

TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE

GÜNCEL KONULAR:

ENFEKSİYON, DİRENÇ ve

KLİNİK YAKLAŞIMLAR



Editör
Gülsüm KAYA



BİDGE Yayınları

**Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Konular: Enfeksiyon, Direnç ve
Klinik Yaklaşımlar**

Editör: GÜLSÜM KAYA

ISBN: 978-625-8567-58-8

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Mikrobiyoloji, yalnızca mikroorganizmaların tanımlanmasına odaklanan bir disiplin olmaktan çıkmış; insan sağlığını, çevreyi ve modern tedavi yaklaşımlarını doğrudan etkileyen çok yönlü ve dinamik bir bilim hâline gelmiştir. Günümüzde, antimikrobiyal direnç, karmaşık mikrobiyal etkileşimler, gelişmiş tanı teknolojileri ve biyoterapötik uygulamalar, mikrobiyolojiyi disiplinlerarası bir araştırma alanı olarak yeniden şekillendirmektedir.

“Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Konular: Enfeksiyon, Direnç ve Klinik Yaklaşımlar” başlıklı bu kitap, mikrobiyolojideki son gelişmeleri klinik, moleküler ve uygulamalı perspektiflerden kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Kitap, Hepatit B virüsünün moleküler mekanizmalarından immün yanıtına ve hepatokarsinogenez sürecine, mikrobiyomun kanserle ilişkisine, antimikrobiyal direnç mekanizmalarına, *Helicobacter pylori* ve Toksoplazmoz gibi önemli patojenlerin klinik yönetimine ve sağlık hizmetlerinde sık karşılaşılan kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının tanı, tedavi ve önleme stratejilerini ele alan bölüme kadar geniş bir konu yelpazesini kapsamaktadır.

Ayrıca kitap, mikropların bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini, probiyotiklerin immünomodülatör rollerini ve sistemik enfeksiyonların yönetimine dair güncel yaklaşımları sunmaktadır. Moleküler mikrobiyolojideki gelişmiş teknikler sayesinde, direnç mekanizmaları ve mikrobiyal yanıtlar daha ayrıntılı olarak analiz edilebilmekte, bu da hedeflenmiş ve yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine imkân sağlamaktadır.

Bu çalışma, mikrobiyolojinin farklı dallarında çalışan araştırmacılar, klinisyenler, akademisyenler ve öğrenciler için hem temel bilgilerin tazelenmesine hem de alandaki güncel gelişmelere dair güvenilir bir rehber oluşturmayı hedeflemektedir. Önde gelen

uzmanların katkılarıyla hazırlanan bu cilt, tıbbi mikrobiyoloji bilimine ilgi duyan herkes için kapsamlı ve güvenilir bir kaynak niteliğindedir.

Daha sağlıklı bir geleceğe katkıda bulunması dileğiyle...

Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm Kaya

İÇİNDEKİLER

Hepatit B Virus Enfeksiyonu: Moleküler Mekanizmalar, İmmün Yanıt ve Hepatokarsinogenez	1
<i>DİDEM ÖZGÜR</i>	
HELİCOBACTER PYLORI	35
<i>ZEYNEP GÜLDEN SÖNMEZ TAMER</i>	
TOKSOPLAZMOZ	54
<i>ZEYNEP GÜLDEN SÖNMEZ TAMER</i>	
KATETER İLİŞKİLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI: TANI, TEDAVİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ	74
<i>GÜLSÜM KAYA, MUSA KARABULUT</i>	
Mikrobiyom ve Kanser İlişkisi: Etiyolojiden Kişiselleştirilmiş Tedavi Stratejilerine Uzanan İkili Modülasyon	92
<i>EMİNE YEŞİLYURT</i>	
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: SAĞLIK GÜVENLİĞİNE YÖNELİK STRATEJİK TEHDİTLER VE YENİLİKÇİ ÇÖZÜM PLATFORMLARI	104
<i>EMİNE YEŞİLYURT</i>	

BÖLÜM 1

HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYONU: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, İMMÜN YANIT VE HEPATOKARSİNOGENEZ

DİDEM ÖZGÜR¹

1.Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), yalnızca primatları enfekte eden, zarflı ve hepatotropik bir DNA virüsüdür (Yuen et al., 2018). HBV genellikle doğrudan sitopatik bir patojen olarak kabul edilmemekle birlikte, enfekte hepatositlere karşı gelişen immün yanıtları tetikleyerek hepatoselüler hasara yol açabilmektedir (Iannacone & Guidotti, 2022). Enfekte bireylerde hepatoselüler karsinom (HSK) gelişme riskini farklı mekanizmalar aracılığıyla artırmaktadır (Park et al., 2010; Luo et al., 2012).

Viral bulaş cinsel yolla ya da enfekte kan ve/veya vücut sıvılarına maruziyet sonucunda gerçekleşebilmektedir (Park et al., 2010; Luo et al., 2012). Akut HBV enfeksiyonu genellikle kendini sınırlayıcıdır; ancak yaklaşık %1 oranında akut karaciğer yetmezliği riski taşımaktadır (Shiffman, 2010). Günümüzde ise bulaşların büyük bir kısmı doğum sırasında veya yaşamın erken dönemlerinde anneden bebeğe dikey bulaş yoluyla meydana gelmektedir (Park et al., 2010; Luo et al., 2012). Anneden bebeğe bulaş, yüksek endemisitenin başlıca kaynağıdır ve yenidoğan enfeksiyonlarında kronikleşme oranı %90'ın üzerindedir (Hyams, 1995). Evrensel

¹ Doç. Dr., Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Yalova /Türkiye, Orcid: 0000-0002-8320-9453, dido-ozgur@hotmail.com

çocukluk çağı hepatit B aşılması 1992 yılından bu yana dünya genelinde uygulanmaktadır. Asya ülkelerinde yürütülen uzun dönemli epidemiyolojik çalışmalar, aşılanan kohortlarda kronik hepatit B (KHB) prevalansının yaklaşık %90 oranında azaldığını açıkça ortaya koymuştur (Park et al., 2010; Luo et al., 2012). Bu belirgin düşüşe paralel olarak, genç yaş grubunda görülen HSK insidansında da anlamlı bir azalma bildirilmiştir (Ni & Chen, 2010).

