsak ve beyin arasındaki etkileşimi bozarak nörogelişimsel süreçler, davranışsal fenotipler ve ruhsal durum üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Deneysel ve

translasyonel çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin mikroglia ve astrosit aktivasyonu gibi nöroinflamatuvar süreçleri modüle edebildiğini ve bazı müdahalelerin inflamatuvar sinyal yollarını baskılayabildiğini göstermektedir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca periferik bir düzenleyici değil, merkezi nörobiyolojik süreçlerde aktif rol oynayan temel bir bileşen olduğunu ortaya koymaktadır (Dekaboruah et al., 2020; Jabbari Shiadeh et al., 2025).

Bağırsak mikrobiyotası, konak organizma ile sürekli etkileşim hâlinde olan ve metabolik, immünolojik ve nörogelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan dinamik bir ekosistemdir. Son yıllarda, mikrobiyota–bağırsak–beyin eksenini kavramı, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimi tanımlayarak nörogelişimsel bozuklukların anlaşılmasında önemli bir çerçeve sunmuştur. Gelişmiş dizileme teknolojileri, bağırsak mikrobiyal bileşiminin yalnızca sindirim fonksiyonlarıyla sınırlı olmadığını; bağışıklık sisteminin şekillenmesi, inflamatuvar yanıtların modülasyonu ve nöroaktif metabolitlerin üretimi yoluyla beyin fonksiyonlarını da etkilediğini göstermiştir. Özellikle doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşimler, mikrobiyotadan kaynaklanan sinyallerin merkezi sinir sistemine iletilmesinde temel araçlar olarak öne çıkmaktadır (Cruz-Pereira et al., 2020; O’Riordan et al., 2025).

OSB’li bireylerde gastrointestinal semptomlar, bağırsak mikrobiyota profillerindeki özgül değişikliklerle yakından ilişkilidir. Örneğin,

gastrointestinal semptomları olan OSB'li çocuklarda *Firmicutes* filumu içindeki *Dialister*, *Fusicatenibacter* ve *Turicibacter* cinslerinin bolluğu artarken, *Phascolarctobacterium* düzeyleri azalmaktadır. Ayrıca, *Asteroleplasma*, *Thalassospira*, *Burkholderia*, *Comamonadaceae*, *Fusobacteriales*, *Prevotellaceae*, *Mobiluncus*, *Clostridium* (özellikle küme XVIII) ve *Desulfovibrio* gibi mikroorganizmaların artışı, gastrointestinal semptomların varlığı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise kabızlık gibi spesifik bulgular, Gemmiger ve *Ruminococcus* bolluğu ile negatif korelasyon göstermektedir (Lewandowska-Pietruszka et al., 2023).

OSB ve Bağırsak Geçirgenliği

OSB'de dikkat çeken mekanizmalardan biri, bağırsak epitel bariyer bütünlüğünün bozulması ile karakterize edilen artmış bağırsak geçirgenliğidir (leaky gut). Bu durum, epitel yapının işlevini kaybetmesi sonucunda mikrobiyal ürünlerin ve metabolitlerin dolaşıma geçmesine olanak tanır. Sıkı hücre bağlantılarının zayıflaması, inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir ve bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonuna yol açabilir. OSB'deki immün disregülasyon ve nöroinflamasyon bulguları, artmış bağırsak geçirgenliğinin hastalığın biyolojik altyapısına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak–beyin eksenini üzerinden, artmış bağırsak geçirgenliği mikrobiyal metabolitlerin sistemik dolaşıma ve dolaylı olarak merkezi sinir sistemine ulaşmasını kolaylaştırabilir. Hayvan modellerinde, bağırsak bakterileri tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitlerinden propiyonik asidin artmış düzeyleri, nöroinflamasyon ve OSB benzeri

davranışsal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda da OSB’li bireylerde bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulduğunu gösteren biyobelirteçler artış göstermiş ve bu durum sosyal etkileşim, iletişim ve davranışsal bozuklukların şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Dargenio et al., 2023).

Artmış bağırsak geçirgenliği sonucu gelişen inflamatuvar ortam, bağırsak–beyin eksenini aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde de etkiler oluşturabilir. Sistemik dolaşıma geçen mikrobiyal ürünler ve sitokinler, kan–beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak mikroglial aktivasyonu ve nöroinflamasyonu tetikleyebilir. Bu bağlamda, bağırsak biyozisi ile tetiklenen bariyer disfonksiyonu, immün aktivasyon ve nöroinflamasyon arasında bir köprü görevi görerek OSB’nin davranışsal ve bilişsel belirtilerinin şiddetlenmesine katkıda bulunabilecek bütüncül bir patofizyolojik mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Petropoulos et al., 2025).

Bağırsak geçirgenliğinin moleküler düzeyde değerlendirilmesinde, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı proteinleri önemli biyobelirteçlerdir. Okludin (OCLN), kladinler (CLDN’ler) ve zonula occludens proteinleri (özellikle ZO-1), bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü sağlayan temel yapısal bileşenlerdir. Bu bağlantıların dinamik düzenleyicisi olan zonulin, artmış salınımı durumunda sıkı bağlantı proteinlerinin yeniden yapılanmasına yol açarak paraselüler geçirgenliği artırır ve bariyer disfonksiyonuna zemin hazırlar. OSB’de yapılan çalışmalar, zonulin aracılı sıkı bağlantı bozulmasının mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırdığını ve

bunun immün aktivasyon, inflamatuvar yanıtlar ve nörogelişimsel süreçlerdeki bozulmalarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Nitekim OSB’li bireylerde, bariyer fonksiyonunu destekleyen CLDN-1, OCLN ve trisellulin ekspresyonu azalırken, gözenek oluşturan CLDN-2, CLDN-10 ve CLDN-15 artmış düzey göstermektedir. Bu değişikliklerin yalnızca bağırsak bariyerini değil, kan–beyin bariyer bütünlüğünü de dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmekte; zonulin, okludin ve klaudin ekspresyon paternleri, otizmde “sızıntılı bağırsak” olgusunun objektif değerlendirilmesinde umut vadeden biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir (Al-Ayadhi et al., 2021).

Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Ekseni

Beyin-bağırsak ekseni, sinirsel, endokrin ve bağışıklık yolları aracılığıyla iki yönlü iletişim sağlayarak HPA ekseni üzerinden stres tepkilerini ve sitokin salgısını modüle eder, böylece bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemini etkiler. Bu iletişimde vagus siniri ve enterik sinir sistemi (ENS) bağırsak kasları, mukozası ve damarlarının işlevlerini düzenler; ENS, yaklaşık 30 nörotransmitter ile bağırsak-lenfoid dokular (GALT, MALT) ile etkileşimde bulunur ve bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen GABA, asetilkolin, serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi moleküller hem bağırsak hem de beyin fonksiyonlarını etkiler. Mikrobiyota ayrıca glutamat ve GABA metabolizmasını düzenleyerek öğrenme, hafıza ve sinirsel uyarılabilirliği şekillendirir; serotonin üretimi ise triptofan dönüşümü yoluyla bağırsak mikrobiyotası tarafından desteklenir, böylece ruh hali, uyku, ağrı ve davranışsal süreçler etkilenir. Bağırsak mikrobiyotası,

metabolitler ve sitokinler aracılığıyla yalnızca bağırsak bariyerini ve yerel bağışıklığı düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda mikroglia ve nöral progenitör hücrelerin aktivitesini modüle ederek nörogelişimi etkiler; kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'lar), ikincil safra asitleri ve mikrop kaynaklı moleküller Treg ve Th17 hücre dengesi üzerinde etkili olup IL-17a ve diğer inflamatuvar sitokin seviyelerini kontrol eder. Böylece bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenini, hem yerel hem sistemik bağışıklık yanıtları aracılığıyla nörogelişimsel bozukluklarda gözlenen inflamatuvar ve metabolik düzensizliklerin modülasyonunda merkezi bir rol oynar (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022; Q. Wang et al., 2023).

OSB ve Mikrobiyota Hedefli Tedaviler

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) için henüz güvenilir bir tedavi bulunmamaktadır; ancak bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun OSB patogenezindeki rolüne dair artan kanıtlar, mikrobiyota hedefli terapilerin potansiyel bir yaklaşım olarak önemini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ve mikrobiyota transfer terapisi (MTT) ön plana çıkmaktadır. FMT, sağlıklı donörlerden alınan fekal mikrobiyotanın OSB hastalarına aktarılması yoluyla bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu yeniden düzenlemeyi ve metabolit ile bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır. MTT ise FMT'ye benzer şekilde çalışmakla birlikte, iki haftalık antibiyotik tedavisi, bağırsak temizliği ve mide asidini baskılayıcı bir uygulamanın ardından 7–8 hafta süren yüksek doz fekal mikrobiyota transplantasyonunu içerir. İnsan ve hayvan çalışmalarında, FMT ve MTT uygulamalarının OSB'ye bağlı gastrointestinal ve

davranışsal semptomları azaltabileceği ve bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bağırsakta henüz tanımlanmamış birçok mikroorganizma bulunması, potansiyel riskleri gündeme getirmekte olup, terapilerin güvenliği ve etkinliğini artırmak için sıkı donör tarama prosedürleri kritik öneme sahiptir (Alharthi et al., 2022).

Araştırmalar, bağırsak mikrobiyotası ve OSB davranışsal semptomları arasındaki ilişkiyi dikkate alarak, probiyotiklerin potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Probiyotikler, uygun miktarlarda uygulandığında konağa sağlık faydası sağlayan canlı mikroorganizmalardır ve hem OSB hem de tipik gelişim gösteren bireylerde gastrointestinal semptomları hafifletebilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, probiyotiklerin davranışsal semptomlar üzerinde de etkili olabileceğini ortaya koymaktadır (Chernikova et al., 2021). Örneğin, Hsiao ve ark. (Hsiao et al., 2013) OSB fare modelinde, yavrularda oral *Bacteroides fragilis* uygulamasının bağırsak geçirgenliğini ve mikrobiyotayı düzelterek anksiyete, iletişim, tekrarlayan ve sensorimotor davranışları iyileştirdiğini; ancak sosyal davranışları etkilemediğini göstermiştir. Benzer şekilde, *Lactobacillus* türleri sosyal davranış bozukluklarını azaltabilir; örneğin, *L. reuteri* rodent yavrularda sosyal eksiklikleri azaltırken (Buffington et al., 2016), *L. plantarum* PS128 otizimli çocuklarda davranışları iyileştirme potansiyeli göstermiştir (Liu et al., 2019). Ayrıca Grossi ve arkadaşları (Grossi et al., 2016), serbest bilişsel bozukluğu olan OSB hastalarında dört hafta boyunca 10 farklı

probiyotik suşunu içeren VSL#3 takviyesi uygulamanın, hem otistik semptomları hem de gastrointestinal şikayetlerin şiddetini belirgin şekilde azalttığını bildirmiştir.

Hayvan çalışmaları, psikobiyotiklerin OSB tedavisinde anti-enflamatuar etkilerini desteklemektedir. Adıgüzel ve ark. (Adıgüzel et al., 2022), çoklu probiyotik formülasyonların (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. animalis*, *Lactobacillus helveticus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* ve *L. paracasei*) valproik asit kaynaklı kemirgen OSB modelinde inflammatuar yanıtları azalttığını, serum pro-inflamatuar sitokin IL-6 seviyelerini düşürdüğünü ve anti-inflamatuar IL-10 düzeylerini artırdığını göstermiştir. Ayrıca sosyal etkileşim, kaygı ve tekrarlayıcı davranışlarda belirgin iyileşmeler saptanmıştır. Benzer şekilde, Alonazi ve ark. (Alonazi et al., 2022) propiyonik asit ile indüklenen OSB sıçan modelinde psikobiyotik takviyesinin IL-1 β , IL-8, IL-10 ve IFN- γ dahil çeşitli serum inflammatuar sitokinlerini azalttığını gözlemlemiştir. Bu bulgular, psikobiyotiklerin hem inflammatuar yanıtları düzenleyerek hem de davranışsal semptomları iyileştirerek OSB tedavisinde umut verici bir yaklaşım oluşturduğunu göstermektedir (Kwak et al., 2023).

Mikrobiyomu değiştirmeye yönelik diğer müdahaleler arasında antibiyotikler ve antifungal ilaçlar yer almaktadır. Antibiyotikler hem zararlı hem de faydalı bakterilerin büyümesini baskılayarak bağırsak disbiyozunu geçici olarak iyileştirebilir. Örneğin, oral vankomisin tedavisi gastrointestinal semptomlarda kısa süreli iyileşmeler sağlarken, tedavi durdurulduğunda faydalar kaybolmakta ve uzun süreli

kullanım Proteobacteria gibi istenmeyen bakterilerin artışına yol açabilmektedir. Dar spektrumlu antibiyotiklerin bağırsak-beyin eksenindeki etkilerinin araştırılması önemlidir. Öte yandan, OSB’li çocuklarda *Candida albicans* gibi mantarların aşırı çoğalması sık görülmekte ve bu durum inflamasyon ile IL-17 gibi belirteçlerin artışıyla ilişkilendirilmektedir. Antifungal ilaçlar (nistatin, diflukan) ile yapılan çalışmalarda, OSB semptomlarında belirgin iyileşmeler ve bağırsak maya miktarında azalma gözlemlenmiştir. Ancak antifungal tedavinin bakteri ve mantar toplulukları üzerindeki uzun vadeli etkileri ve en etkin kullanım yöntemleri hâlen araştırma gerektirmektedir. Genel olarak, antibiyotik ve antifungal müdahaleler mikrobiyom temelli terapiler kapsamında geçici iyileşmeler sağlayabilmekte; ancak uzun vadeli faydaları optimize etmek ve güvenli şekilde sürdürmek için daha titiz ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Takyi et al., 2025).