Aşılama programlarının uygulanmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde 2022 yılı itibarıyla yaklaşık 254 milyon kişinin KHB enfeksiyonu ile yaşadığı, her yıl ise yaklaşık 1,2 milyon yeni HBV enfeksiyonunun ortaya çıktığı bildirilmektedir (World Health Organization [WHO], 2025). Evrensel aşılanmanın HBV yükünü belirgin şekilde azaltmış olmasına karşın, enfekte bireylerin önemli bir kısmı hâlen tanı almamış durumdadır ve test ile tedavi hizmetlerine erişememektedir. Bu durum, küresel eliminasyon hedeflerinin önündeki temel engellerden biri olmaya devam etmektedir (WHO, 2025)

Kronik HBV enfeksiyonu olan bireyler arasında hepatit D virüsü (HDV) ko-enfeksiyonu önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Güncel DSÖ tahminlerine göre, dünya genelinde yaklaşık 12 milyon kişinin HBV–HDV ko-enfeksiyonu olduğu öngörülmektedir. Bununla birlikte, HDV prevalansının bölgesel heterojenite göstermesi ve birçok ülkede yeterli tarama yapılmaması nedeniyle, gerçek küresel HDV yükünün tam olarak bilinmediği kabul edilmektedir. HDV ko-enfeksiyonu, HBV monoinfeksiyonuna kıyasla daha hızlı siroz gelişimi ve HSK riskinde artış ile ilişkilidir (WHO, 2025).

HBV, belirgin bir dizi heterojenliği sergilemekte olup bu durum en az dokuz genotipin varlığına yol açmaktadır. Başlangıçta A'dan D'ye kadar olan dört genotip tanımlanmış, daha sonra E'den I'ye kadar olan genotipler rapor edilmiştir (Norder et al., 2004). Ayrıca, insan ve insansı maymun genotiplerinden belirgin şekilde ayrılan ve Japon bir hastadan izole edilen varsayımsal onuncu genotip J tanımlanmış ve geçici olarak yeni bir genotip olarak sınıflandırılması önerilmiştir (Tatematsu et al., 2009). Bu genotipler genom dizisinde %8'den fazla nükleotid farklılığı ile birbirinden ayrılmakta ve dünya genelinde farklı coğrafi dağılımlar

göstermektedir HBV genotiplemesi, genotip ile klinik seyir ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır (Tong & Revill, 2016).

KHB enfeksiyonunun doğal seyri, sıklıkla virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik özelliklere göre ayırt edilen kavramsal fazlara ayrılmaktadır (Hsu et al., 2002). Ancak belirli bir bireyde hastalığın klinik görünümü her zaman bu fazlardan biri için tipik olmayabilir (Nguyen et al., 2014; Huang et al., 2022). Ayrıca hastalığın seyri hem hastalar arasında hem de aynı hastada zaman içinde belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Tedavi edilmemiş KHB'li bireylerin yaklaşık %15–40'ında siroza ilerleme veya HSK gelişimi görülmektedir (Huang et al., 2011; McMahon, 2010).

2. Hepatit B Virüsünün Genomu ve Yapısal Özellikleri

HBV, Hepadnaviridae ailesine ait olup bu aile, memelilerde bulunan *Orthohepadnaviruses* ve kuşlarda bulunan *Avihepadnaviruses* olmak üzere iki cinse ayrılmaktadır. *Orthohepadnaviruses*'in doğal konakları arasında şempanze, orangutan, yünlü maymun, kediler, yarasalar ve insanlar yer almaktadır. İnsanlarda görülen mevcut HBV genotiplerinin kökeni ve genetik çeşitliliğinin, insan dışı primatlara ait *Orthohepadnaviruses*'lerden insanlara gerçekleşen birden fazla zoonotik geçiş olayı sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (Bonvicino et al., 2014).

Tüm hepadnavirüsler, yaklaşık 3,2 kilobaz çifti (kb) uzunluğunda, kısmen çift iplikli halkasal genomlara sahip, küçük ve zarflı DNA virüsleridir (Magnius et al., 2020). Halkasal genom, iki DNA ipliğinin 5' uçları arasındaki kohezif örtüşmelerle bir arada tutulmaktadır. Negatif ipliğin 5' ucunda viral polimeraz kovalent olarak bağlıdır ve bu yapı hepadnavirüslerin replikasyon ve persistans mekanizmalarında kritik bir rol oynamaktadır (Magnius et al., 2020; Hu & Seeger, 2015).

HBV, dairesel çift sarmallı DNA (dsDNA) genomuna sahip olup, bu genom virüs tarafından kodlanan bir kapsid içinde yer almaktadır. Genom, yüksek bilgi yoğunluğuna sahip olup geniş ölçüde birbiriyle örtüşen açık okuma çerçeveleri (open reading frame; ORF) içermektedir. HBV genomunun negatif zinciri, dört

adet ORF içermektedir; bunlar P geni, S geni (pre-S2 bölgesi, pre-S1 bölgesi ve S bölgesi), X geni ve C geni (pre-C bölgesi ve C bölgesi) olarak tanımlanmaktadır. Bu ORF'ler; yapısal proteinler, HBsAg, HBV çekirdek antijeni (HBcAg), preCore protein, HBV e antijeni (HBeAg), HBV polimerazı ve HBV X proteini (HBx) dâhil olmak üzere yedi farklı proteini kodlamaktadır (Tian & Jia, 2016).

Olgun ve enfeksiyöz HBV partikülleri Dane partikülleri olarak adlandırılmaktadır (Zakrzewicz & Geyer, 2022). Dane partiküllerinin zarf yapısı, L-HBsAg, M-HBsAg ve S-HBsAg olmak üzere üç yüzey antijeninden oluşmakta ve bu yapı, HBcAg'yi, virüs tarafından kodlanan polimeraz kompleksini ve viral DNA genomunu çevrelemektedir. Enfekte bireylerin kanında Dane partiküllerine ek olarak, HBV genomik DNA'sı içermeyen, ancak ağırlıklı olarak M-HBs ve S-HBs proteinlerinden oluşan çok sayıda küresel ve virüs benzeri partikül (VLP) de bulunmaktadır. L-HBs, M-HBs ve S-HBs proteinlerinin tamamı tek bir ORF içerisinde kodlanmakta, farklı promotörlerden transkribe edilmekte ancak aynı terminasyon kodonunu paylaşmaktadır. L-HBs proteini preS1, preS2 ve S olmak üzere üç yapısal domain içermekte olup, hepatosit yüzeyindeki sodyum taurokolat kotransport polipeptidine (NTCP) bağlanma bölgesi taşımakta ve bu özellik HBV'nin karaciğer hücrelerine girişini kolaylaştırmaktadır (Jiang et al., 2021). M-HBs proteini preS2 ve S domenlerinden oluşmakta, HBV replikasyonuna doğrudan katılmamakla birlikte hepatit B hastalarında yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. L-HBs ve M-HBs ekspresyon düzeylerinin hepatosellüler karsinom progresyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Huang et al., 2022). S-HBs proteini yalnızca S domainini içermekte olup VLP'lerin ana bileşenidir ve hepatit B aşılarının geliştirilmesinin temelini oluşturmuştur (Hossain & Ueda, 2019). HBcAg, hepatit B tedavisinde önemli hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir. Düşük düzeyde HBcAg ekspresyonunun, uzun süreli hücresel ve humoral bağışıklık yanıtlarını uyarak antiviral etki oluşturabildiği gösterilmiştir (Pourkarim et al., 2014). Zarf proteinleri üzerindeki antijenik epitoplara dayanarak HBV, adw, ayw, adr ve ayr olmak üzere dört alt tipe ayrılmaktadır (Sureau & Salisse, 2013).