Sonuç olarak, OSB, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimiyle şekillenen çok boyutlu bir nörogelişimsel bozukluktur ve artan prevalansı, erken tanı, patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve etkili tedaviler geliştirme ihtiyacını ortaya koymaktadır (Keil-Stietz & Lein, 2023). OSB’de bağırsak mikrobiyotasının rolü giderek daha fazla dikkat çekmekte olup (Peralta-Marzal et al., 2024), probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik uygulamalar ve dışkı mikrobiyota nakli gibi mikrobiyom temelli terapötik yaklaşımlar hem gastrointestinal hem de davranışsal semptomların modülasyonunda potansiyel fırsatlar sunmaktadır. Ancak mevcut kanıtlar hâlen sınırlı ve kısa süreli çalışmalarla desteklenmektedir; uzun vadeli etkiler, güvenlik profili ve

mikrobiyom üzerindeki kalıcı değişiklikler yeterince incelenmemiştir. Antibiyotik ve antifungal tedaviler bazı durumlarda semptomları geçici olarak iyileştirse de mikrobiyal dengenin bozulması ve direnç genlerinin artması gibi riskler taşımaktadır. Bu nedenle, OSB’de mikrobiyomu hedefleyen müdahaleler, umut verici olmasına rağmen, yanlış beklentiler yaratmaktan kaçınarak kanıta dayalı, dikkatli ve titiz klinik araştırmalar çerçevesinde değerlendirilmelidir (Tan et al., 2021). Gelecekte, daha büyük randomize kontrollü çalışmalar, bağırsak mikrobiyomu ve konakçı metabolom ölçümleri ile birlikte yürütülmeli, gastrointestinal disfonksiyon ve eşlik eden tıbbi durumların davranışsal semptomlarla ilişkisi ayrıntılı şekilde incelenmelidir. Bu bütüncül yaklaşım, hem OSB’nin patofizyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlayacak hem de kişiselleştirilmiş, biyolojik olarak bilgilendirilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesini destekleyecektir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

OSB, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimiyle şekillenen çok boyutlu bir nörogelişimsel bozukluk olup, artan prevalansı erken tanı, patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve etkili tedavilerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır [38]. Bağırsak mikrobiyotasının OSB’deki rolü giderek daha fazla dikkat çekmekte ve probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik uygulamalar ile dışkı mikrobiyota nakli gibi mikrobiyom temelli terapötik yaklaşımlar, hem gastrointestinal hem de davranışsal semptomların modülasyonunda potansiyel fırsatlar sunmaktadır.

Mevcut kanıtlar hâlen sınırlı olup çoğunlukla kısa süreli çalışmalarla desteklenmektedir; uzun vadeli etkiler, güvenlik profili ve mikrobiyom üzerindeki kalıcı değişiklikler yeterince incelenmemiştir. Antibiyotik ve antifungal tedaviler bazı durumlarda semptomları geçici olarak iyileştirse de mikrobiyal dengenin bozulması ve direnç genlerinin artması gibi riskler taşımaktadır. Bu nedenle, mikrobiyomu hedefleyen müdahaleler umut verici olmakla birlikte, yanlış beklentiler yaratmaktan kaçınarak kanıta dayalı, dikkatli ve titiz klinik araştırmalar çerçevesinde değerlendirilmelidir.

Gelecekte, daha büyük randomize kontrollü çalışmaların bağırsak mikrobiyomu ve konakçı metabolom ölçümleri ile birlikte yürütülmesi; gastrointestinal disfonksiyon ve eşlik eden tıbbi durumların davranışsal semptomlarla ilişkilerinin ayrıntılı şekilde incelenmesi önemlidir. Bu bütüncül yaklaşım, hem OSB'nin patofizyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sağlayacak hem de kişiselleştirilmiş, biyolojik olarak bilgilendirilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesini destekleyecektir.

KAYNAKÇA

- Adıgüzel, E., Çiçek, B., Ünal, G., Aydın, M. F., & Barlak-Keti, D. (2022). Probiotics and prebiotics alleviate behavioral deficits, inflammatory response, and gut dysbiosis in prenatal VPA-induced rodent model of autism. *Physiology & behavior*, 256, 113961.
- Akhtar, A., & Rahaman, S. B. (2025). The Interplay of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: Behavioral Implications and Therapeutic Strategies. *Brain Sciences*, 15(8), 853.
- Al-Ayadhi, L., Zayed, N., Bhat, R. S., Moubayed, N. M., Al-Muammar, M. N., & El-Ansary, A. (2021). The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut pathogens*, 13(1), 54.
- Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburae, N., & Bahieldin, A. (2022). The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1363.
- Alonazi, M., Ben Bacha, A., Al Suhaibani, A., Almnaizel, A. T., Aloudah, H. S., & El-Ansary, A. (2022). Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Translational Neuroscience*, 13(1), 292-300.

- Buffington, S. A., Di Prisco, G. V., Auchtung, T. A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, 165(7), 1762-1775.
- Chernikova, M. A., Flores, G. D., Kilroy, E., Labus, J. S., Mayer, E. A., & Aziz-Zadeh, L. (2021). The brain-gut-microbiome system: pathways and implications for autism spectrum disorder. *Nutrients*, 13(12), 4497.
- Cruz-Pereira, J. S., Rea, K., Nolan, Y. M., O'Leary, O. F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Depression's unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome. *Annual review of psychology*, 71(1), 49-78.
- Dargenio, V. N., Dargenio, C., Castellaneta, S., De Giacomo, A., Laguardia, M., Schettini, F., Francavilla, R., & Cristofori, F. (2023). Intestinal barrier dysfunction and microbiota–gut–brain axis: Possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder. *Nutrients*, 15(7), 1620.
- Dekaboruah, E., Suryavanshi, M. V., Chettri, D., & Verma, A. K. (2020). Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of microbiology*, 202(8), 2147-2167.
- Eve, M., Gandawijaya, J., Yang, L., & Oguro-Ando, A. (2022). Neuronal cell adhesion molecules may mediate neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 842755.

- Genovese, A., & Butler, M. G. (2023). The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations. *Genes*, 14(3), 677.
- Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11245.
- Grossi, E., Melli, S., Dunca, D., & Terruzzi, V. (2016). Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE open medical case reports*, 4, 2050313X16666231.
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., & Petrosino, J. F. (2013). The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell*, 155(7), 1451.
- Hughes, H., Moreno, R., & Ashwood, P. (2023). Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain, behavior, and immunity*, 108, 245-254.
- Jabbari Shiadeh, S. M., Chan, W. K., Rasmusson, S., Hassan, N., Joca, S., Westberg, L., Elfvin, A., Mallard, C., & Ardalan, M. (2025). Bidirectional crosstalk between the gut microbiota and cellular compartments of brain: Implications for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 15(1), 278.

- Jiang, C.-C., Lin, L.-S., Long, S., Ke, X.-Y., Fukunaga, K., Lu, Y.-M., & Han, F. (2022). Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 229.
- Keil-Stietz, K., & Lein, P. J. (2023). Gene× environment interactions in autism spectrum disorders. *Current topics in developmental biology*, 152, 221-284.
- Komada, M., & Nishimura, Y. (2022). Epigenetics and neuroinflammation associated with neurodevelopmental disorders: a microglial perspective. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 852752.
- Kwak, M.-j., Kim, S. H., Kim, H. H., Tanpure, R., Kim, J. I., Jeon, B.-H., & Park, H.-K. (2023). Psychobiotics and fecal microbial transplantation for autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: microbiome modulation and therapeutic mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1238005.
- Lamanna, J., & Meldolesi, J. (2024). Autism Spectrum disorder: brain areas involved, neurobiological mechanisms, diagnoses and therapies. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 2423.
- Leisman, G., & Melillo, R. (2025). Autism Spectrum Disorder: What Do We Know and Where Do We Go? *Brain Sciences*, 15(9), 1010.

- Lewandowska-Pietruszka, Z., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. (2023). Microbiota in autism spectrum disorder: a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 16660.
- Liu, Y.-W., Liong, M. T., Chung, Y.-C. E., Huang, H.-Y., Peng, W.-S., Cheng, Y.-F., Lin, Y.-S., Wu, Y.-Y., & Tsai, Y.-C. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 11(4), 820.
- Mehra, A., Arora, G., Sahni, G., Kaur, M., Singh, H., Singh, B., & Kaur, S. (2022). Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 13(2), 135.
- Młynarska, E., Barszcz, E., Budny, E., Gajewska, A., Kopeć, K., Wasiak, J., Rysz, J., & Franczyk, B. (2025). The Gut–Brain–Microbiota Connection and Its Role in Autism Spectrum Disorders. *Nutrients*, 17(7), 1135.
- O’Riordan, K. J., Moloney, G. M., Keane, L., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2025). The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Reports Medicine*, 6(3).
- Peralta-Marzal, L. N., Rojas-Velazquez, D., Rigters, D., Prince, N., Garssen, J., Kraneveld, A. D., Perez-Pardo, P., & Lopez-Rincon, A. (2024). A robust microbiome signature for autism spectrum disorder across different studies using machine learning. *Scientific Reports*, 14(1), 814.

- Petropoulos, A., Stavropoulou, E., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2025). Microbiota Gut–Brain Axis and Autism Spectrum Disorder: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Nutrients*, 17(18), 2984.
- Robinson-Agramonte, M. d. I. A., Noris García, E., Fraga Guerra, J., Vega Hurtado, Y., Antonucci, N., Semprún-Hernández, N., Schultz, S., & Siniscalco, D. (2022). Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it? *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3033.
- Suprunowicz, M., Tomaszek, N., Urbaniak, A., Zackiewicz, K., Modzelewski, S., & Waszkiewicz, N. (2024). Between dysbiosis, maternal immune activation and autism: is there a common pathway? *Nutrients*, 16(4), 549.
- Tafolla, M., Singer, H., & Lord, C. (2025). Autism spectrum disorder across the lifespan. *Annual Review of Clinical Psychology*, 21.
- Takyi, E., Nirmalkar, K., Adams, J., & Krajmalnik-Brown, R. (2025). Interventions targeting the gut microbiota and their possible effect on gastrointestinal and neurobehavioral symptoms in autism spectrum disorder. *Gut Microbes*, 17(1), 2499580.
- Tan, Q., Orsso, C. E., Deehan, E. C., Kung, J. Y., Tun, H. M., Wine, E., Madsen, K. L., Zwaigenbaum, L., & Haqq, A. M. (2021). Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism Research*, 14(9), 1820-1836.

- Tomaszek, N., Urbaniak, A. D., Baldyga, D., Chwesiuk, K., Modzelewski, S., & Waszkiewicz, N. (2025). Unraveling the Connections: Eating Issues, Microbiome, and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 17(3), 486.
- Verhoeff, B. (2013). Autism in flux: a history of the concept from Leo Kanner to DSM-5. *History of psychiatry*, 24(4), 442-458.
- Wang, L., Wang, B., Wu, C., Wang, J., & Sun, M. (2023). Autism spectrum disorder: neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1819.
- Wang, Q., Yang, Q., & Liu, X. (2023). The microbiota–gut–brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*, 14(10), 762-775.
- Zawadzka, A., Cieşlik, M., & Adamczyk, A. (2021). The role of maternal immune activation in the pathogenesis of autism: a review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11516.

BÖLÜM 4

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Enes DALMANOĞLU

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), dünya genelinde yılda yaklaşık 400 milyon yeni vaka ile en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Kadınlarda yaşam boyu İYE geçirme riski %50'yi aşarken, erkeklerde bu oran ileri yaşlarda artmaktadır (Medina ve Castillo-Pino, 2019; Foxman, 2014).

Artan antimikrobiyal direnç, özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten bakterilerin yaygınlaşması, tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 raporuna göre, antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlar yılda 1,27 milyon ölümden sorumludur (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Modern tanı teknolojileri, özellikle matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) kütle spektrometrisi ve moleküler yöntemler, mikrobiyoloji laboratuvarlarında çığır açmıştır. Bu teknolojiler, etken mikroorganizmaların identifikasyonu ve direnç profillerinin belirlenmesini dakikalar içinde mümkün kılmaktadır.

Yapay zeka uygulamaları ve mikrobiom araştırmaları, İYE'lerin patogenezi, tanısı ve tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır. Biyomarker

temelli tanı yaklaşımları, erken ve doğru tanıya katkı sağlarken, bakteriyofaj ve antimikrobiyal peptidler gibi yenilikçi tedavi stratejileri, konvansiyonel antibiyotiklere alternatif olma potansiyeline sahiptir.

1. Etiyolojik Ajanlar ve Antimikrobiyal Direnç

Escherichia coli, fimbrial adezinler (tip 1 ve P fimbria), toksinler (hemolizin), siderofor ve kapsül antijenleri gibi virülans faktörleri ile vakaların %75-85'inden sorumludur. Tip 1 fimbria, FimH adezini ile mesane epiteline adezyonu sağlar. P fimbria özellikle piyelonefritte önemlidir. Üriner patojenik *E. coli* (UPEC) suşları, özellikle ST131 klonu küresel olarak yayılmıştır (Flores-Mireles vd., 2015).

Alfa-hemolizin, üroepitel hücrelerinde lizise yol açarak bakterinin doku penetrasyonunu kolaylaştırır. Sideroforlar (aerobaktin, enterobaktin), demir alımını sağlayarak bakterinin konak dokusunda çoğalmasını destekler. K antijeni (kapsül polisakkarit), fagositoza karşı koruma sağlar ve immün sistemden kaçışa yardımcı olur. Bu virülans faktörlerinin varlığı, enfeksiyonun şiddeti ve tedaviye yanıt ile doğrudan ilişkilidir.

Diğer önemli etkenler arasında *Klebsiella pneumoniae* (%5-10), *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus saprophyticus* (özellikle genç kadınlarda) ve *Pseudomonas aeruginosa* yer alır. Komplike İYE'lerde *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Candida* türleri daha sık görülür (Medina ve Castillo-Pino, 2019).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda İYE etkeni *E. coli* izolatlarında GSBL oranının %40-50 aralığında olduğu bildirilmiştir. Bu oran, Avrupa

ortalamasının (%12-15) üzerindedir ve lokal direnç verilerinin önemini vurgulamaktadır (Alkan vd., 2024).

2. Örnekleme Teknikleri ve Preanalitik Faktörler

Orta akım idrarı yaygın kullanılır ancak kontaminasyon riski taşır. Doğru örnekleme için genital temizlik ve ilk idrarın atılması önerilir (Lifshitz ve Kramer, 2000). Kateterize hastalarda, kateter torbası değil, port aracılığıyla aseptik örnek alınmalıdır (Wilson ve Gaido, 2004).

Suprapubik aspirasyon, özellikle bebeklerde ve kontaminasyon riskinin yüksek olduğu durumlarda altın standarttır. Bu yöntemle alınan örneklerde herhangi bir bakteriyel üreme anlamlıdır ancak invaziv olması nedeniyle rutin kullanımı sınırlıdır. Nörojenik mesane olan hastalarda da temiz aralıklı kateterizasyon tercih edilebilir.

Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-Cas temelli tanı sistemleri (SHERLOCK, DETECTR), yüksek özgüllük ve duyarlılıkla hedef DNA/RNA dizilerini tespit edebilir. Bu yeni nesil moleküler platformlar, tek nükleotid polimorfizmlerini dahi ayırt edebilme kapasitesine sahiptir ve gelecekte rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında yerini alması beklenmektedir.

Örnekler 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalı, aksi takdirde +4°C'de saklanmalıdır. Borik asit içeren transport kapları, 24 saate kadar örnek stabilitesini sağlar (LaRocco vd., 2016).

Örnekleme hatalarının minimize edilmesi, doğru tanı ve uygun tedavi için kritiktir. Kontamine örnekler, gereksiz antibiyotik kullanımına, yanlış direnç raporlarına ve hasta memnuniyetsizliğine yol açabilir. Bu

nedenle, sağlık personelinin rneklememe teknikleri konusunda eğitilmesi ve hasta eğitiminin önemi göz ardı edilmemelidir.

3. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

İdrar tetkiki hızlı ve maliyet-etkin bir n değerlendirme aracıdır. Mikroskopik incelemede her büyük büyütme alanında (HPF) $\geq 5-10$ lökosit enfeksiyonu düşündürür. Lökosit esteraz testi %75-96 duyarlılığa sahiptir. Nitrit testi özgüllüğü yüksek olmakla birlikte (%90-100), duyarlılığı düşüktür (%35-85) nk *Enterococcus* ve *Pseudomonas* nitrat redüktaz üretmez. Lökosit esteraz ve nitrit testlerinin kombinasyonu duyarlılığı %75-90'a yükseltir (Williams vd., 2010).

İdrar kültüründe $\geq 10^5$ colony forming unit (CFU)/mL eşik değer kabul edilir, ancak semptomatik hastalarda $\geq 10^3$ CFU/mL anlamlıdır (Hooton, 2000). Kültür sonuçlarının yorumlanmasında, klinik bulgular, örnek alma yöntemi ve antibiyotik kullanım öyküsü dikkate alınmalıdır. MALDI-TOF ktle spektrometrisi (MS) (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight), bakteri identifikasyonunda çığır açmıştır. Geleneksel yöntemler 24-48 saat gerektirirken, MALDI-TOF MS 5-10 dakikada %95-99 doğrulukla identifikasyon yapar (Singhal vd., 2015). Her mikroorganizmanın kendine özgü protein profili vardır ve bu profil referans veritabanı ile karşılaştırılarak tür düzeyinde identifikasyon yapılır.

Moleküler yöntemler direnç genlerinin tespitinde kritiktir. Multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sistemleri, tek reaksiyonda birden fazla genin eş zamanlı tespitine olanak tanır. Tüm genom dizileme,

epidemiyolojik araştırmalarda klonal ilişkileri ve direnç mekanizmalarını aydınlatmada altın standarttır (Gootenberg vd., 2017). Antibiyotik duyarlılık testleri, uygun tedavinin seçimi için esastır. Disk difüzyon (Kirby-Bauer) ve otomatize sistemler (VITEK, Phoenix, MicroScan) yaygın olarak kullanılır. EUCAST ve CLSI kılavuzları, kırılma noktalarını ve test yöntemlerini standardize eder. Özellikle dirençli bakterilerde, fenotipik doğrulama testleri (mCIM, eCIM) önem taşır.

4. Kontaminasyon Ayrımı

Karışık flora (≥ 3 organizma) genellikle kontaminasyonu gösterir. Ancak uzun süreli kateterizasyon, nörojenik mesane ve vezikoüreteral reflü olan hastalarda polimikrobiyal enfeksiyon gerçek olabilir. Düşük virölanslı organizmalar (*S. epidermidis*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*) için klinik korelasyon gerekir. Lökosit varlığı gerçek enfeksiyonu desteklerken, skuamöz epitel hücreleri kontaminasyonu gösterir (LaRocco vd., 2016).

5. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

5.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL)

GSBL üreten Enterobacterales'ler, plazmid aracılı gen transferi ile hızla yayılır ve üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize eder. *E. coli*'de %52,2, *K. pneumoniae*'de %86,7 oranında GSBL pozitifliği bildirilmiştir (Tickler vd., 2023). CTX-M ailesi, özellikle CTX-M-15 varyantı dünya genelinde en yaygın GSBL tipidir ve *E. coli* ST131 gibi pandemik klonlarda bulunur.

Tedavide karbapenemler tercih edilir, ancak IDSA 2024 kılavuzu komplike olmayan sistitlerde nitrofurantoin ve fosfomisin gibi alternatifleri önermektedir (Tamma vd., 2024).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının (piperasilin-tazobaktam) etkinliği tartışmalıdır ve inoküle etkisi nedeniyle GSBL enfeksiyonlarında genel olarak önerilmemektedir. Ertapenem, piyelonefrit ve komplike İYE için uygun bir seçenek olabilir. Klinik kararlılık sağlandıktan sonra oral step-down tedavisi düşünülebilir.

Moleküler epidemiyolojik çalışmalar, GSBL genlerinin global yayılımında mobil genetik elementlerin (plazmidler, transpozonlar, integronlar) kritik rol oynadığını göstermektedir. IncF tipi plazmidler, CTX-M genlerinin yaygın taşıyıcılarıdır. Klonal analiz çalışmaları, belirli sequence type'ların (ST131, ST38, ST69) pandemik yayılım gösterdiğini ortaya koymuştur.

5.2. Karbapenemaz Üreten Enterobacterales

Karbapenemaz üretimi İYE izolatlarında %6,7'ye ulaşmıştır. Sınıf A karbapenemaz lar (KPC), sınıf B metallo-beta-laktamaz lar (NDM, VIM, IMP) ve sınıf D (OXA-48) ana tiplerdir. *K. pneumoniae*'de NDM en yaygındır (%71-81,2). *E. coli* ST167, ST405, ST410 gibi yüksek riskli klonlar konjugatif plazmidlerle hızla yayılmaktadır (Bologna vd., 2024).

ECDC 2025 verilerine göre, *K. pneumoniae* invazif enfeksiyonlarında karbapenem direnci Avrupa'da %0-69,7 arasında değişmektedir (ECDC, 2025). Tanıda fenotipik testler (mCIM, eCIM) ve moleküler yöntemler kullanılır. Tüm genom dizileme, karbapenemaz genlerinin yanı sıra klonal ilişkileri ve plazmid tiplerini ortaya çıkararak

epidemiyolojik araştırmalara önemli katkı sağlar. Antimikrobiyal sörveyans programları, lokal ve ulusal direnç trendlerinin izlenmesinde kritiktir.

Kolistin ve tigesiklin gibi son sıra antibiyotikler, karbapenemaz üreten bakterilerle karşılaşıldığında düşünölebilir ancak nefrotoksisite ve diğer yan etkiler dikkate alınmalıdır. Yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam) Karbapenemaz Üreten Enterobacterales enfeksiyonlarında etkilidir ve klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar göstermiştir.

Cefiderokol, yeni nesil bir siderofor sefalosporindir ve multi-direnç Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. Bakterinin demir uptake mekanizmasını kullanarak hücre içine girer ve bu 'Truva atı' stratejisi yüksek penetrasyon sağlar. Plazomicin, yeni nesil aminoglikozid dir ve aminoglikozid modifiye edici enzimlerden etkilenmez. Eravacycline ve omadacycline, yeni tetrasiklin türevleridir ve tetrasiklin efluks pompalarını bypass edebilir.

6. Özel Durumlar ve Klinik Yönetim

Kateter ilişkili İYE, hastane enfeksiyonlarının %40'ını oluşturur. Biyofilm formasyonu, bakterilerin antimikrobiyallere karşı dirençlerini artırır. Önleme stratejileri, aseptik kateter yerleştirilmesi ve gereksiz kateterizasyonun önlenmesini içerir. Aseptomatik bakteriüri, gebelik dışında tedavi gerektirmez (Gould vd., 2010).

Gebelikte aseptomatik bakteriüri prevalansı %2-10'dur ve tedavi edilmezse piyelonefrit riski artar. Tüm gebeler ilk trimesterde

taranmalıdır. Tedavide fosfomisin, amoksisilin ve sefalosporinler güvenli seçeneklerdir. Florokinolonlar ve tetrasiklinler kontrendikedir (Nicolle vd., 2019).

Rekürren İYE, bir yıl içinde ≥ 2 atak olarak tanımlanır. Yönetimde farmakolojik profilaksi, östrojen vajinal krem ve probiyotikler yer alır (Hooton vd., 2010). Ürosepsis mortalitesi %20-40'a ulaşabilir ve erken tanı kritiktir (Vincent vd., 2015).

Komplike İYE, yapısal veya fonksiyonel anormalliklerle ilişkilidir: üreteral taş, obstrüksiyon, nörojenik mesane, immünsupresyon ve diyabet. Bu vakalarda geniş spektrumlu antibiyotikler ve ürolojik değerlendirme gerekebilir.

Pediyatrik ve geriyatrik popülasyonlarda İYE yönetimi özel dikkat gerektirir. Çocuklarda vezikoüreteral reflü ve obstrüktif üropati daha sık görülürken, yaşlılarda kognitif bozukluk ve fonksiyonel kısıtlılıklar tanıyı zorlaştırabilir. İmmünsuprese hastalarda (organ transplantı alıcıları, HIV ile yaşayan kişiler, kemoterapi alan hastalar) atipik patojenler ve invaziv enfeksiyonlar daha sık görülür.

Diabetes mellitus, İYE için önemli bir risk faktörüdür ve diyabetik hastalarda enfeksiyonlar daha komplike seyredebilir. Hiperglisemi, nötrofil fonksiyonunu bozar ve bakteriyel virölansı artırır. Emfizematöz piyelonefrit ve piyelonefritis gibi ciddi komplikasyonlar daha sık görülür. Nörojenik mesane olan hastalarda, intermitant kateterizasyon ve antimikrobiyal profilaksinin yeri tartışmalıdır.

7. Yeni Tedavi Yaklaşımları

7.1. Bakteriyofaj Tedavisi

Bakteriyofaj tedavisi, artan direnç karşısında umut vadeden bir alternatiftir. Fajlar, bakterileri spesifik olarak enfekte eden ve lizis yoluyla öldüren doğal virüslerdir. Sistematik derlemelerde, İYE'lerde faj tedavisinin %72 başarı oranı bildirilmiştir. Özellikle çoklu ilaca dirençli uropatojenler ve kateter ilişkili İYE'lerde etkilidir (Al-Anany vd., 2023).

ELIMINATE çalışması, 2024'te The Lancet Infectious Diseases'ta yayınlanmıştır. CRISPR-Cas3 ile güçlendirilmiş faj kokteyli (LBP-EC01), *E. coli*'ye bağlı İYE tedavisinde güvenliğini göstermiştir (Kim vd., 2024). Makine öğrenimi modelleri, bakterinin genom dizisine dayanarak etkili faj seçimini mümkün kılmaktadır (Keith vd., 2024).

Faj tedavisinin önündeki zorluklar arasında faj direnci gelişimi, dar etki spektrumu ve standardizasyon sorunları bulunmaktadır. Ancak, faj mühendisliği, sentetik biyoloji ve kombinasyon tedavisi stratejileri bu engellerin aşılmasını mümkün kılmaktadır. Faj-antibiyotik sinerji çalışmaları, biyofilm eliminasyonu ve bakterisidal etkide artış sağladığını göstermektedir.

Faj kokteyllerinin hazırlanması ve kişiselleştirilmesi, her hasta için optimize edilmiş tedavi imkanı sunar. Adaptive faj tedavisi, hastanın bakteriyel profilinin değişimine göre faj kokteylinin güncellenmesini içerir. Genetik mühendisliği ile modifiye edilmiş fajlar, biofilm dispersal enzimlerini eksprese edebilir veya antibiyotik duyarlılığını artırıcı genler taşıyabilir.

Faj lizizinden sonra salınan endotoksin (lipopolisakkarit) ve bakteriyel antijenlerin potansiyel yan etkileri değerlendirilmektedir. Biyomühendislik yaklaşımları ile, litik fajların endotoksin salımını minimize etmek mümkün olabilir. Genetik olarak modifiye edilmiş fajlar, biofilm matriks enzimlerini (DNaz, dispersin B) eksprese edebilir ve bu da biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda etkinliği artırır.

7.2. Antimikrobiyal Peptidler

Antimikrobiyal peptidler (AMP), innate immün sistemin ön savunma hattında yer alır. PNAS'da yayınlanan çalışma, HDAC inhibitörlerinin RNaz 4 ve 7 ekspresyonunu artırdığını ve çoklu ilaca dirençli *E. coli*'ye karşı koruma sağladığını göstermiştir (Schwartz vd., 2023).

Kathelisidin (LL-37), üroepitel hücreleri tarafından üretilir. Nature Medicine'de yayınlanan çalışma, kathelisidinin idrar yolunu invaziv enfeksiyona karşı koruduğunu göstermiştir (Chromek vd., 2006). Ceragenin lar ve sentetik AMP'ler sub-mikromolar düzeyde etki gösterir. Food and Drug Administration (FDA) onaylı AMP ilaçları mevcut olup, İYE'ye özgü formülasyonlar geliştirilmektedir (Voss vd., 2024).

AMP'lerin nanopartikül bazlı dağıtım sistemleri, peptidlerin stabilitesini artırır ve hedef spesifitesini iyileştirir. Liposomal formülasyonlar, peptidlerin proteolitik degradasyondan korunmasını sağlar. Polimerik nanopartiküller, kontrollü salım profili ve gelişmiş farmakokinetik özellikler sunar. Kombinasyon tedavileri, AMP'lerin düşük dozlarda kullanılmasını ve sinerjistik etki elde edilmesini mümkün kılar.

AMP direncinin engellenmesi için rotasyon protokolleri ve kombinasyon tedavileri geliştirilmektedir. Bakteriler, AMP'lere karşı yüzey yük modifikasyonu, efluks pompası ekspresyonu ve proteaz üretimi gibi direnç mekanizmaları geliştirebilir. Ancak, AMP'lerin membran hedefe yönelik geniş spektrumlu etki mekanizması, direnç gelişimini antibiyotiklere göre daha zor kılmaktadır.

8. Antimikrobiyal Yönetim ve Multidisipliner Yaklaşım

Antimikrobiyal yönetim programları, uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltır. Programların temel bileşenleri: lokal sürveyans, prospektif denetim, ampirik tedavi kılavuzları ve eğitim programlarıdır (Nicolle vd., 2019). Klinisyen-mikrobiyolog işbirliği, dirençli organizmalarla karşılaşıldığında kritiktir. Lokal antibiyogramlar, ampirik tedavi seçiminde rehberlik eder.

Antibiyotik kullanım yoğunluğunun (defined daily dose - DDD) izlenmesi, Programların etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Gerçek zamanlı elektronik uyarı sistemleri, uygunsuz antibiyotik reçeteleme anında müdahale imkanı sağlar. Mikrobiyoloji laboratuvarı, selektif raporlama stratejileri ile direnç gelişimini sınırlamaya katkıda bulunabilir.

İnterdisipliner antimikrobiyal yönetim ekipleri, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik mikrobiyolog, eczacı ve enfeksiyon kontrol hemşiresinden oluşmalıdır. Periyodik eğitim programları, klinisyenlerin direnç epidemiyolojisi ve uygun antibiyotik kullanımı konusunda güncel tutulmasını sağlar. İnternet tabanlı antimikrobiyal

rehberler ve mobil uygulamalar, karar destek araçları olarak kullanılabilir.

9. Gelecek Perspektifleri

Yapay zeka ve makine öğrenimi, MALDI-TOF MS spektrumlarından bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık tahmininde %90 üzerinde doğruluk göstermektedir (Weis vd., 2020). Karar destek sistemleri, klinisyenlere kişiselleştirilmiş tedavi önerileri sunabilir.