Genetik dizileme çalışmaları, dünya genelinde izole edilen HBV suşlarının nükleotid düzeyinde tam genom dizileri arasında %7,5'ten fazla farklılık gösterdiğini ve bu temelde dokuz genotip (A–I) ile bir olası genotip J'nin tanımlandığını ortaya koymuştur; Pourkarim et al., 2014). Bu genotiplerin belirgin coğrafı dağılımlar göstermesi, HBV'nin kökeni ve bulaş yollarının izlenmesinde önemli bir epidemiyolojik araç olarak kullanılmaktadır (Hayes et al., 2016).

3. Hepatit B Virüsü Replikasyon Döngüsü

HBV replikasyonundaki ilk basamak, virüsün insan vücuduna girmesi ve dış zarfında bulunan HBsAg aracılığıyla karaciğer hcreti zarına tutunmasıdır. Ancak adezyon sürecinin gerçekleşebilmesi için HBsAg'nin öncelikle hepatosit hücre zarını tanınması gerekmektedir (Takahashi, 2004). Etkin bir enfeksiyon süreci için virüsler genellikle hücre zarında bulunan çeşitli reseptörleri veya koreseptörleri kullanarak enfeksiyonlarını gerçekleştirirler. 2012 yılında, NTCP HBV enfeksiyonu için fonksiyonel bir reseptör olduğu keşfedilmiş ve rapor edilmiştir. Bu bulgu, HBV'nin karaciğer hücrelerine giriş mekanizmasının uzun süredir net olmayan yönlerini aydınlatmış ve HBV enfeksiyon mekanizmalarına yönelik araştırmaları önemli ölçüde hızlandırmıştır (Toniutto et al., 2024). Günümüzde, HBV enfeksiyon sürecinde NTCP dışında başka reseptör veya koreseptrlerin rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir.

İlk aşamada viryonlar, hepatosit yüzeyinde bulunan heparan sülfat proteoglikanlara bağlanır (Schulze et al., 2007). Bunu takiben, büyük zarf proteininin preS1 bölgesi, konak hücre reseptörü olan NTCP ile etkileşime girer (Yan et al., 2012). PreS1 ile NTCP arasındaki bu yüksek zgllkteki etkileşim ve bunu izleyen epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) katılımı, HBV'nin klattrin aracılı endositoz yoluyla hücre içine alınmasını tetikler (Iwamoto et al., 2019; Huang et al., 2012). Endozomun asitleşmesi, viral zarf proteinlerinde konformasyonel değişikliklere yol açarak viral zar ile endozomal zarın kaynaşmasını sağlar ve sonuçta HBV genomunu içeren nkleokapsidin sitoplazmaya salınmasına neden olur. Daha sonra kapsid, mikrotübül ağı aracılığıyla nükleer por

kompleksine taşınır ve HBV'nin gevşek halkasal DNA (rcDNA) genomu çekirdeğin içine bırakılır (Rabe et al., 2003). Kapsidin parçalanması ve rcDNA'nın serbest bırakılmasından sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Ghaemi et al., 2021).

HBV genomu, nükleer por aracılığıyla çekirdeğe girdikten sonra konak hücre faktörleri tarafından onarılarak kovalent olarak kapalı halkasal DNA (cccDNA) formuna dönüştürülür. Bu süreç, çok sayıda konak proteininin katılımını gerektirir. Gevşek halkasal DNA'nın onarımı için, rcDNA'ya kovalent olarak bağlı olan HBV polimeraz aduktunun uzaklaştırılması zorunludur (Guo et al., 2007; Luo et al., 2017). Bu onarım süreci, birden fazla ve fonksiyonel olarak örtüşen faktörün görev aldığı karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. HBV polimeraz kompleksi, başlangıçta flap endonükleaz 1 (FEN-1) ve tirozin-DNA fosfodiesteraz 2 (TDP2) gibi redundant konak faktörleri tarafından uzaklaştırılır (Wei & Ploss, 2020). Bunu takiben, negatif ve pozitif DNA zincirlerinin onarımı birbirinden bağımsız olarak ilerler. Negatif zincirin onarımı sırasında FEN-1, RNA primerini tanıır ve uzaklaştırır; ardından DNA ligaz 1 (LIG1), negatif zincirdeki kesintiyi birleştirerek onarım sürecini tamamlar. Pozitif zincirin onarımı ise Okazaki fragman sentezine benzer bir mekanizma izler. İlk olarak, replikasyon faktörü C kompleksi pozitif zincirin 3' ucunu tanıır ve proliferen olan hücre nükleer antijeni (PCNA)'yı primer-şablon birleşim bölgesine yükler. PCNA, DNA polimeraz (POL) delta üzerindeki PCNA etkileşim dizisi aracılığıyla POL delta'yı aktive ederek tek iplikli DNA boşluğunu doldurur ve pozitif zincirin 5' ucundaki RNA primerinin yerini alır. Son aşamada FEN-1, yer değıştiren RNA primerini uzaklaştırır ve LIG1, pozitif zincirde kalan boşluğu kapatarak onarımı tamamlar. Ortaya çıkan bu replikasyon ara ürünü, konak hücre proteinleriyle birleşerek viral mini-kromozomu oluşturur ve bu yapı viral RNA transkripsiyonu için temel şablon görevi görür (Sidorkiewicz, 2001).

Viral mRNA'lar, konak hücre RNA polimeraz II tarafından sentezlenir; bu nedenle 5' kap yapısına sahiptir ve ortak bir 3' poliadenilasyon bölgesini paylaşır. Viral polimerazın sitoplazmada pregenomik RNA (pgRNA)'nın 5' ucunda bulunan ε sap-ilmek