Üriner mikrobiom araştırmaları, *Lactobacillus crispatus* ve *L. rhamnosus* gibi probiyotik suşların üropatojenik bakterilerin kolonizasyonunu inhibe edebildiğini göstermiştir. Point-of-care testler, mikroakışkan sistemler ve elektrokimyasal biosensörler, hasta başında dakikalar içinde tanı imkanı sağlayacaktır.

Metabolomik yaklaşımlar, idrar metabolit profillerinin analizi ile enfeksiyon tanısı ve patojen identifikasyonunu sağlayabilir. Volatilomik analizler, idrarın uçucu organik bileşik profilini inceleyerek non-invaziv tanı imkanı sunmaktadır. Elektronik burun teknolojileri, volatilomik prensiplere dayanarak geliştirilmektedir.

Biyomarker temelli tanı yaklaşımları geliştirilmektedir. İdrar lipokalin-2 (NGAL), interlökin-8 (IL-8) ve prokalsitonin, İYE tanısında ve ürosepsis erken tespitinde kullanılabilir. Metabolomik ve proteomik analizler yeni biyomarkırların keşfine olanak tanımaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı ile, hastanın genetik profili ve mikrobiom kompozisyonu göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri oluşturulması hedeflenmektedir.

Nanoteknoloji uygulamaları, İYE tanı ve tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Altın nanopartiküller, gümüş nanopartiküller ve kuantum noktalar, hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılabilir. Nanosenörler, tek hücre düzeyinde patojen tespiti yapabilir. Teranostik nanopartiküller, tanı ve tedaviyi tek platformda birleştirir.

Blok zincir teknolojisi, antimikrobiyal direnç süveyans verilerinin güvenli paylaşımı ve epidemiyolojik izlemde kullanılabilir. Internet of Things (IoT) tabanlı akıllı idrar kateteri sistemleri, gerçek zamanlı enfeksiyon monitörizasyonu sağlayabilir. 3D biyoprinting teknolojileri, in vitro İYE modelleri oluşturarak yeni tedavilerin pre-klinik testini mümkün kılmaktadır.

SONUÇ

İYE'lere mikrobiyolojik yaklaşım, teknolojik gelişmeler ve artan direnç nedeniyle değişmektedir. MALDI-TOF MS, moleküler tanı ve yapay zeka destekli sistemler tanı süreçlerini hızlandırmaktadır. GSBL ve karbapenemaz üreten bakterilerin küresel yayılımı, bakteriyofaj ve antimikrobiyal peptidler gibi yeni tedavi modalitelerini zorunlu kılmaktadır.

Gelecekte İYE yönetimi, genomik, mikrobiom analizleri ve yapay zeka ile daha kişiselleştirilmiş hale gelecektir. Multidisipliner yaklaşım, antimikrobiyal yönetim programları ve küresel süveyans verileri, İYE'lerle mücadelede kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- Al-Anany, A. M., Hooey, P. B., Cook, J. D., Burrows, L. L., Martyniuk, J., Hynes, A. P., & German, G. J. (2023). Phage Therapy in the Management of Urinary Tract Infections: A Comprehensive Systematic Review. *PHAGE* (New Rochelle, N.Y.), 4(3), 112–127. <https://doi.org/10.1089/phage.2023.0024>
- Alkan, S., Balkan, I. I., Surme, S., Bayramlar, O. F., Kaya, S. Y., Karaali, R., Mete, B., Aygun, G., Tabak, F., & Saltoglu, N. (2024). Urinary tract infections in older adults: associated factors for extended-spectrum beta-lactamase production. *Frontiers in microbiology*, 15, 1384392. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1384392>
- Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* (London, England), 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Bologna, E., Licari, L. C., Manfredi, C., Ditunno, F., Cirillo, L., Fusco, G. M., Abate, M., Passaro, F., Di Mauro, E., Crocetto, F., Pandolfo, S. D., Aveta, A., Cilio, S., Di Filippo, I., Barone, B., Franco, A., Arcaniolo, D., La Rocca, R., Pinchera, B., & Napolitano, L. (2024). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Urinary Tract Infections: From Biological Insights to Emerging Therapeutic Alternatives. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 60(2), 214. <https://doi.org/10.3390/medicina60020214>

- Chromek, M., Slamová, Z., Bergman, P., Kovács, L., Podracká, L., Ehrén, I., Hökfelt, T., Gudmundsson, G. H., Gallo, R. L., Agerberth, B., & Brauner, A. (2006). The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nature medicine*, 12(6), 636–641.
<https://doi.org/10.1038/nm1407>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2025). Risk assessment on carbapenem-resistant Enterobacterales in the EU/EEA - third update, February 2025. Stockholm: ECDC.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews. Microbiology*, 13(5), 269–284.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Foxman B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America*, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
- Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Lee, J. W., Essletzbichler, P., Dy, A. J., Joun, J., Verdine, V., Donghia, N., Daringer, N. M., Freije, C. A., Myhrvold, C., Bhattacharyya, R. P., Livny, J., Regev, A., Koonin, E. V., Hung, D. T., Sabeti, P. C., Collins, J. J., & Zhang, F. (2017). Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science (New York, N.Y.)*, 356(6336), 438–442.
<https://doi.org/10.1126/science.aam9321>

- Gould, C. V., Umscheid, C. A., Agarwal, R. K., Kuntz, G., Pegues, D. A., & Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2010). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infection control and hospital epidemiology*, 31(4), 319–326.
<https://doi.org/10.1086/651091>
- Hooton T. M. (2000). Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 46 Suppl 1, 1–65.
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., Saint, S., Schaeffer, A. J., Tambayh, P. A., Tenke, P., Nicolle, L. E., & Infectious Diseases Society of America (2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(5), 625–663. <https://doi.org/10.1086/650482>
- Keith, M., Park de la Torriente, A., Chalka, A., Vallejo-Trujillo, A., McAteer, S. P., Paterson, G. K., Low, A. S., & Gally, D. L. (2024). Predictive phage therapy for *Escherichia coli* urinary tract infections: Cocktail selection for therapy based on machine learning models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(12), e2313574121.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2313574121>

- Kim, P., Sanchez, A. M., Penke, T. J. R., Tuson, H. H., Kime, J. C., McKee, R. W., Slone, W. L., Conley, N. R., McMillan, L. J., Prybol, C. J., & Garofolo, P. M. (2024). Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to *Escherichia coli* (ELIMINATE): the randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 24(12), 1319–1332. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00424-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00424-9)
- LaRocco, M. T., Franek, J., Leibach, E. K., Weissfeld, A. S., Kraft, C. S., Sautter, R. L., Baselski, V., Rodahl, D., Peterson, E. J., & Cornish, N. E. (2016). Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical microbiology reviews*, 29(1), 105–147. <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-15>
- Lifshitz, E., & Kramer, L. (2000). Outpatient urine culture: does collection technique matter?. *Archives of internal medicine*, 160(16), 2537–2540. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.16.2537>
- Medina, M., & Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic advances in urology*, 11, 1756287219832172. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>

- Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., Eckert, L. O., Geerlings, S. E., Köves, B., Hooton, T. M., Juthani-Mehta, M., Knight, S. L., Saint, S., Schaeffer, A. J., Trautner, B., Wullt, B., & Siemieniuk, R. (2019). Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(10), e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>
- Schwartz, L., Bochter, M. S., Simoni, A., Bender, K., de Dios Ruiz Rosado, J., Cotzomi-Ortega, I., Sanchez-Zamora, Y. I., Becknell, B., Linn, S., Li, B., Santoro, N., Eichler, T., & Spencer, J. D. (2023). Repurposing HDAC inhibitors to enhance ribonuclease 4 and 7 expression and reduce urinary tract infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(4), e2213363120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2213363120>
- Singhal, N., Kumar, M., Kanaujia, P. K., & Viridi, J. S. (2015). MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Frontiers in microbiology*, 6, 791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
- Tamma, P. D., Heil, E. L., Justo, J. A., Mathers, A. J., Satlin, M. J., & Bonomo, R. A. (2024). Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of*

- America, ciae403. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
- Tickler, I. A., Kawa, D., Obradovich, A. E., Fang, F. C., Tenover, F. C., & The Healthcare Associated Infections Consortium (2023). Characterization of Carbapenemase- and ESBL-Producing Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients with Urinary Tract and Bloodstream Infections. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(9), 1386.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12091386>
- Vincent, J. L., Brealey, D., Libert, N., Abidi, N. E., O'Dwyer, M., Zacharowski, K., Mikaszewska-Sokolewicz, M., Schrenzel, J., Simon, F., Wilks, M., Picard-Maureau, M., Chalfin, D. B., Ecker, D. J., Sampath, R., Singer, M., & Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team (2015). Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Critical care medicine*, 43(11), 2283–2291.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001249>
- Voss, H., Robert Engel, D., Wagenlehner, F., & Shevchuk, O. (2024). Discovery of Antimicrobial Peptides in Urinary Tract Infections. *European urology focus*, 10(5), 710–712.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2024.08.010>
- Weis, C. V., Jutzeler, C. R., & Borgwardt, K. (2020). Machine learning for microbial identification and antimicrobial susceptibility testing on MALDI-TOF mass spectra: a systematic review. *Clinical microbiology and infection : the official*

publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 26(10), 1310–1317.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.014>

Williams, G. J., Macaskill, P., Chan, S. F., Turner, R. M., Hodson, E., & Craig, J. C. (2010). Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 10(4), 240–250.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70031-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70031-1)

Wilson, M. L., & Gaido, L. (2004). Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(8), 1150–1158.
<https://doi.org/10.1086/383029>

BÖLÜM 5

DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİSİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Rukiye İNAN SARIKAYA

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), çeşitli mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyredabilen, kronik seyirli ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında yaklaşık 588 milyon erişkin DM'den etkilenmekte ve bu rakamın 2050 yılına kadar 852 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle diyabetik ayak ülseri (DAÜ) gibi diyabetin kronik komplikasyonlarına maruz kalan hasta sayısının DM prevalansına ve uzun yaşam süresine paralel olarak artması beklenmektedir (Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation, IDF], 2025). Diyabetli hastaların yaşamları boyunca DAÜ geliştirme riski %19–34 arasında bildirilmektedir (Armstrong vd., 2017). Birçok DAÜ enfeksiyonla komplike hale gelir. İskemi, ülser ve nöropati zeminine enfeksiyonun da eklenmesi ile oluşan diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE), hastanede kalış süresinin artmasına, sağlık hizmeti maliyetinin yükselmesine, alt ekstremitte amputasyonlarına ve hatta mortaliteye neden olmaktadır (Lipsky vd., 2020; Walsh vd., 2016). Diyabetik hastalarda yaklaşık her 30 saniyede bir DAÜ nedeniyle en az bir ekstremitenin kaybedildiği tahmin

edilmektedir. Bunun yanında travmatik olmayan amputasyonların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (Abdissa vd., 2020).

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının yönetiminde mikrobiyoloji, tedavi başarısını doğrudan etkileyen temel unsurlardan biridir. Etken mikroorganizma spektrumu, polimikrobiyal yapı, antibiyotik direnç profilleri ve biyofilm oluşumu; antibiyotik seçimi, tedavi süresi ve cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Yanlış veya yetersiz mikrobiyolojik değerlendirme, gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına, tedavi başarısızlığına ve antimikrobiyal direnç gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle DAE'nin mikrobiyolojik özelliklerinin iyi anlaşılması, güncel tanı ve tedavi stratejilerinin doğru uygulanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Mikrobiyolojik Spektrum ve Klinik Korelasyon

Diyabetik ayak enfeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir (Lipsky vd., 2020). DAE etken dağılımı, enfeksiyonun klinik şiddeti ve süresiyle yakından ilişkilidir. Akut, yüzeysel ve daha önce antibiyotik kullanmamış hastalarda etkenler çoğunlukla aerobik Gram-pozitif koklar olup, *Staphylococcus aureus* en sık izole edilen mikroorganizmadır. Bunu β -hemolitik streptokoklar (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*) izler. Bu patojenler genellikle hızlı başlangıçlı selülit tablosu ile ilişkilidir ve erken dönemde uygun tedaviye iyi yanıt verirler (Kadanalı vd., 2024; Lipsky vd., 2020). Enfeksiyonun kronikleşmesi, ülser derinliğinin (bağları, tendonları, eklem kapsüllerini, derin fasyayı veya kemiği içeren) artması veya

daha önce antibiyotik kullanımı öyküsü bulunması durumunda polimikrobiyal yapı ön plana çıkar. Bu evrede Gram-negatif basiller sıklıkla izole edilir. Enterobacterales ailesi içinde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp. DAE’de en sık saptanan Gram-negatif patojenlerdir. Bu mikroorganizmalar özellikle kronik, derin ve nekrotik yaralarda rol oynar ve sıklıkla Gram-pozitif koklarla birlikte izole edilirler. Gram-negatif basillerin varlığı, enfeksiyonun daha ağır seyretmesi, tedavi süresinin uzaması ve hastaneye yatış gereksinimi ile ilişkilidir. Nekroz, gangren, kötü kokulu akıntı ya da belirgin doku yıkımı olan olgularda ise anaerob patojenler de yer alır . Anaerob streptokoklar ile *Bacteroides* ve *Clostridium* türleri en sık izole edilen anaerob patojenler arasındadır (Kadanalı vd., 2024; Lipsky vd., 2020; Senneville vd., 2024; Maity vd., 2024).

Öne Çıkan Patojenler: Virülans ve Direnç Özellikleri

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), DAE’de seçilmiş hasta gruplarında önem kazanır. Çok merkezli seriler ve meta-analizlerde, MRSA’nın DAE’de etken olarak yaklaşık %15–20 düzeyinde bildirildiği; ancak oranların coğrafya ve döneme göre belirgin değişkenlik gösterebildiği, bazı çok merkezli kohortlarda MRSA oranı azalırken Enterobacteriaceae gibi Gram-negatif etkenlerde artış ve buna eşlik eden direnç paternlerinin öne çıktığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle ampirik tedavi MRSA risk faktörleri varlığında ve yerel sürveyans verilerine göre düzenlenmelidir (Stacey vd., 2019; Zhou vd., 2024; Soldevila-Boixader vd., 2025; Senneville

vd., 2024) Önceden MRSA kolonizasyonu veya enfeksiyonu olanlar, uzun süredir iyileşmeyen yaraya sahip hastalar, son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü olanlar, uzun süreli antibiyotik (özellikle kinolon) kullanımı bulunanlar, hemodiyaliz, osteomyelit varlığı olanlar ve yerel MRSA prevalansının yüksek olduğu merkezlerde izlenen olgular MRSA açısından daha yüksek risk taşır.

Staphylococcus aureus, DAE patogeneğinde hem gelişmiş virölans faktörleri hem de kompleks antimikrobiyal direnç mekanizmalarıyla kritik rol oynamaktadır. Bakteriyel kolonizasyonun ilk aşamasında, yüzey adezyon proteinleri (MSCRAMM'ler) konak hücre dışı matrisine yüksek afiniteyle tutunmayı sağlayarak enfeksiyon odağının stabilitesini artırır. Patogeneğin ilerleyen safhalarında ise, α -hemolizin ve Panton-Valentine lökositidin gibi sitolitik toksinlerin sekresyonu, belirgin doku nekrozu ve şiddetli inflamatuvar yanıtı tetikleyerek enfeksiyonun invaziv karaktere ilerlemesine yol açar. Ayrıca biyofilm üretim kapasitesi, hem antimikrobiyal ajanların penetrasyonunu kısıtlamakta hem de konak immün sisteminden kaçışı kolaylaştırarak enfeksiyonun kronikleşmesine ve tedavi yetersizliklerine zemin hazırlamaktadır. Antimikrobiyal direnç profilinde ise, mecA geni tarafından kodlanan ve β -laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren modifiye penisilin bağlayan protein MRSA suşlarındaki direnç gelişiminin temel mekanizmasını oluşturur. Virölans faktörleri ile direnç mekanizmalarının birlikte bulunması, DAE'de tedavi seçeneklerini kısıtlayarak olumsuz klinik sonuç riskini artırmaktadır (Di Bella, 2025; Ribeiro de Souza da Cunha, 2025).

Pseudomonas aeruginosa, sıcak iklim koşullarına sahip bölgelerde DAE’de sık karşılaşılan etken mikroorganizmalar arasında yer almaktadır (Hatipoglu vd., 2016). Nemli iklim koşulları, ayak parmak aralarının sürekli ıslak kalması, cilt bütünlüğünün bozulduğu kronik yaralar ve yetersiz ayak bakımı, bu patojen için başlıca risk faktörleridir. Çok merkezli çalışmalarda *P. aeruginosa*’nın DAE’de %10–30 oranlarında etken olarak saptandığı bildirilmiş ve dirençli suşların giderek arttığı gösterilmiştir (Kadanalı vd., 2024; Senneville vd, 2024).

Quorum sensing (las, rhl ve pqs) sistemleri aracılığıyla ekstraselüler matris yıkımından sorumlu olan elastaz (LasB) ve alkalın proteaz gibi enzimlerin yanında, oksidatif stres oluşturarak doku hasarının artıran piyosiyanın gibi virülans faktörlerin üretimini eş zamanlı regüle eder. Özellikle alginat temelli biyofilm matriksi, bakterinin oksidatif stres, fagositoz ve antibiyotiklere karşı tolerans geliştirmesini sağlar. Antimikrobiyal direnç açısından *P. aeruginosa*, düşük dış membran geçirgenliği, MexAB-OprM gibi efluks pompa sistemleri ve kromozomal AmpC β -laktamaz ekspresyonu ile belirgin intrinsik direnç sergiler; ek olarak kazanılmış direnç mekanizmaları (porin kaybı, hedef modifikasyonu) tedavi seçeneklerini daha da sınırlandırabilir. Biyofilm oluşturma kapasitesi, intrinsik antibiyotik direnci ve hızlı adaptasyon yeteneği nedeniyle uzamış tedavi süresi, daha yüksek komplikasyon oranı ve sık antibiyotik değişimi gereksinimiyle ilişkilendirilmesini açıklamaktadır (Maity vd., 2024; Soldevila-Boixader vd., 2025).

Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten Enterobacterales, son yıllarda DAE yönetiminde giderek artan bir sorun hâline gelmiştir. GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* türleri, özellikle daha önce hastanede yatan, sefalosporin veya kinolon antibiyotiklerini kullanmış ve uzun süreli bakım merkezlerinde kalan hastalarda daha sık izlenmektedir. Bu patojenler, ampirik tedavi başarısızlığı ve tedavi seçeneklerinin kısıtlanması ile ilişkilidir.

Fimbrial (tip 1/3 fimbrialar) ve non-fimbrial adezinler, bakterilerin hasarlı epitel ve nekrotik dokulara tutunmasını kolaylaştırırken; siderofor demirin sınırlı bulunduğu koşullarda bakteriyel çoğalmayı destekler. *Klebsiella pneumoniae* gibi kapsüllü türlerde polisakkarit kapsül, opsonizasyonu ve kompleman aracılı bakterisidal yanıtı azaltarak invazyon ve persistan enfeksiyon eğilimini artırabilir. GSBL (örn. CTX-M/SHV/TEM türevleri) ve bazı suşlarda karbapenemazlar (örn. KPC, NDM, VIM) çoğunlukla plazmid/integron gibi mobil genetik elemanlarla taşınır; bu durum polimikrobiyal yarada yatay gen transferini kolaylaştırarak hızlı direnç seçilimi ve ampirik tedavi başarısızlığı riskini artırır. (Saleem vd., 2025; Soldevila-Boixader vd., 2025; Kadanalı vd., 2024). Türkiye çok merkezli verilerinde *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliğinin 2015'te %33, 2018'de (*E. coli/Klebsiella*) %38, 2021'de %38,5 düzeylerine çıktığı gösterilmiştir (Kadanalı vd., 2024). Ayrıca tek merkezli bir Türkiye kohortunda (2021–2022) *E. coli* için GSBL %66,7 raporlanmıştır (Coşkun vd., 2024). Bu bulgular, DAE'de ampirik tedavinin yerel sürveyans verileri ve hasta-özellik direnç risk faktörleri temelinde planlanması gerektiğini desteklemektedir.

Gram-negatif etkenlerin yanı sıra enterokoklar (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), özellikle kronik ve polimikrobiyal enfeksiyonlarda izole edilir. Enterokoklar, intrinsik direnç özellikleri ve bazı suşlarda görülen yüksek düzey aminoglikozid veya vankomisin direnci nedeniyle klinik açıdan önem taşır (Kadanalı vd., 2024; Lipsky vd., 2020).

Son yıllarda DAE’de dirençli patojenlerin artışı, yalnızca antibiyotik maruziyetiyle değil, tekrarlayan hastane yatışları ve sağlık hizmeti temasıyla ilişkili klonal seçimle de açıklanmaktadır. GSBL üreten Enterobacterales’te CTX-M ailesi genlerin ve MRSA’da sağlık hizmeti ilişkili klonların baskın hâle gelmesi, aynı hasta grubunda benzer direnç profillerinin tekrar tekrar saptanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle uygun mikrobiyolojik örnekleme, derin doku veya kemik kültürü ile etkenlerin doğru tanımlanması; risk temelli ampirik tedavi ve kültür sonuçlarına göre erken hedefe yönelik daraltma stratejileri, tedavi başarısının temelini oluşturur (Kadanalı vd., 2024; Senneville vd., 2024).

Tanısal Yaklaşımlar ve Modern Mikrobiyolojik Yöntemler

Diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda, klinik olarak enfeksiyonu düşündüren bulgular saptanmıyorsa rutin kültür örnekleme önerilmez. Buna karşın, yara çevresinde eritem, ödem, hassasiyet, ağrı veya akıntı gibi lokal enfeksiyon belirtilerinin varlığında, mümkünse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce kültür örneği alınmalıdır. Bu amaçla, tercihen debridman sonrası yara tabanından derin doku örneği, aspirasyon ya da biyopsi yoluyla

örnekleme yapılması uygun yaklaşımdır. Örnekleme öncesinde yara yüzeyinin steril serum fizyolojik ile temizlenmesi, yabancı cisimlerin ve nekrotik dokunun uzaklaştırılması kontaminasyon riskini azaltır ve kültürün tanısal değerini artırır. Pürülan sekresyon varlığında, yüzeyden sürüntü alınması yerine aspirasyon yoluyla örnekleme tercih edilmelidir (Monteiro-Soares vd., 2023; Malone vd., 2013). Sürüntüsü kültürleri, DAE’de etken mikroorganizmayı doğru yansıtırma açısından sınırlıdır. Sürüntü örnekleri sıklıkla kolonizan bakterileri veya normal deri florasını yansıtır ve gerçek invaziv patojenlerin saptanmasında yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle kılavuzlar, klinik olarak enfekte olmayan yaralardan kültür alınmamasını ve enfeksiyon şüphesi varlığında yüzey sürüntüsünden kaçınılarak debridman sonrası yara tabanından küretaj veya biyopsi yoluyla alınan derin doku kültürünün alınmasını güçlü şekilde önermektedir (Kadanalı vd., 2024; Senneville vd., 2024).

Osteomiyelit şüphesi bulunan olgularda, kemik biyopsisi diyabetik ayak osteomiyeliti tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Hem histopatoloji hem de kültür için kemik biyopsisi alınmalıdır. İdeal olarak, kemik biyopsisi antibiyotik tedavisine başlamadan önce alınmalıdır, ancak birçok hasta yumuşak doku enfeksiyonu için antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyar. Kemik biyopsileri, cerrahi debridman sırasında intraoperatif olarak veya perkütan yolla alınabilir. Ancak invaziv bir girişim olması nedeniyle kemik biyopsisinin uygun hasta grubunda uygulanması önerilmektedir (Kadanalı vd., 2024; Ulusoy vd., 2025).

Geleneksel kültür yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı teknikleri, DAE'nin mikrobiyolojik değerlendirilmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli yöntemler, özellikle 16S rRNA genine dayalı amplifikasyon teknikleri aracılığıyla, kültürde üreme saptanamayan veya önceden antibiyotik kullanmış hastalarda mikroorganizmaların hızlı ve duyarlı biçimde tanımlanmasına olanak sağlar. PCR yöntemleri, bakteriyel DNA'nın doğrudan saptanması sayesinde polimikrobiyal enfeksiyonlarda gizli patojenlerin ortaya konmasına katkı sağlayabilir. Ancak PCR yöntemleri canlı-ölü bakteri ayrımı yapamadığından, elde edilen sonuçların enfeksiyon mu yoksa rezidüel DNA varlığını mı yansıttığı mutlaka klinik bulgular ve örneklemeye yöntemiyle birlikte yorumlanmalıdır (Jaber vd., 2024). MALDI-TOF kütle spektrometrisi (MS) (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight) izole edilen mikroorganizmaların ribozomal protein profillerini esas alarak yüksek doğrulukla tür düzeyinde identifikasyon sağlayan, fenotipe dayalı bir tanı yöntemidir. Bu yöntem, klasik biyokimyasal tanımlama yöntemlerine kıyasla daha kısa sürede sonuç vermekte ve özellikle Gram-negatif basiller ile nadir etkenlerin tanımlanmasında yüksek doğruluk sağlamaktadır. MALDI-TOF MS'in rutin laboratuvar pratiğine entegrasyonu, hedefe yönelik tedavinin daha erken başlatılmasına olanak tanımaktadır; ancak yöntem, doğrudan direnç mekanizmalarını göstermediğinden fenotipik duyarlılık testleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Maity vd., 2024; Haider vd., 2023).

CRISPR-Cas temelli tanı platformları (örneğin SHERLOCK ve DETECTR), hedef DNA veya RNA dizilerinin yüksek özgüllük ve

duyarlılıkla saptanmasına olanak tanıyan yeni nesil moleküler yaklaşımlar olarak öne çıkmaktadır. Bu sistemler, tek nükleotid düzeyindeki varyasyonları ayırt edebilme kapasiteleri sayesinde patojen tanımlaması ve direnç genlerinin hızlı tespiti açısından gelecekte potansiyel tanı araçları olarak değerlendirilmektedir (Gootenberg vd., 2018; Hassan vd., 2025). Mikrobiyom verilerinin henüz rutin klinik karar süreçlerine doğrudan entegre edilememesi, günümüzde daha çok patogenez ve hastalık dinamiklerinin anlaşılmasına katkı sağlayan tamamlayıcı bir araştırma aracı olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir (Soldevila-Boixader vd., 2025; Johani vd., 2019).

Biofilm

Biyofilm, DAE'nin kronikleşmesi ve tedaviye yanıtsızlığında merkezi bir rol oynayan, mikroorganizmaların konak dokuda ekstraselüler polimerik matriks içinde organize olarak oluşturdukları kompleks bir yapıdır. Diyabetik ayak ülserlerinde özellikle *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve Enterobacterales üyeleri güçlü biyofilm oluşturma kapasitesine sahiptir. Biyofilm varlığında bakteriler metabolik olarak düşük aktiviteye geçebilir; bu nedenle in vitro duyarlılık testlerinde “duyarlı” görünen patojenlere rağmen klinik yanıt yetersiz kalabilir. Ayrıca biyofilm, enfekte dokuda heterojen bir mikrobiyal ekosistem oluşturarak polimikrobiyal enfeksiyonları destekler, sürüntü veya standart kültür yöntemleriyle etkenlerin saptanmasını güçleştirir.

Bu durum, önceden antibiyotik kullanmış hastalarda kültür negatifliği ile sonuçlanabilir ve moleküler yöntemlerin tanısallık katkısını açıklayan temel mekanizmalardan biridir. Klinik açıdan biyofilm varlığı, yalnızca antibiyotik seçiminin değil; etkin debridman, nekrotik dokunun uzaklaştırılması, uygun yara bakımı ve iskemi varlığında revaskülarizasyonun tedavinin ayrılmaz bileşenleri olduğunu ortaya koyar. Bu nedenle DAE’de biyofilm, klasik antimikrobiyal direnç kavramının ötesinde, mikrobiyolojik tanı stratejilerini ve tedavi başarısını doğrudan etkileyen kritik bir patofizyolojik faktör olarak değerlendirilmelidir (Kadanalı vd., 2024; Lipsky vd., 2020; Senneville vd., 2024).

Gelecek Perspektifleri

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının mikrobiyolojik yönetiminde geleceğe yönelik yaklaşımlar, mikroorganizmanın tespitinin yanında virülans potansiyeli, direnç dinamikleri ve biyofilm özellikleriyle değerlendirmeyi hedeflenmektedir.

Önümüzdeki yıllarda, antibiyotik toleransı ve metabolik adaptasyon gibi klasik duyarlılık testleriyle saptanamayan mikrobiyal davranışların tanımlanması, enfeksiyonun kronikleşme riskinin öngörülmesinde daha fazla önem kazanacaktır. Bu gelişmeler, biyofilm hedefli tanı ve tedavi stratejilerinin mikrobiyolojik yaklaşımlara entegre edilmesini gündeme getirmektedir. Biyofilm matriksini parçalayan enzimler, quorum sensing inhibitörleri ve bakterilerin biyofilm içi iletişimini bozan moleküller, antibiyotiklerin

etkinliğini artırmayı amaçlayan yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Ayrıca antibiyotiklerin biyofilm penetrasyonunu artıran taşıyıcı sistemler, nanopartikül bazlı ilaç uygulamaları ve fotodinamik terapi gibi yöntemler, deneysel ve erken klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermektedir (Hernández-Huerta vd., 2025; Sahli vd., 2022; Mikziński vd., 2025). Bu stratejiler, biyofilm varlığında yalnızca antibiyotik dozunu artırmak yerine, biyofilmi hedef alan çok yönlü bir tedavi yaklaşımının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yapay zekâ temelli karar destek sistemleri, gelecekte mikrobiyolojik ve klinik verilerin bütüncül analizine katkı sağlayabilecek potansiyel araçlar olarak değerlendirilmektedir; bununla birlikte günümüzde DAE’de kullanımları araştırma aşamasındadır.