yapısıyla özgül etkileşimi, pgRNA'nın kapsid içine paketlenmesini başlatır ve bu yapı içinde ters transkripsiyon gerçekleşir (Bartenschlager & Schaller, 1992). Bu süreçte viral polimeraz, RNA'ya bağımlı DNA polimeraz aktivitesi ile pgRNA'yı kalıp olarak kullanarak negatif DNA ipliğini sentezlerken, aynı anda RNaz H aktivitesi pgRNA'yı parçalar. Ardından DNA'ya bağımlı DNA polimeraz aktivitesi sayesinde negatif iplik kalıp olarak kullanılarak pozitif DNA ipliği sentezlenir (Hu & Seeger, 1996). Ters transkripsiyon sonucunda esas olarak rcDNA oluşmakla birlikte, viral DNA moleküllerinin yaklaşık %10'unu oluşturan çift iplikli lineer DNA (dslDNA) formları da yan ürün olarak meydana gelir (Staprans et al., 1991). Yeni sentezlenen viral genomları içeren kapsidler, hücre içi geri dönüşüm yolu olarak bilinen mekanizma ile tekrar çekirdeğe taşınarak cccDNA havuzunun korunmasına katkıda bulunabilir (Tuttleman et al., 1986). Alternatif olarak, olgunlaşan nükleokapsidler HBV yüzey proteinleriyle birleşerek zarf kazanır ve çok veziküllü cisimciklerin oluşumu yoluyla sekretuar yol üzerinden hücre dışına salınan enfeksiyöz viryonları oluşturur (Watanabe et al., 2007). Enfeksiyöz viryonların yanı sıra, enfekte hücreler Dane partikülleri dışında, genom içermeyen boş kapsidler, HBeAg ve enfeksiyöz olmayan subviral partiküller ile HBsAg içeren küresel ve filamentöz yapılar da salgılar (Ning et al., 2011). HBeAg ve HBsAg salınımının, HBV enfeksiyonu sırasında bağışıklık yanıtından kaçış stratejilerinden biri olabileceği düşünülmektedir (Chen et al., 2004; Vanlandschoot & Leroux-Roels, 2003). HBV replikasyon döngüsünün tamamlanması için zorunlu olmamakla birlikte, viral DNA'nın konak genomuna entegre olabildiği de bilinmektedir ve bu durumun önemli klinik sonuçları bulunmaktadır (Tu et al., 2017).

4. Hepatit B Virüsünün İmmünopatogenezi

HBV'nin hepatositleri doğrudan tahrip eden bir virüs değildir. Hepatosit hasarı ve inflamatuvar nekrozun temel nedeni, virüsün tetiklediği bağışıklık yanıtıdır. İnflamatuvar nekrozun sürekli veya tekrarlayıcı şekilde ortaya çıkması, KHB enfeksiyonunun siroz ve hatta HSK ilerlemesinde önemli bir faktördür. Patolojik sürecin erken evresinde doğuştan gelen

başıklık yanıtı kritik rol oynar ve bunu izleyen özgül adaptif immün yanıtları başlatır (Wang et al., 2018).

KHB enfeksiyonunda doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler, karaciğerde bulunan lenfositlerin yaklaşık %25–50'sini oluşturarak doğuştan gelen başlık yanıtında merkezi bir rol üstlenir (Doherty et al., 1999; Tian et al., 2013). NK hücreleri, viral enfeksiyonların erken dönemlerinde antiviral ve antitümör yanıtların başlatılmasında önemli görevler üstlenmektedir (He & Tian, 2017). Viral nükleotitler, enfekte hücre kalıntıları ve viral proteinler, NK hücreleri üzerindeki çeşitli reseptörleri aktive ederek perforin, tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) ve interferon-gama (IFN- γ) üretimi yoluyla doğrudan antiviral etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (Dessouki et al., 2010; Oliviero et al., 2009; Rehmann, 2015). Bununla birlikte HBV, NK hücre fonksiyonlarını baskılayan çeşitli immünomodülatör mekanizmalar geliştirmiştir. HBV enfeksiyonunda Toll like reseptör (TLR)-2 aracılı TNF- α ve IL-12 üretiminin baskılandığı, ayrıca HBV pozitif eksozomlar yoluyla virüsün NK hücrelerine taşındığı bildirilmiştir. Bu eksozomlar, NK hücrelerinde IFN- γ üretimini, sitolitik aktiviteyi, proliferasyonu ve hücresel sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (Yang et al., 2017). Ayrıca HBV enfeksiyonu sırasında artan IL-10 düzeyleri, NK hücrelerinde IFN- γ sekresyonunu inhibe etmekte ve PD-1 ile CD94 gibi inhibitör reseptörlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Zheng & Tian, 2019). PD-1/PD-L1 ve CTLA-4/CD94 gibi immün kontrol noktası etkileşimlerinin devamlı uyarılması, CD8+ T hücrelerinin fonksiyonel tükenmesine yol açmakta ve adaptif antiviral başıklığı zayıflatmaktadır (Peppas et al., 2013). Bu süreçte NK hücreleri, TRAIL ekspresyonunun artması yoluyla sitotoksik potansiyellerini korurken, aynı zamanda TRAIL ölüm reseptörlerini yüksek düzeyde eksprese eden HBV'ye özgü CD8+ T hücrelerini hedef alarak bu hücrelerin eliminasyonuna katkıda bulunmaktadır (Dunn et al., 2007). Bu nedenle KHB enfeksiyonunda NK hücreleri çoğu zaman koruyucu olmaktan ziyade patojenik bir rol üstlenmekte ve özellikle antiviral sitokin üretimindeki bozulma nedeniyle viral persistansa katkı sağlamaktadır (Fisicaro et al., 2019).

Yapılan alışmalar, antijen-spesifik CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin viral tropizmin engellenmesinde kritik bir role sahip olduğunu göstermiştir (Rehermann, 2013; Abdel-Hakeem & Shoukry, 2014). Etkili CD4⁺ Th hcreti ve CD8⁺ T hcreti yanıtlarının, hepatitli hastalarda ve deneysel olarak enfekte edilmiş şempanzelerde HBV enfeksiyonunun temizlenmesini sağladığı bildirilmiştir (Lechner et al., 2000; Rehermann et al., 1996; Schmidt et al., 2013). Buna karşılık, B hücreleri antiviral etkilerini esas olarak antiviral antikör üretimi ve T hücrelerine antijen sunumu yoluyla göstermektedir. HBV enfeksiyonunu takiben karaciğer mikroskobik çevresinde düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ve diğer immünomodülatör hücrelerin artan infiltrasyonu ile birlikte, HBV'ye karşı bağışıklık yanıtında kritik öneme sahip olan adaptif immün hücrelerde kademeli bir tükenmişlik gelişmektedir (Penna et al., 2007). Hastalık ilerledikçe, HBV enfeksiyonu sonrası oluşan karaciğer mikroçevresi hepatositlerin normal proliferatif, transkripsiyonel, epigenetik ve metabolik aktivitelerini bozmakta ve bu durum hepatosellüler karsinom gelişme riskini anlamlı derecede artırmaktadır (Zheng & Tian, 2019).