SONUÇ

Diabetik ayak enfeksiyonları, etiyolojisi ve seyri büyük ölçüde mikrobiyolojik dinamikler tarafından belirlenen, multidisipliner yaklaşım gerektiren karmaşık klinik tablolardır. Klinik pratikte başarılı bir yönetim; doğru hasta değerlendirmesi, uygun örnekleme ile etken mikroorganizmanın saptanması ve ampirikten hedefe yönelik antimikrobiyal tedaviye zamanında geçişe dayanır. Enfeksiyonun şiddeti ve risk faktörleri dikkate alınmadan başlanan geniş spektrumlu ampirik tedavi, sınırlı yarar karşılığında antimikrobiyal direnç riskini artırmaktadır. Bu nedenle mikrobiyoloji, yalnızca etken tanımlamakla sınırlı olmayıp, tedavi süresinin

belirlenmesi, antibiyotik daraltılması ve tedavi başarısızlığının nedenlerinin anlaşılmasında merkezi bir rol üstlenmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdissa, D., Adugna, T., Gerema, U., & Dereje, D. (2020). Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and Associated Factors among Adult Diabetic Patients on Follow-Up Clinic at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia, 2019: An Institutional-Based Cross-Sectional Study. *Journal of diabetes research*, 2020, 4106383. <https://doi.org/10.1155/2020/4106383>
- Armstrong, D. G., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England journal of medicine*, 376(24), 2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>
- Coşkun, B., Ayhan, M., Ulusoy, S., & Guner, R. (2024). Bacterial Profile and Antimicrobial Resistance Patterns of Diabetic Foot Infections in a Major Research Hospital of Turkey. *Antibiotics*, 13(7), 599. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070599>
- Dawi, J., Tumanyan, K., Tomas, K., Misakyan, Y., Gargaloyan, A., Gonzalez, E., Hammi, M., Tomas, S., & Venketaraman, V. (2025). Diabetic Foot Ulcers: Pathophysiology, Immune Dysregulation, and Emerging Therapeutic Strategies. *Biomedicines*, 13(5), 1076. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051076>
- Di Bella, S., Marini, B., Stroffolini, G., Geremia, N., Giacobbe, D. R., Campanile, F., Bartoletti, M., Alloisio, G., Di Risio, L., Viglietti, G., Principe, L., Costantino, V., Buseti, M., Zerbato, V., Mearelli, F., Biolo, G., Nunnari, A., Cafiero, C. M., & di Masi, A. (2025). The virulence toolkit of *Staphylococcus*

aureus: a comprehensive review of toxin diversity, molecular mechanisms, and clinical implications. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 44(8), 1797–1816.

<https://doi.org/10.1007/s10096-025-05148-y>

Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Kellner, M. J., Joung, J., Collins, J. J., & Zhang, F. (2018). Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6. *Science* (New York, N.Y.), 360(6387), 439–444.

<https://doi.org/10.1126/science.aag0179>

Haider, A., Ringer, M., Kotrocó, Z., Mohácsi-Farkas, C., & Kocsis, T. (2023). The Current Level of MALDI-TOF MS Applications in the Detection of Microorganisms: A Short Review of Benefits and Limitations. *Microbiology Research*, 14(1), 80-90. <https://doi.org/10.3390/microbiolres14010008>

Hassan, Y. M., Mohamed, A. S., Hassan, Y. M., & El-Sayed, W. M. (2025). Recent developments and future directions in point-of-care next-generation CRISPR-based rapid diagnosis. *Clinical and experimental medicine*, 25(1), 33.

<https://doi.org/10.1007/s10238-024-01540-8>

Hatipoglu, M., Mutluoglu, M., Turhan, V., Uzun, G., Lipsky, B. A., Turk-Day Study Group, Sevim, E., Demiraslan, H., Eryilmaz, E., Ozuguz, C., Memis, A., Ay, H., Arda, B., Uysal, S., Motor, V. K., Kader, C., Erturk, A., Coskun, O., Duygu, F., Guler, S., ... Sengoz, G. (2016). Causative pathogens and antibiotic

resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *Journal of diabetes and its complications*, 30(5), 910–916.

<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.02.013>

Hernández-Huerta, M. T., Pérez-Campos, E., Pérez-Campos Mayoral, L., Vásquez Martínez, I. P., Reyna González, W., Jarquín González, E. E., Aldossary, H., Alhabib, I., Yamani, L. Z., Elhadi, N., Al-Suhaimi, E., & Cabrera-Fuentes, H. A. (2025). Proactive Strategies to Prevent Biofilm-Associated Infections: From Mechanistic Insights to Clinical Translation. *Microorganisms*, 13(12), 2726.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms13122726>

International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas (11th ed.)*. International Diabetes Federation.

<https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>

Jaber, D., Younes, N., Khalil, E., Albsoul-Younes, A., Zawiah, M., & Al-Bakri, A. G. (2025). Studying Microbial Ecology of Diabetic Foot Infections: Significance of PCR Analysis for Prudent Antimicrobial Stewardship. *The international journal of lower extremity wounds*, 24(2), 497–505.

<https://doi.org/10.1177/15347346241230288>

Johani, K., Fritz, B. G., Bjarnsholt, T., Lipsky, B. A., Jensen, S. O., Yang, M., Dean, A., Hu, H., Vickery, K., & Malone, M. (2019). Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the*

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 25(3), 332–339.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.036>

Kadanalı, A., Saltoğlu, N., Ak, Ö., Aktaş, Ş., Altay, F. A., Bayraktaroğlu, T., ... Yontar, N. S. (2024). Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi, önlenmesi ve rehabilitasyonu: Ulusal Uzlaşı Raporu, 2024. *Klimik Dergisi*, 37(1), 1–43.

<https://doi.org/10.36519/kd.2024.4822>

Kim J. (2023). The pathophysiology of diabetic foot: a narrative review. *Journal of Yeungnam medical science*, 40(4), 328–334.

<https://doi.org/10.12701/jyms.2023.00731>

Lipsky, B. A., Senneville, É., Abbas, Z. G., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J. M., Kono, S., Lavery, L. A., Malone, M., van Asten, S. A., Urbančič-Rovan, V., Peters, E. J. G., & International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) (2020). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36 Suppl 1, e3280.

<https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>

Maity, S., Leton, N., Nayak, N., Jha, A., Anand, N., Thompson, K., Boothe, D., Cromer, A., Garcia, Y., Al-Islam, A., & Nauhria, S. (2024). A systematic review of diabetic foot infections: pathogenesis, diagnosis, and management strategies. *Frontiers in clinical diabetes and healthcare*, 5, 1393309.

<https://doi.org/10.3389/fcdhc.2024.1393309>

- Malone, M., Bowling, F. L., Gannass, A., Jude, E. B., & Boulton, A. J. (2013). Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 29(7), 546–550.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.2425>
- Mikziński, P., Kraus, K., Seredyński, R., Widelski, J., & Paluch, E. (2025). Photocatalysis and Photodynamic Therapy in Diabetic Foot Ulcers (DFUs) Care: A Novel Approach to Infection Control and Tissue Regeneration. *Molecules* (Basel, Switzerland), 30(11), 2323.
<https://doi.org/10.3390/molecules30112323>
- Monteiro-Soares, M., Hamilton, E. J., Russell, D. A., Srisawasdi, G., Boyko, E. J., Mills, J. L., Jeffcoate, W., & Game, F. (2024). Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 40(3), e3648. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3648>
- Ribeiro de Souza da Cunha, M. L. (2025). Epidemiology, Virulence Factors, and Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 14(8).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics1408XXXX>
- Sahli, C., Moya, S. E., Lomas, J. S., Gravier-Pelletier, C., Briandet, R., & Hémadi, M. (2022). Recent advances in nanotechnology for eradicating bacterial biofilm. *Theranostics*, 12(5), 2383–2405.
<https://doi.org/10.7150/thno.67296>
- Saleem, M., Moursi, S. A., Altamimi, T. N. A., Alharbi, M. S., Alaskar, A. M., Hammam, S. A. H., Rakha, E., Syed Muhammad, O. I.,

Almalaq, H. A., Alshammari, M. N., & Syed Khaja, A. S. (2025). Prevalence and Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing Multidrug-Resistant Bacteria in Diabetic Foot Ulcer Infections. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 15(2), 141.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics15020141>

Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J., & TURDEP-II Study Group (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169–180.

<https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>

Senneville, É., Albalawi, Z., van Asten, S. A., Abbas, Z. G., Allison, G., Aragón-Sánchez, J., Embil, J. M., Lavery, L. A., Alhasan, M., Oz, O., Uçkay, I., Urbančič-Rovan, V., Xu, Z. R., & Peters, E. J. G. (2024). IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 40(3), e3687.

<https://doi.org/10.1002/dmrr.3687>

Soldevila-Boixader, L., Carrera-Salinas, A., Mur, I., Morata, L., Rivera, A., Bosch, J., Montero-Saez, A., Castillejo, J. M., Benito, N., Martí, S., & Murillo, O. (2025). Exploring the Microbiome of Diabetic Foot Ulcers: A Focus on Cases with a

- Clinical Worse Outcome. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 14(7), 724. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14070724>
- Stacey, H. J., Clements, C. S., Welburn, S. C., & Jones, J. D. (2019). The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among diabetic patients: a meta-analysis. *Acta diabetologica*, 56(8), 907–921. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01301-0>
- Ulusoy, S., Kılınç, İ., Coşkun, B., & Ayhan, M. (2025). Are Deep Tissue Cultures a Reliable Alternative to Bone Biopsy for Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis? A Comparative Diagnostic Study. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 15(7), 880. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15070880>
- Walsh, J. W., Hoffstad, O. J., Sullivan, M. O., & Margolis, D. J. (2016). Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 33(11), 1493–1498. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>
- Zhou, S., Hu, X., Wang, Y., Fei, W., Sheng, Y., & Que, H. (2024). The Global Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 17, 563–574. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S446911>

BÖLÜM 6

SITMADA GÜNCEL MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali TÜZ

GİRİŞ

Sıtma, *Plasmodium* etkenli paraziter bir hastalıktır. Dişi anofel cinsi sivrisinekler yolu ile bulaş olur (İnan vd., 2010). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2024 raporunda 83 farklı ülkede endemik olduğu belirtilmektedir (World Health Organization [WHO], 2024).

Küresel hastalık yükünün %7'sinden fazlasını sıtma oluşturmaktadır. Yıllık 600.000 civarı sıtmaya bağlı ölüm görülmektedir, ölümlerin çoğu Afrika'da ve çocuklarda meydana gelmektedir (WHO, 2024).

1. Epidemiyoloji

Çoğunlukla sosyoekonomik düzeyi düşük bölgeleri etkilemektedir. Dünya üzerindeki vakaların %90'ından fazlası Afrika kıtasında görülmektedir. DSÖ verilerine göre yaklaşık %2'si Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz kaynaklıdır, Avrupa'da endemik değildir (WHO, 2024).

Olguların neredeyse yarısı Afrika'da 5 ülkede görülmekte; Nijerya, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Uganda, Etiyopya ve Mozambik. Ölümlerinde büyük çoğunluğu Afrika'da görülmektedir. Ölümünün neredeyse yarısının görüldüğü 4 ülke; Nijerya, Demokratik Kongo

Cumhuriyeti, Nijer ve Tanzanya Birleşik Cumhuriyetidir (WHO, 2024).

Özellikle 5 yaş altı çocuklar ölüm için esas riskli grup olarak görünmektedir. Hamileler, HIV enfeksiyonu bulunan bireyler ve sıtmanın yoğun görülmediği bölgelerden yaşayıp profilaksi kullanmadan sıtmanın sık görüldüğü bölgelere seyahat edenler; şiddetli hastalık ve ölüm için riskli diğer grupları oluşturmaktadır (İnan vd., 2010).

Sivrisineklerin yaşam döngüsünü etkilemesi ve ısırılma sıklığını etkilemesi nedeniyle yağışlar ve mevsimler bulaş olasılığını etkilemektedir. Diğer yandan iklim değişikliğinin etkisi ile endemik bölgelerin ve bulaş riskinin arttığı mevsimsel dönemlerin değişebileceği ve yeni salgınlar görülebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Ryan vd., 2020).

Afrika'da en sık etken *P. falciparum*'dur, *P. vivax* da etken olabilir (WHO, 2024). *P. vivax*, Dünya nüfusunun üçte birinin yaşadığı alanda etkendir fakat hastalık yükünün büyük çoğunluğu Afrika'da olması ve Afrika'da çoğunlukla *P. falciparum*'un etken olması nedeniyle; *P. vivax* dünya genelinde vakaların %3,5'inden sorumludur (WHO, 2024; Battle vd., 2019).

P. ovale daha çok batı Afrika'da görülür, sporadik olarak Güneydoğu Asya'da da bildirilmektedir. Çok nadiren şiddetli sıtmaya neden olur (Hawadak vd., 2021).

P. malariae sıtmanın etkili olduğu tüm kıtalarda görülse de sıtma vakalarında etken olma yüzdesi azdır. *P. malariae* etken olduğunda

ölüm olasılığı %0,2 ile %2,4 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Kotepui vd., 2020).

2. Tanı

Tanıda en sık kullanılan yöntem geleneksel olarak Giemsa ile boyanmış ince damla kan yaymasının ışık mikroskopunda incelenmesidir. Yetkin kişiler tarafından değerlendirildiğinde duyarlılık oranı çok yüksektir. Standart olarak tanıda kullanılması önerilen öncelikli yöntemdir. Detaylı inceleme ile uzun süre alması ve uzmanlık gerektirmesi dezavantajlı yönleridir (Lalloo vd., 2016; Daily vd., 2022).

Plasmodium türünün morfolojisi, parazitin ring, trofozit, şizont ve gametosit evrelerine göre değişiklik gösterir. Böylece ince yaymada etkenin türü de tanımlanabilir (Wongsrichanalai vd., 2007).

Tanı koymanın yanında kanda parazit yükünün de değerlendirilmesini sağlar. İnce damla yaymada eritrositlerin %4'ünden fazlasında parazitin gametosit dışındaki diğer formlarının görülmesi şiddetli sıtma için riskinin arttığını gösterir (Lalloo vd., 2016)

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) klinik şüphe olduğunda sıtmayı ekarte etmek için 12-24 saat arayla en az 3 farklı zamanda alınmış yaymaların incelenmesi gerektiğini belirtmektedir (Daily vd., 2022). Işık mikroskopunda 100x büyütmede 200den fazla alanın yaklaşık 30 dakika boyunca incelenmesi gereklidir (Wongsrichanalai vd., 2007).

Hızlı tanı testleri ve kalın damla yaymalar da tanı ve tarama amaçlı kullanılabilir. Hızlı tanı testleri, uzmanlık ve laboratuvar ortamı

gerektirmemesi, ucuz ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle endemik bölgelerde önemli tanı araçlarıdır. Kullanılan hızlı tanı testinin türü bölgede beklenen etken türüne göre belirlenmelidir (Wongsrichanalai vd., 2007; Heutmekers vd., 2012).

Moleküler yöntemler genellikle referans laboratuvarlarda araştırma ve epidemiyolojik veri amaçlı kullanılmaktadır. Tür tayini ve doğrulama amaçlı da kullanılabilmektedir (Proux vd., 2011).

3. Klinik

P. falciparum'da inkübasyon periyodu yaklaşık iki hafta ile bir ay arasındayken, *P. vivax* ve *P. ovale*'de yaklaşık iki haftadır. *P. vivax* ve *P. ovale* enfeksiyonunda karaciğerde hipnozoitler oluşur, ilk enfeksiyondan aylar sonra hatta 2-3 yıl sonra tekrarlayan enfeksiyon görülebilir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2024; Durante vd., 2003).

Endemik bölgeye seyahat etmiş ateşli hastada mutlaka akılda bulundurulmalıdır. 48-72 saatte bir tekrarlayan, vücut ısısının 40°C'nin üzerine çıkabildiği ateş yüksekliği görülür. *P. falciparum* sıtmasında ateş atakları düzensiz olabilir. *P. vivax* ve *P. ovale*'de 48 saat arayla daha düzenli ataklar görülür (Collins ve Jeffery, 2007).

Ateş dışında halsizlik, taşikardi, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı ve eklem ağrıları gibi spesifik olmayan semptom ve bulgular görülebilir. Fiziki muayenede splenomegali ve nadiren sarılık, laboratuvar bulgularında anemi, trombositopeni ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulmalar görülebilir.

Aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlası varsa şiddetli sıtma kabul edilir (CDC, 2024; Xia, 2020):

- Bilinç değişikliği
- Şiddetli anemi,
- Hipoglisemi,
- Metabolik asidoz,
- Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi,
- Koagülasyon bozukluğu,
- Tekrarlayan konvülsiyon/nöbetler,
- Dolaşım bozukluğu,
- Solunum yetmezliği,
- Karaciğer yetmezliği,
- Böbrek yetmezliği.

Şiddetli sıtma varlığında acil tedavi başlanmalıdır. Çoğunlukla *P. falciparum* etken olduğunda görülür, parazit yükü artıkça risk artar.

4. Tedavi

Şiddetli sıtma varlığında acil ve intravenöz tedavi yapılmalıdır. İntravenöz artesunate tedavisi ilk 24 saat verildikten sonra oral tedaviyi tolere edebilecek hastalara artemisin türevi içeren oral kombinasyon tedavilerine geçilir. Antimalaryal tedavinin yanında destek tedavi ve vital fonksiyonlar, olası komplikasyonların yakın takibi çok önemlidir. 4-6 saatte bir klinik ve laboratuvar yeniden değerlendirme yapılmalıdır (Lalloo, 2016; CDC, 2024).

Şiddetli sıtmanın öngörülmediği *P. falciparum*'da öncelikle oral artemisin türevi içeren kombinasyonlarla üç günlük tedavi önerilir. Tür bilinmiyorsa *P. falciparum* gibi tedavi edilmesi önerilir. Endemik bölgede yaşamayan bireylerde yatırılarak tedavi önerilmektedir. Artemisin türevi içeren kombinasyonlar temin edilemediğinde klorokin duyarlı bölgeden geldiği bilinen hastalara alterantif olarak hidroksiklorokin verilebilir (CDC, 2024).

P. falciparum dışı stımada hastanın geldiği bölgeye göre artemisin türevi içeren kombinasyon tedaviler ya da kloroin kullanılabilir. Alternatif olarak doksisiklin, kinin, atovaquan-proguanil, meflokin kullanılabilen tedaviler arasındadır. *P. vivax* ve *P. ovale*'de nüksü önlemek için hipnozoitlere yönelik primakin tedavisi de uygulanması önerilir (Lalloo, 2016; CDC, 2024).

5. Güncel Sorunlar

Sıtmanın eradike edilebilir bir hastalık olduğu öngörülmektedir. Sıtma ile savaşta hem vektörle mücadele için çevresel önlemler, hem de rezervuar oluşturduğu için enfekte bireylerin tedavisi önemlidir. İklim değişiklikleri ile sivrisineklerin coğrafi dağılımını değişmesi güncel sorunlar arasındadır. Yine hedeflenen proteinle ilgili gendeki mutasyonlar sonucu hızlı tanı testlerinde yanlış negatif sonuçlar görülebilmesi ve antimalaryal ilaç direnci de rezervuar kontrolünü zorlaştırmaktadır (WHO, 2025; Mihreteab vd., 2023).

Artemisin kısmi direncinin; 13. Kromozomun Kelch protein geninde (kelch13) mutasyon sonucu ortaya çıktığı ve parazitin kandan temizlenme süresinde uzamaya neden olduğu gösterilmiştir. Önce

Kamboçya, Vietnam, Tayland gibi Güneydoğu Asya lkelerinde tanımlanmıştı, son yıllarda bu mutasyon Uganda, Ruanda, Eritre gibi Sahra altı Afrika ülkelerinden bildirilmiştir (Van der Pluijm vd., 2019; Conrad vd., 2023).

Artemisinin kısmi direncini gözden kaçırmamak için tedavinin üçüncü gnnd kontrol yayma değerlendirme önerilmektedir. Kontrol yaymada parazit varlığında kısmi dirençli suş açısından değerlendirme yapılabilir. Artemisinin kısmi direncinin tek başına tedavi başarısızlığı için yeterli olmadığı, kombinasyondaki diğer ilaca da direnç olması durumunda tedavi başarısızlığına neden olabileceği DSÖ tarafından öngörülmektedir. Bu nedenle artemisin türevleri tek başına kullanılmamalı, kombinasyon tercih edilmeli ve kombinasyondaki kullanılan diğer ilaca karşı o bölgede direnç olasılığı düşük olmalıdır. Kısmi direnç öngörüldüğünde tedavi yaklaşımı net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda parazit temizlenmesinin görülmesi ini tedavi süresinin 6 güne kadar uzatılabileceği önerilmektedir. Artemisin türevi içeren l kombinasyon tedavileri alternatif olarak bazı çalışmalarda önerilmektedir (Ashley vd., 2014; van der Pluijm vd., 2020).

KAYNAKÇA

- Ashley, E. A., Dhorda, M., Fairhurst, R. M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., Sreng, S., Anderson, J. M., Mao, S., Sam, B., Sopha, C., Chuor, C. M., Nguon, C., Sovannaroeth, S., Pukrittayakamee, S., Jittamala, P., Chotivanich, K., Chutasmit, K., Suchatsoonthorn, C., Runchaoren, R., ... Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC) (2014). Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *The New England journal of medicine*, 371(5), 411–423.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314981>
- Battle, K. E., Lucas, T. C. D., Nguyen, M., Howes, R. E., Nandi, A. K., Twohig, K. A., Pfeffer, D. A., Cameron, E., Rao, P. C., Casey, D., Gibson, H. S., Rozier, J. A., Dalrymple, U., Keddie, S. H., Collins, E. L., Harris, J. R., Guerra, C. A., Thorn, M. P., Bisanzio, D., Fullman, N., ... Gething, P. W. (2019). Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet* (London, England), 394(10195), 332–343.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31096-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31096-7)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Clinical Guidance: Malaria Diagnosis & Treatment (Haziran 2024).
<http://www.cdc.gov/malaria/hcp/clinical-guidance/index.html>
(E.T.: 28.12.2025).
- Collins, W. E., & Jeffery, G. M. (2007). *Plasmodium malariae*: parasite and disease. *Clinical microbiology reviews*, 20(4), 579–592.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00027-07>

- Conrad, M. D., Asua, V., Garg, S., Giesbrecht, D., Niaré, K., Smith, S., Namuganga, J. F., Katairo, T., Legac, J., Crudale, R. M., Tumwebaze, P. K., Nsobya, S. L., Cooper, R. A., Kamya, M. R., Dorsey, G., Bailey, J. A., & Rosenthal, P. J. (2023). Evolution of Partial Resistance to Artemisinins in Malaria Parasites in Uganda. *The New England journal of medicine*, 389(8), 722–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211803>
- Daily, J. P., Minuti, A., & Khan, N. (2022). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Malaria in the US: A Review. *JAMA*, 328(5), 460–471. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12366>
- Durante Mangoni, E., Severini, C., Menegon, M., Romi, R., Ruggiero, G., & Majori, G. (2003). Case report: An unusual late relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 68(2), 159–160.
- Hawadak, J., Dongang Nana, R. R., & Singh, V. (2021). Global trend of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* spp. malaria infections in the last two decades (2000-2020): a systematic review and meta-analysis. *Parasites & vectors*, 14(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04797-0>
- Heutmekers, M., Gillet, P., Cnops, L., Bottieau, E., Van Esbroeck, M., Maltha, J., & Jacobs, J. (2012). Evaluation of the malaria rapid diagnostic test SDFK90: detection of both PfHRP2 and Pf-pLDH. *Malaria journal*, 11, 359. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-359>
- İnan, A. Ş., Erdem, İ., Engin, D. Ö., Hitit, G., Ceran, N., Şenbayrak, S., Özyürek, S. F., Karagül, E., & GÖKTAŞ, P. (2010). Sıtma: 40

olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Parazitolojisi Dergisi, 34(3), 147-51.

Kotepui, M., Kotepui, K. U., Milanez, G. D., & Masangkay, F. R. (2020). Global prevalence and mortality of severe *Plasmodium malariae* infection: a systematic review and meta-analysis. *Malaria journal*, 19(1), 274.

<https://doi.org/10.1186/s12936-020-03344-z>

Lalloo, D. G., Shingadia, D., Bell, D. J., Beeching, N. J., Whitty, C. J. M., Chiodini, P. L., & PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers (2016). UK malaria treatment guidelines 2016. *The Journal of infection*, 72(6), 635–649.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.001>

Mihreteab, S., Platon, L., Berhane, A., Stokes, B. H., Warsame, M., Campagne, P., Criscuolo, A., Ma, L., Petiot, N., Doderer-Lang, C., Legrand, E., Ward, K. E., Zehaie Kassahun, A., Ringwald, P., Fidock, D. A., & Ménard, D. (2023). Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea. *The New England journal of medicine*, 389(13), 1191–1202. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210956>

Proux, S., Suwanarusk, R., Barends, M., Zwang, J., Price, R. N., Leimanis, M., Kiricharoen, L., Laochan, N., Russell, B., Nosten, F., & Snounou, G. (2011). Considerations on the use of nucleic acid-based amplification for malaria parasite detection. *Malaria journal*, 10, 323. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-323>

Ryan, S. J., Lippi, C. A., & Zermoglio, F. (2020). Shifting transmission risk for malaria in Africa with climate change: a framework for

planning and intervention. *Malaria journal*, 19(1), 170.
<https://doi.org/10.1186/s12936-020-03224-6>

Van der Pluijm, R. W., Imwong, M., Chau, N. H., Hoa, N. T., Thuy-Nhien, N. T., Thanh, N. V., Jittamala, P., Hanboonkunupakarn, B., Chutasmit, K., Saelow, C., Runjarern, R., Kaewmok, W., Tripura, R., Peto, T. J., Yok, S., Suon, S., Sreng, S., Mao, S., Oun, S., Yen, S., ... Dondorp, A. M. (2019). Determinants of dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia, Thailand, and Vietnam: a prospective clinical, pharmacological, and genetic study. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(9), 952–961.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30391-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30391-3)

Van der Pluijm, R. W., Tripura, R., Hoglund, R. M., Pyae Phyo, A., Lek, D., Ul Islam, A., Anvikar, A. R., Satpathi, P., Satpathi, S., Behera, P. K., Tripura, A., Baidya, S., Onyamboko, M., Chau, N. H., Sovann, Y., Suon, S., Sreng, S., Mao, S., Oun, S., Yen, S., ... Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (2020). Triple artemisinin-based combination therapies versus artemisinin-based combination therapies for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet* (London, England), 395(10233), 1345–1360.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30552-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30552-3)

Wongsrichanalai, C., Barcus, M. J., Muth, S., Sutamihardja, A., & Wernsdorfer, W. H. (2007). A review of malaria diagnostic tools:

- microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77(6 Suppl), 119–127.
- World Health Organization (WHO) (2024). World malaria report 2024. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024> (E.T.; 20.12.2025).
- World Health Organization (WHO) (2025). Countries and territories certified malaria-free by WHO. Global Malaria Programme. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/elimination/countries-and-territories-certified-malaria-free-by-who> (E.T.: 28.12.2025).
- Xia, J., Wu, D., Wu, K., Zhu, H., Sun, L., Lin, W., Li, K., Zhang, J., Wan, L., Zhang, H., & Liu, S. (2020). Epidemiology of *Plasmodium falciparum* Malaria and Risk Factors for Severe Disease in Hubei Province, China. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(4), 1534–1539. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0299>

BÖLÜM 7

GIARDİAZİS TANISINDA GÜNCEL MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Dr. Mahmut UÇAR

GİRİŞ

Giardiazis, *Giardia intestinalis* adlı kamçılı bir parazitin neden olduğu bağırsak enfeksiyonudur. *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis* ve *Giardia lamblia* olarak ta isimlendirilir. *Giardia intestinalis* 1681 yılında Antonie van Leeuwenhoek'un ilk tanımlanmasından bugüne kadar bilim insanlarının ilgisini çekmiştir. Leeuwenhoek, kendi ishali dışkısını tanımlayarak bugün *Giardia* adı verilen hareketli organizmaları tespit etmiştir (Adam, 2001). *G. intestinalis*'in yaşam döngüsü trofozoit ve kist olmak üzere iki safhadan oluşur. Trofozoit, Giardianın vejetatif formudur ve konak canlıının ince bağırsağında çoğalır (Adam, 2021). *G. intestinalis* başta insan, geniş getiren hayvanlar, domuz ve evcil hayvan dahil olmak üzere birçok canlıda yaygın bir paraziter hastalık olan giardiyazise neden olur (Albohiri, Elwakil, Albalawi, & Alsulami, 2025; Anderson, 2020). *G. intestinalis*, insanlarda asemptomatik olgulardan kronik ishale ve malabsorpsiyona kadar değişen bir çok enfeksiyona neden olur (Adam, 2021).

Son zamanlarda giardiazisin dünya genelinde görülme sıklığı azalsa da bildirilen olgu sayılarının yüksek olması giardiyazisin ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir. Bu durum

toplumda hastalığın bulaşma riskini artırmakta ayrıca ekonomik yükler oluşturmaktadır (Hart, 2020; Mureşan et al., 2021).

İnsanlarda giardiyazis enfeksiyonu salgınlarının çoğu kontamine olmuş suyla ilişkilidir, fakat gıda kontaminasyonu ve insanlar arasında dışkı-ağız yoluyla doğrudan bulaşma da önemlidir (Adam, 2021).