KHB hastalarında HBV'ye özgü CD8⁺ T hücre fonksiyonundaki bozulmanın başlıca göstergeleri; antijen özgüllüğünün kaybı, proliferasyon kapasitesinin sınırlandırılmasına bağlı olarak hücre sıklığının azalması ve programlanmış hücre lm-1 (PD-1), sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) ve T hücre immünoglobulin ve msin alanı-3 (TIM-3) gibi inhibitör reseptörlerin yüksek düzeyde eksprese edilmesidir (Lim et al., 2019). Akut immün aktivasyon sırasında tükenen CD8⁺ T hücrelerinin, HBV'ye yeniden maruziyet sonrasında sitokin üretme ve antiviral etki gösterme yeteneklerini sürdürememesi, HBV'nin kronik replikasyonuna ve HSK gelişimine yol açabilmektedir (Chen & Tian, 2019). HBV ilişkili HSK tümör dokularında, PD-1 ekspresyonu yüksek olan CD8⁺ doku yerleşik bellek T hücrelerinin (TRM) arttığı ve bunun TRM fonksiyonlarının baskılanmasına ve tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir (Galon et al., 2006). Bu bulgular, fonksiyonel olarak bozulmuş veya tükenmiş CD8⁺ T hücrelerinin HBV ilişkili HSK'nın oluşumu ve ilerlemesini ağırlaştırdığını ortaya koymaktadır.

CD4⁺ T hücreleri, B hücrelerini ve CD8⁺ T hücrelerini aktive eden sitokinler salgılayarak antiviral ve antitümör bağışıklık yanıtlarını hızlandırır (Zhang et al., 2010). CD4⁺ T hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşan Th1 hücreleri, IFN- γ gibi sitokinler üreterek CD8⁺ T hücreleri aracılı immün gözetimi güçlendirir (Yang et al., 2012). Çalışmalar, KHB hastalarında Treg hücrelerinin, yalnızca HBV antijenlerine karşı gelişen özgül immün yanıtları değil, aynı zamanda HSK hastalarında tümör antijenlerine karşı oluşan immün yanıtları da baskıladığını göstermektedir (Yang & Li, 2017). HBV ilişkili HSK'da immün kaçışın Treg hücreleriyle ilişkili olduğu ve bu hücrelerin portal ven tümör trombüsü oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Burton et al., 2018). Bu nedenle Treg aktivitesini hedefleyen tedavi yaklaşımları, HSK hastaları için önemli bir potansiyel taşımaktadır.

Humoral yanıt da HBV'nin uzun dönem temizlenmesi ve HBV enfeksiyonuna karşı korunma açısından kritik öneme sahiptir. Akut HBV enfeksiyonundan iyileşen hastalarda aktive olmuş Th2 CD4⁺ T hücreleri, B hücrelerini HBsAb, HBcAb ve HBeAb üretimi yönünde uyarır. HBsAb enfeksiyonun erken döneminde sentezlenir. Ancak virüs replikasyonu sırasında aşırı miktarda üretilen zarf antijenleri ile kompleks oluşturdıkları için saptanamazlar. HBsAb, sonraki HBV enfeksiyonlarına karşı koruyucu bağışıklığın sağlanmasında önemli bir role sahiptir ve aşılanmış bireylerdeki koruyuculuğun temelini oluşturur (Chang & Lewin, 2007). Birçok KHB hastasının kan ve karaciğer dokusunda, antiviral potansiyele sahip olduğu düşünülen T-bet açısından zengin HBsAg'ye özgü B hücrelerinin bulunduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, KHB hastalarının B hücrelerinde CD21 ve CD27 ekspresyonu azalırken, PD-1, FcRL5 ve CD11c ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Li et al., 2018). Zarf dışı proteinlere karşı gelişen antikorların ise patojenetik rolü ise tartışmalıdır. Anti-HBcAb'nin virüs nötralizan aktiviteye sahip olmadığı genel olarak kabul edilmektedir; ancak anti-HBc ve anti-HBe antikorlarının pasif olarak uygulanmasıyla şempanzelerin HBV enfeksiyonuna karşı korunabildiğinin gösterilmesi, HBcAb için olası ancak henüz tanımlanmamış bir rolün varlığına işaret etmektedir (Chang & Lewin, 2007).

5. Hepatit B Virüsünün İmmün Kaçış Mekanizmaları

HBV, sınırlı sayıda protein kodlamasına rağmen, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık yanıtından kaçınmaya yönelik çok sayıda mekanizma geliştirmiştir. HBV kapsidi, endozomal füzyon sonrasında parçalanmadan doğrudan çekirdeğe taşınarak rcDNA patern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından algılanmasını engeller. Ayrıca HBV'ye ait tüm RNA transkriptlerinin kaplı ve poliadenillenmiş olması, RIG-I ve MDA5 gibi sitozolik RNA sensörleri tarafından tanınmasını önler. Bununla birlikte HBV, pregenomik RNA'daki çift iplikli bölgelerin neden olabileceği antiviral sinyalleri baskılamak için parkin ve lineer ubikuitin montaj kompleksi (LUBAC) yoluyla MAVS sinyal iletimini inhibe eder (Khan et al., 2016). HBV polimerazı ayrıca DDX3 ile etkileşerek TBK1 aktivasyonunu baskılar ve STING aracılı DNA algılama yollarını inhibe eder (Wang & Ryu, 2010; Liu et al., 2015).

HBV'nin salgılanan antijenleri olan HBeAg ve HBsAg güçlü tolerojenik özellikler taşır. HBeAg, plasentayı geçerek neonatal dönemde immün tolerans gelişimine katkıda bulunur ve HBcAg ile olan dizisel homolojisi aracılığıyla T ve B hücre yanıtlarını baskılar. HBsAg ise hem enfeksiyöz Dane partikülleri hem de büyük miktarlarda üretilen subviral partiküller şeklinde salgılanarak nötralizan antikorları bağlar ve işlevsiz hale getirir (Wang et al., 2013). Ayrıca HBsAg, interferonla indüklenen antiviral kısıtlama faktörü olan tetherin (BST-2)'in etkisini inhibe ederek virion tomurcuklanmasını kolaylaştırır (Miyakawa et al., 2015).

Her iki antijen de TLR sinyalizasyonunu baskılar. HBeAg ve onun hücre içi formu p22, MyD88 ve TIRAP ile etkileşerek TLR-2 sinyal yolunu inhibe ederken, HBsAg TLR2 ve JNK yollarını baskılayarak interlökin-12 (IL-12) üretimini engeller (Wang et al., 2013). Ayrıca HBsAg, TLR3 aracılı tip I interferon yanıtlarını da zayıflatır. Buna ek olarak HBV polimerazı, STAT1/2'nin çekirdeğe taşınmasını engelleyerek interferonla uyarılan genlerin (ISG) transkripsiyonunu baskılar (Chen et al., 2013).

HBx proteinini, immün kaçışta merkezi bir role sahiptir. HBx; MAVS, TRIF ve IRF3 yollarını proteazomal yıkım yoluyla

baskılar, Smc5/6 kompleksini hedef alarak cccDNA üzerindeki transkripsiyonel baskıyı ortadan kaldırır ve antiviral etkili ISG'lerden biri olan TRIM22'nin ekspresyonunu inhibe eder (Jiang & Tang, 2010; Niu et al., 2017; Lim et al., 2017). Ayrıca HBx aracılı RUBICON aktivasyonu, IRF3 ve IRF7'nin çekirdeğe translokasyonunu engeller (Wan et al., 2017).