Doğru mikrobiyal tanı, hem tedavinin hem de epidemiyolojik kontrol önlemlerinin zamanında uygulanabilmesi açısından son derece önemlidir. Bu kitap bölümünde giardiyazisin epidemiyolojisi, kliniği, patalojisi ve tedavisi gibi genel bilgilerin yanında özellikle giardiyazisin mikrobiyolojik tanısında kullanılan klasik teknikler ile son dönemde kullanılan serolojik ve moleküler teknikler ele alınmıştır.

1. Epidemiyoloji

1.1. Risk faktörleri

G. intestinalis dünya genelinde yayılmıştır. Ancak coğrafi dağılım ve epidemiyolojide bazı farklılıklar vardır. Giardia kistleri, serin ve nemli çevrede daha uzun süre hayatta kalır. Bu nedenle, ılıman iklimlerde, giardiyazis daha çok semptomatik su kaynaklı salgınlar şeklinde görülür (Benedict et al., 2019).

G. intestinalis enfeksiyonu için yüksek risk grupları arasında bebekler, küçük çocuklar, uluslararası evlat edinilen çocuklar, seyahat edenler (España-Cueto et al., 2022; Takaoka et al., 2016), immünsüpresif bireyler ve kistik fibrozlu hastalar (Leder & Weller, 2020; Roberts, Craft, Mather, Davis, & Wright Jr, 1988) yer almaktadır.

1.2. Görülme Sıklığı: Giardiyazis, hijyen koşullarının kötü olduğu ve sınırlı su arıtma tesislerine sahip bölgelerde daha yaygındır. 10 yaş

altındaki bireylerde daha büyük bireylere göre giardiyazis görülme oranı daha yüksektir (Gilman et al., 1985). Dünya genelinde her yıl 280 milyon giardiyazis vakası olduğu tahmin edilmektedir (Albohiri et al., 2025).

2. Patogenez ve klinik

G. intestinalis'e ait trofozoitler ince bağırsakta bulunan epitel hücrelerine yapışarak besin emilimini engeller (Certad, Viscogliosi, Chabé, & Cacciò, 2017). Bu durum, geçirgenliğin bozulmasına, epitel hücrelerinde apoptoza ve mikrovillüslerin kışalmasına neden olarak kronik ishal, kilo kaybı, irritabl bağırsak sendromu, büyüme geriliği, asemptomatik enfeksiyonlar ve kronik yorgunluk gibi komplikasyonlar da dahil olmak üzere çok sayıda klinik tabloya neden olur. Bu belirtiler; konakçı, parazit veya mikrobiyota farklılıklarından kaynaklanabilir ve bu durum hastalığa yol açan mekanizmaların aydınlatılmasını zorlaştırır (Buret, 2019; Singer, Fink, & Angelova, 2019).

3. Tedavi

Giardiyazisde gözlenen semptomları azaltmak komplikasyonları önlemek etkenin diğer konakçılara bulaşını önlemek için hastalar tedavi edilmelidir (Albohiri et al., 2025; Dixon, 2021). Giardiyazis yönetiminde, hastanın elektrolit dengesini sağlayarak hidrasyonun korunması, ishalin şiddetinin ve süresinin en aza indirilmesi önemlidir (Leung, Leung, Wong, Sergi, & Kam, 2019).

Giardiyazisde standart tedavide antibiyotik kullanılır. Metronidazol, nitazoksanid ve tinidazol genellikle birinci basamak tedavi olarak

önerilir. Fakat son yıllarda bu antibiyotiklere karşı artan dirençten dolayı anti giardiyal; ilaçlar için yeni moleküler hedeflerin belirlenmesine ihtiyaç vardır (Ali, Al, Ismai, & Abdul, 2024; Leung et al., 2019).

4. Tanı ve Teşhis

Tanı, *G. intestinalis* enfeksiyonunu önlemek ve etkili tedavi yapabilmek için gereklidir ancak nonspesifik klinik semptomlar nedeniyle zorlayıcı olabilir (Hooshyar, Rostamkhani, Arbabi, & Delavari, 2019; Thigeel, 2016). Enfeksiyonu tespit etmede mikroskopi, immünohistokimyasal yöntemler ve moleküler tanı yöntemleri de dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Albohiri et al., 2025; Chang, Li, & Zhang, 2023).

4.1. Mikroskopik inceleme

Giardiyazis tanısında mikroskopi yöntemi, dışkı örneklerinde kist veya trofozoitlerin tanımlanmasıyla tanısı koymanın en yaygın yöntemidir (Chang et al., 2023). Kist atılımı düzensiz olabildiğinden, zaman içinde birden fazla dışkı örneğinin incelenmesi önerilir (örneğin, 2-3 günde bir) (Hooshyar et al., 2019).

Özellikle dışkıda protozoonlar görülüp, tanımlanamadığında veya kalıcı preparat elde etmek amacı ile Giemsa, Trichrome ve Heidenhain'ın Demir Hematoxylene gibi farklı boyama yöntemleri uygulanmaktadır (Ak M, 2007; Seferoğlu, Karaman, Aldemir, & Kolören, 2016).

Mikroskopi tekniği pahalı ekipman veya reaktif gerektirmediği bu nedenle daha ulaşılabilir olduğu halde, deneyim ve uzmanlık gerektirir.

Ancak yine de yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara eğilimlidir (Ryan, Paparini, & Oskam, 2017).

4.2. İmmünohistokimyasal testler

Mikroskopi yönteminin bazı sınırlamaların üstesinden gelmek için enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) ve immünohistokimyasal hızlı tanı testi dahil olmak üzere birçok antijen ve antikor saptama testleri geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Hooshyar et al., 2019; Soares & Tasca, 2016).

Doğrudan floresan antikor (DFA) testi bu yöntemin yüksek hassasiyet ve özgüllüğünden dolayı birçok laboratuvar tarafından altın standart yöntem olarak kabul edilir. Ticari olarak kullanılan DFA kitleri için, az sayıda giardia kistinin tespit olasılığını artırmak amacıyla konsantre dışkı örneği kullanılması önerilir. Bu yöntemin dezavantajı ise ticari olarak temin edilecek test kitleri ve özel ekipmana (floresan mikroskop) ihtiyaç duymasıdır (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2026).

4.3. Moleküler tanı

G. intestinalis'in tanısında moleküler teknikler, özellikle PCR, en hassas ve özgül yöntemlerdir (Abbas, Bakhraibah, & Al-Judaibi, 2024). PCR yöntemi kullanılarak, parazitin DNA'sı dışkı, kan ve tükürük gibi örneklerde izole edilip tanımlanabilir ve moleküler tiplendirme yapılabilir (O'Connell & Nutman, 2016; Rijsman, Monkelbaan, & Kusters, 2016). PCR güvenilir olmasına rağmen biraz pahalı olabilir ve tekniğin uygulanması yetenekli teknisyenler gerektirir (Thigeel, 2016). Gelişmiş ülkelerde insan ve hayvanlarda Giardia'nın tanısında moleküler yöntemlerden gittikçe daha fazla yararlanılmakta bu da

Giardia'nın bulaşma modellerinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır (Dixon, 2021; Thompson & Ash, 2016) . Mikroskobiye kıyasla PCR tabanlı yöntemler, hızlı ve objektiftir ayrıca DNA dizilemesi yoluyla türlerin belirlenmesine yine çoklu hedeflerin çoklu analizle tespitine ve sonuçların nicelleştirilmesine imkan verir (Ryan et al., 2017).

Son zamanlarda daha yaygın olarak kullanılmaya başlanan yeni nesil dizileme (NGS) teknikleri, tüm genomu veya genomun belirli bölgesini dizilemek için kullanılabilen hızlı ve yüksek verimli bir teknolojidir. NGS tekniği, yeni genotiplerin ve karışık enfeksiyonların tanımlanmasına imkân sağlar. NGS sadece tanıda değil, aynı zamanda epidemiyolojik araştırmalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır (Dixon, 2021; Ryan & Zahedi, 2019).

KAYNAKÇA

- Abbas, A. H., Bakhraibah, A. O., & Al-Judaibi, E. A. (2024). An overview of the most recent studies on the prevalence of intestinal parasites among Saudi society, with an emphasis on expatriate workers. *Microbial Biosystems*, 8(2), 37-43.
<https://doi.org/10.21608/mb.2024.338438>
- Adam, R. D. (2001). Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical microbiology reviews*, 14(3), 447-475.
<https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.447-475.2001>
- Adam, R. D. (2021). *Giardia duodenalis*: biology and pathogenesis. *Clinical microbiology reviews*, 34(4), e00024-00019.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00024-19>
- Ak M, T. M., Güneş K. (2007). Giardiozis, 9. Bölüm. In Y. Ö. M.A. Özcel, M. Ak (Ed.), *Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları* (pp. 323-344). İzmir: Meta Basım.
- Albohiri, H. H., Elwakil, E. S., Albalawi, S., & Alsulami, M. N. (2025). *Giardia intestinalis* and Giardiasis: Biological, Immunological and Therapeutic Perspectives.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.1010313>
- Ali, A., Al, W. D. S., Ismai, M. A., & Abdul, O. (2024). Giardiasis: Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *International Journal Of Health & Medical Research*, 3(6), 429.
<https://doi.org/10.58806/ijhmr.2024.v3i06n28>
- Anderson, A. (2020). The Parasite *Giardia*. (undergraduate honors thesis). University of Nebraska-Lincoln,

- Benedict, K., Collier, S., Marder, E., Hlavsa, M., Fullerton, K., & Yoder, J. (2019). Case–case analyses of cryptosporidiosis and giardiasis using routine national surveillance data in the United States–2005–2015. *Epidemiology & Infection*, 147, e178.
<https://doi.org/10.1017/S0950268819000645>
- Buret, A. G. (2019). Acceptance of the 2019 Stoll-Stunkard Memorial Lectureship Award: the study of host-parasite interactions to better understand fundamental host physiology: the model of giardiasis. *Journal of Parasitology*, 105(6), 955-960.
<https://doi.org/10.1645/19-134>
- CDC. (E.T. 23.01.2026). Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Laboratory diagnosis of giardiasis *Giardia intestinalis* (lamblia).
- Certad, G., Viscogliosi, E., Chabé, M., & Cacciò, S. M. (2017). Pathogenic mechanisms of *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Trends in Parasitology*, 33(7), 561-576.
- Chang, Y., Li, J., & Zhang, L. (2023). Genetic diversity and molecular diagnosis of *Giardia*. *Infection, Genetics and Evolution*, 113, 105482.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105482>
- Dixon, B. R. (2021). *Giardia duodenalis* in humans and animals–Transmission and disease. *Research in veterinary science*, 135, 283-289.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.09.034>Get rights and content
- España-Cueto, S., Salvador, F., Oliveira, I., Goterris, L., Treviño, B., Sánchez-Montalvá, A., Nuria, S.D., Sulleiro, E., Rodriguez, V.,

- Luisa Aznar, A., Bosh Nicolau, P., Espinosa Pereiro, J., Pou, D., Molina, I. (2022). Epidemiological and clinical profile of adult patients with diarrhoea after international travel attended in an international health referral center. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 45, 102216.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102216>
- Gilman, R. H., Brown, K. H., Visvesvara, G. S., Mondal, G., Greenberg, B., Sack, R. B., Brandt, F., Khan, M. U. (1985). Epidemiology and serology of *Giardia lamblia* in a developing country: Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(4), 469-473.
[https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90068-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90068-9)
- Hart, C. J. (2020). Identifying new compounds active against *Giardia duodenalis*. Thesis (PhD Doctorate), School of Environment and Sc.
<http://hdl.handle.net/10072/391055>
- Hooshyar, H., Rostamkhani, P., Arbabi, M., & Delavari, M. (2019). *Giardia lamblia* infection: review of current diagnostic strategies. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 12(1), 3.
- Leder, K., & Weller, D. P. F. (2020). Giardiasis: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate.[Accessed on: 15 March 2019].
- Leung, A. K., Leung, A. A., Wong, A. H., Sergi, C. M., & Kam, J. K. (2019). Giardiasis: an overview. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 13(2), 134-143.

<https://doi.org/10.2174/1872213X13666190618124901>

Mureșan, M. L., Cozma-Petruț, A., Benedec, D., Revnic, C., Hanganu, D., Dinte, E., Balea, A., Oniga, I. (2021). Anti-Giardia activity of *Tanacetum vulgare* flowers extract on infected mice. *Farmacia*, 69(6), 1128-1132.

<https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.6.16>

O'Connell, E. M., & Nutman, T. B. (2016). Molecular diagnostics for soil-transmitted helminths. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 95(3), 508.

<https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0266>

Rijsman, L. H., Monkelbaan, J. F., & Kusters, J. G. (2016). Clinical consequences of polymerase chain reaction-based diagnosis of intestinal parasitic infections. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 31(11), 1808-1815.

<https://doi.org/10.1111/jgh.13412>

Roberts, D. M., Craft, J. C., Mather, F. J., Davis, S. H., & Wright Jr, J. A. (1988). Prevalence of giardiasis in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 112(4), 555-559.[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80166-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80166-5)

Ryan, U., Paparini, A., & Oskam, C. (2017). New technologies for detection of enteric parasites. *Trends in parasitology*, 33(7), 532-546.

Ryan, U., & Zahedi, A. (2019). Molecular epidemiology of giardiasis from a veterinary perspective. *Advances in parasitology*, 106, 209-254.

<https://doi.org/10.1016/bs.apar.2019.07.002>

- Seferoğlu, O., Karaman, Ü., Aldemir, İ., & Kolören, Z. (2016). *Giardia intestinalis*. ODÜ Tıp Dergisi, 3(2), 88-99.
- Singer, S. M., Fink, M. Y., & Angelova, V. V. (2019). Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *Advances in parasitology*, 106, 171-208.
<https://doi.org/10.1016/bs.apar.2019.07.004>
- Soares, R., & Tasca, T. (2016). Giardiasis: an update review on sensitivity and specificity of methods for laboratorial diagnosis. *Journal of microbiological methods*, 129, 98-102.
<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.08.017>
- Takaoka, K., Gourtsoyannis, Y., Hart, J. D., Armstrong, M., Daniel, A., Mewse, E., . . . Bailey, R. L. (2016). Incidence rate and risk factors for giardiasis and strongyloidiasis in returning UK travellers. *Journal of travel medicine*, 23(5), taw050.
<https://doi.org/10.1093/jtm/taw050>
- Thigeel, H. (2016). A study of factors associated with *Giardia* and *Cryptosporidium* infections in humans, dogs and cats in the USA. Thesis (PhD Doctorate), Colorado State University,
- Thompson, R., & Ash, A. (2016). Molecular epidemiology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections. *Infection, Genetics and Evolution*, 40, 315-323.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.09.028>

MİKROBİYOLOJİK BAKIŞ AÇISINDAN SEÇİLMİŞ BULAŞICI HASTALIKLARDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