HBV cccDNA'sının konak histonlarıyla organize olarak minikromozom oluşturmaları ve epigenetik olarak konak genlerine benzer şekilde düzenlenmesi, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin viral genomu tanımasını daha da zorlaştırır. Bu yapı, HBV'nin kalıcı enfeksiyon oluşturmalarının temel nedenlerinden biridir (Seeger & Mason, 2015; Bock et al., 1994).

HBV, hepatositler dışında karaciğerde yerleşik immün hücreleri de etkileyerek immün kaçışı derinleştirir. HBeAg, Kupffer hücrelerinde TLR-2 ekspresyonunu baskılayarak patojen yanıtlarını zayıflatır (Visvanathan et al., 2007; Cooper et al., 2005). HBsAg ve HBcAg'ye maruz kalan makrofajlarda TLR2 aktivasyonu ve IL-12 üretimi azalır; bu durum CD8⁺ T hücre tükenmesine katkıda bulunur (Wang et al., 2013; Li et al., 2015). HBcAg'nin gC1qR ile etkileşimi de TLR-4 aracılı IL-12 üretimini baskılar (Purvina et al., 2012). Bu mekanizmalar özellikle vertikal HBV bulaşında önemlidir; maternal HBeAg, yenidoğanda makrofaj PD-L1 ekspresyonunu artırarak CD8⁺ T hücre yanıtlarını baskılar (Tian et al., 2016). NK hücrelerinde ise IFN- γ üretimi, sitotoksisite, proliferasyon ve uyarılara yanıt azalır (Yang et al., 2017). HBV enfeksiyonunda NK hücre sıklığı ve aktivasyonu düşerken, IL-10 düzeyleri artar (Peppas et al., 2010; Tjwa et al., 2011). Ayrıca inhibitör reseptörlerin ekspresyonu artarken aktivatör reseptörler azalır (Oliviero et al., 2009; Ju et al., 2010; Bonorino et al., 2009). Son olarak, pre-core veya bazal core promotör bölgelerdeki mutasyonlara bağlı HBeAg kaybı, immün yanıtın önemli hedeflerinden birini ortadan kaldırarak HBV'nin bağışıklık sisteminden gizlenmesini sağlar (Tong et al., 2013).

6. Hepatit B Virüsü ve Hepatoselüler Karsinom

HSK, dünya genelinde kanser ölümlerinde üçüncü sırada yer alan ve sıklıkla kronik HBV enfeksiyonu zemininde gelişen önemli

bir sağlık sorunudur (Agustiningsih et al., 2024; Sung et al., 202; Mittal & El-Serag, 2013). Dünya çapında yaklaşık 257 milyon insan kronik olarak HBV ile enfektedir ve bu enfeksiyon, HSK vakalarının yaklaşık %40'ından sorumludur (Hsu et al., 2023; Capasso et al., 2024). Bu risk, Asya-Pasifik ve Sub-Saharan Afrika gibi bölgelerde %60'a kadar ulaşmaktadır (Singal et al., 2020).

HBV'nin karsinogeneze yol açma mekanizmaları, viral yük, genotip ve HBsAg düzeyi gibi epidemiyolojik ve virolojik faktörlerle yakından ilişkilidir (Ma et al., 2025; Capasso et al., 2024; Arslan et al., 2021; Lefevre et al., 2021). Yüksek serum HBV DNA seviyesi ve HBsAg seviyesi, HSK gelişimi için kritik risk faktörleridir. HBV DNA seviyesindeki her artış, HCC riskinde bir artışla ilişkilidir (Chen et al., 2006). Bu risk, HBV Genotip C ve D gibi genotiplerde Genotip A ve B'ye göre daha yüksek olma eğilimindedir. Genotip C ile enfekte hastalar, HBeAg klirensinde gecikme ve siroz/HSK gibi ilerlemiş hastalıklara karşı daha savunmasızdır (Ghosh et al., 2021).

HSK gelişimi, hepatositlerde yıllar süren kronik inflamasyon ve rejenerasyon sürecinin yanı sıra, HBV'nin doğrudan onkojenik etkileriyle de desteklenir (Capasso et al., 2024; Lefevre et al., 2021). Özellikle siroz olmaksızın HSK gelişen hastalarda, viral mekanizmaların doğrudan rolü  ne çıkar (Capasso et al., 2024).

En önemli moleküler mekanizma, viral DNA'nın konak i kromozomuna entegrasyonudur. Bu entegrasyon, viral replikasyon döngüsü sırasında oluşan dsDNA ara ürününün, konak i DNA kırık bölgelerine rastgele eklenmesiyle gerçekleşir. Entegrasyon, genomik istikrarsızlığa yol açar ve TERT, MLL4 ve CCNE1 gibi kanserle ilişkili genlerin promot rlerine veya kodlama bölgelerine eklenerek onkogenezi başlatır (ekleme mutagenezi). Örneğin, TERT promotörüne entegrasyon, telomeraz aktivitesini artırarak hücrelerin yaşlanmaya karşı direnç kazanmasını sağlar. Ayrıca, entegrasyon sonrası oluşan HBV-TERT birleşimi, ekstrakromozomal dairesel DNA (ecDNA) oluşturarak onkogen ekspresyonunu artırabilir (Ma et al., 2025).

Viral proteinler de karsinogeneze doğrudan katkıda bulunur (Ma et al., 2025; Lefevre et al., 2021). HBx, 17 kDa ağırlığında çok işlevli bir regülatördür ve viral transkripsiyonu artırma ve onkojenik

süreçleri tetiklemede kilit rol oynar. HBx, DNA hasarı bağlayıcı protein 1'e (DDB1) bağlanarak, konakçı kısıtlama faktörü olan SMC5/6 kompleksinin degradasyonunu sağlar. SMC5/6'nın degradasyonu, cccDNA'nın transkripsiyonel baskısını kaldırarak viral replikasyonu ve transkripsiyonu artırır. (Li et al., 2024). Dahası, HBx, DDB1'e bağlanma yoluyla SMC5/6 degradasyonunu sürdürerek DNA onarımını (homolog rekombinasyon gibi) bozar ve DNA hasarı birikimini teşvik eder, bu da genomik istikrarsızlığa yol açar Capasso et al., 2024). HBx ayrıca NF-κB, MAPK ve PI3K/AKT gibi sinyal yollarını aktive ederek hücre çoğalmasını ve tümör oluşumunu desteklerken, p53 tümör baskılayıcı geninin işlevini bozarak apoptozu ve DNA onarımını engeller (Ghosh et al., 2021).

HBsAg sorumlu olan PreS/S proteinlerindeki mutasyonlar da onkojenik etki gösterir. Özellikle PreS2 bölgesindeki delesyon mutantları, büyük HBsAg'nin (LHBs) Endoplazmik Retikulum'da (ER) birikmesine ve ER stresini indükleyerek oksidatif strese ve DNA hasarına neden olur. Bu stres, tümör oluşumunu ve ilerlemesini destekler (Ma et al., 2025). HBc ise p53 geninin baskılanması ve Src/PI3K/Akt gibi sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla çoğalmayı artırarak ve apoptozu engelleyerek onkojenik süreçlere katılır (Lefeuvre et al., 2021)..

Tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonunun klinik seyri siroz varlığına bağlıdır; inaktif taşıyıcılar çok düşük (yaklaşık %0,05), kronik hepatit B hastaları orta (%0,42) ve kompanse sirozlu hastalar ise yüksek yıllık HSK insidans oranlarına (%2,97) sahiptir. Nükleoz(t)id analogları (NA'lar) ile yapılan antiviral tedavi, viral replikasyonu baskılayarak fibrozis ve sirozun ilerlemesini yavaşlatır ve HSK riskini önemli ölçüde azaltır (Capasso et al., 2024). Ancak, bu tedaviler HSK riskini tamamen ortadan kaldırmaz, çünkü viral DNA entegrasyonu ve cccDNA'nın kalıcılığı devam eder (Ghosh et al., 2021). Bu nedenle, HBV ile enfekte olan, özellikle de sirozu olan hastaların, tedaviden sonra bile sürekli HSK taraması ve takibi zorunludur (Capasso et al., 2024).

7. HBx Proteininin Hepatokarsinogenezdeki Rolü

HBx, HBV genomu tarafından kodlanan küçük ancak fonksiyonel açıdan son derece etkili bir düzenleyici proteindir ve HBV'ye bağlı HSK gelişiminde merkezi bir rol oynar (Kew, 2011; Agustiniingsih et al., 2024). HBx, doğrudan onkojenik bir protein olmaktan ziyade, konak hücre sinyal yollarını, epigenetik düzenlemeleri ve hücresel stres yanıtlarını modüle ederek hepatokarsinogenezi dolaylı fakat güçlü biçimde destekler (Murakami, 2001; Caselmann & Koshy, 1998; Feitelson & Duan, 1997).

HBx'in hepatokarsinogenezdeki en kritik etkilerinden biri, HBV cccDNA transkripsiyonel aktivitesini sürdürmesidir (Zhang et al., 2020). HBx, DDB1 ile etkileşerek Smc5/6 kompleksinin proteazomal yıkımını indükler (Hou et al., 2019). Smc5/6 kompleksi normal koşullarda HBV cccDNA'sını baskılayan bir konak restriksiyon faktörü olarak görev yaparken, HBx aracılı bu yıkım viral gen ekspresyonunun devamını sağlar ve kronik enfeksiyon zeminini güçlendirir (Li et al., 2024).

HBx ayrıca hücre proliferasyonu ve hayatta kalma sinyal yollarını aktive ederek malign dönüşüm riskini artırır. MAPK, NF- κ B, PI3K/Akt ve Wnt/ β -katenin yollarının HBx tarafından aktive edildiği gösterilmiştir (Sivasudhan et al., 2022; Murakami, 2001). Bu yolların aktivasyonu, hücre döngüsünün kontrolsüz ilerlemesine, anti-apoptotik mekanizmaların baskın hale gelmesine ve genomik instabilitenin artmasına yol açar (Agustiniingsih et al., 2024; Kew, 2011). Özellikle p53 tümör baskılayıcı yollarının HBx tarafından fonksiyonel olarak inhibe edilmesi, DNA hasarının birikmesine ve mutasyon yükünün artmasına neden olur (Kew, 2011).

HBV DNA entegrasyonu sonrasında ortaya çıkan C-terminali kısaltmış HBx proteinleri, hepatokarsinogenez açısından özel bir önem taşır (Schollmeier et al., 2023; Kew, 2011). Bu kısaltmış HBx varyantlarının, tam uzunluktaki HBx'e kıyasla daha güçlü proliferatif ve anti-apoptotik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Yang et al., 2022). Ayrıca bu varyantların; hücre iskeleti düzenlenmesi, invazyon ve metastaz ile ilişkili gen ekspresyonlarını artırdığı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, bu tür

HBx varyantlarının HSK dokularında daha sık saptanması, HBx'in tümör progresyonundaki rolünü desteklemektedir (Li et al., 2024).

Epigenetik düzeyde HBx, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını da etkileyerek hepatokarsinogeneze katkıda bulunur. HBx'in DNMT'leri aktive ederek tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonuna yol açtığı; buna karşılık onkogenlerin ekspresyonunu artıran epigenetik bir ortam oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca HBx'in, interferonla uyarılan genlerden biri olan TRIM22'nin transkripsiyonunu baskılayarak antiviral ve antitümör yanıtları zayıflattığı bildirilmektedir (Yang et al., 2022).

HBx aynı zamanda immün kaçış mekanizmalarının da önemli bir düzenleyicisidir. MAVS, TRIF ve IRF3 gibi doğuştan gelen bağışıklık sinyal proteinlerinin fonksiyonlarını baskılayarak tip I interferon yanıtını zayıflatır (Jiang and Tang, 2010).

Sonuç olarak HBx, HBV'ye bağlı hepatokarsinogenezde çok yönlü bir "anahtar düzenleyici" protein olarak görev yapmaktadır (Medhat et al., 2021; Schollmeier et al., 2023). Viral replikasyonun sürdürülmesi, immün kaçışın sağlanması, epigenetik yeniden programlama ve hücrel transformasyon süreçlerinin eş zamanlı olarak desteklenmesi, HBx'i hem HBV patogenezi hem de HSK gelişimi açısından kritik bir terapötik hedef haline getirmektedir.

8. Sonuç

Hepatit B virüsü, küresel ölçekte yüksek prevalansı ve kronik enfeksiyon oluşturma kapasitesi nedeniyle hepatoselüler karsinomun en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde yüz milyonlarca bireyi etkileyen kronik HBV enfeksiyonu, özellikle yüksek endemisite bölgelerinde HSK yükünün büyük bir kısmından sorumludur ve bu durum HBV'nin yalnızca virolojik değil, aynı zamanda ciddi bir onkolojik sorun olduğunu ortaya koymaktadır (Sung et al., 2021; Hsu et al., 2023).

HBV'nin hepatokarsinogenezdeki etkisi, enfeksiyonun erken evrelerinden itibaren şekillenen virolojik ve immünolojik süreçlerin bir sonucudur. Virüsün hepatositlere girişi ve replikasyon döngüsünün cccDNA aracılığıyla sürdürülmesi, uzun süreli viral persistansın temelini oluşturur. Bu persistans, konak bağışıklık yanıtının tam olarak etkinleşememesiyle birleştiğinde kronik

inflamasyon ve doku yeniden yapılanması için uygun bir zemin hazırlar (Ghosh et al., 2021).

HBV'ye bağılı hepatokarsinogeneizde kritik dönüm noktalarından biri, viral DNA'nın konak genomuna entegrasyonudur. Bu olay, genomik instikrarsızlık, epigenetik yeniden programlama ve onkogenlerin aktivasyonu yoluyla sirozdan bağımsız HSK gelişimini mümkün kılmaktadır (Ma et al., 2025). Klinik olarak serum HBV DNA düzeyi ile HSK riski arasında gösterilen güçlü ve doz bağımlı ilişki, viral replikasyonun doğrudan karsinojenik etkisini destekleyen en önemli kanıtlardan biridir (Chen et al., 2006).

Viral proteinler, özellikle HBx, HBV ilişkili hepatokarsinogeneizde merkezi düzenleyiciler olarak öne çıkmaktadır. HBx'in viral transkripsiyonu sürdürmesi, DNA onarım mekanizmalarını baskılaması ve hücrel proliferasyon yollarını aktive etmesi, malign dönüşümü kolaylaştırmaktadır (Li et al., 2024). Buna ek olarak, PreS/S mutantları ve HBc proteininin hücrel stres ve sinyal yolları üzerindeki etkileri, HBV'nin onkojenik potansiyelini daha da artırmaktadır (Capasso et al., 2024).

HBV'nin doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtlarından kaçış mekanizmaları, hem viral persistansın sürdürülmesinde hem de antitümör immün gözetimin zayıflamasında belirleyici rol oynamaktadır. NK hücre fonksiyon bozukluğu ve HBV'ye özgü CD8⁺ T hücre tükenmesi, tümör gelişimi için elverişli bir immün mikroçevre oluşturur (Ghosh et al., 2021). Klinik pratikte antiviral tedaviler viral replikasyonu baskılayarak HSK riskini anlamlı ölçüde azaltmakla birlikte, entegre viral DNA ve cccDNA kalıcılığı nedeniyle bu riski tamamen ortadan kaldıramamaktadır (Capasso et al., 2024).

Sonuç olarak HBV, enfeksiyonun erken basamaklarından başlayarak moleküler, immünolojik ve klinik düzeylerde etkili olan çok boyutlu mekanizmalar aracılığıyla hepatokarsinogenezi yönlendirmektedir. Bu nedenle HBV ilişkili HSK ile mücadelede, yalnızca viral baskılanmayı hedefleyen yaklaşımlar yeterli olmayıp; viral entegrasyon, HBx aracılı sinyal yolları ve immün kaçış mekanizmalarını hedefleyen bütüncül stratejilerin geliştirilmesi kritik önem taşımaktadır.

Kaynaklar

Abdel-Hakeem, M. S., & Shoukry, N. H. (2014). Protective immunity against hepatitis C: Many shades of gray. *Frontiers in Immunology*, 5, 274. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00274>.

Agustiningsih, A., Rasyak, M. R., Jayanti, S., & Sukowati, C. (2024). The oncogenic role of hepatitis B virus X gene in hepatocarcinogenesis: Recent updates. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 5(1), 120. <https://doi.org/10.37349/etat.2024.000120>.

Arslan, F., Franci, G., Maria Nastri, B., & Pagliano, P. (2021). Hepatitis B virus–induced hepatocarcinogenesis: A virological and oncological perspective. *Journal of Viral Hepatitis*, 28(8), 1104–1109. <https://doi.org/10.1111/jvh.13530>.

Bartenschlager, R., & Schaller, H. (1992). Hepadnaviral assembly is initiated by polymerase binding to the encapsidation signal in the viral RNA genome. *EMBO Journal*, 11, 3413–3420.

Bock, C. T., Schranz, P., Schröder, C. H., & Zentgraf, H. (1994). Hepatitis B virus genome is organized into nucleosomes in the nucleus of the infected cell. *Virus Genes*, 8(3), 215–229. <https://doi.org/10.1007/BF01703174>.

Bonvicino, C. R., Moreira, M. A., & Soares, M. A. (2014). Hepatitis B virus lineages in mammalian hosts: Potential for bidirectional cross-species transmission. *World Journal of Gastroenterology*, 20(24), 7665–7674. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7665>.

Bonorino, P., Ramzan, M., Camous, X., Dufeu-Duchesne, T., Thelu, M. A., Sturm, N., Dariz, A., Guillermet, C., Pernollet, M., Zarski, J. P., & et al. (2009). Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*, 51(3), 458–467. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.020>.

Burton, A. R., Pallett, L. J., McCoy, L. E., Suveizdyte, K., Amin, O. E., Swadling, L., ... Maini, M. K. (2018). Circulating and intrahepatic antiviral B cells are defective in hepatitis B. *Journal of Clinical Investigation*, 128(10), 4588–4603. <https://doi.org/10.1172/JCI121960>.

Capasso, M., Cossiga, V., Guarino, M., Ranieri, L., & Morisco, F. (2024). The role of hepatitis viruses as drivers of hepatocarcinogenesis. *Cancers*, 16(8), 1505. <https://doi.org/10.3390/cancers16081505>.

Caselmann, W. H., & Koshy, R. (1998). Transactivators of HBV, signal transduction and tumorigenesis. In W. H. Caselmann & R. Koshy (Eds.), *Hepatitis B virus: Molecular mechanisms in disease and novel strategies for therapy* (Vol. 1, pp. 161–181). Imperial College Press.

Chang, J. J., & Lewin, S. R. (2007). *Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection*. *Immunology and Cell Biology*, 85(1), 16–23. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100009>.

Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J., Jen, C. L., You, S. L., Lu, S. N., Huang, G. T., Iloeje, U. H., & REVEAL-HBV Study Group. (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295(1), 65–73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.

Chen, Y., & Tian, Z. (2019). HBV-induced immune imbalance in the development of hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Immunology*, 10, 2048. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02048>.

Chen, M. T., Billaud, J. N., Sällberg, M., Guidotti, L. G., Chisari, F. V., Jones, J., Hughes, J., & Milich, D. R. (2004). A function of the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 14913–14918.

Chen, J., Wu, M., Zhang, X., Zhang, W., Zhang, Z., Chen, L., He, J., Zheng, Y., Chen, C., Wang, F., et al. (2013). Hepatitis B virus polymerase impairs interferon-alpha-induced STAT activation through inhibition of importin- α 5 and protein kinase C- δ . *Hepatology*, 57(2), 470–482. <https://doi.org/10.1002/hep.26064>.

Cooper, A., Tal, G., Lider, O., & Shaul, Y. (2005). Cytokine induction by the hepatitis B virus capsid in macrophages is facilitated by membrane heparan sulfate and involves Toll-like receptor 2. *Journal of Immunology*, 175(5), 3165–3176. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.3165>.

Dessouki, O., Kamiya, Y., Nagahama, H., Tanaka, M., Suzu, S., Sasaki, Y., & Okumura, K. (2010). Chronic hepatitis C viral infection reduces NK cell frequency and suppresses cytokine secretion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(2), 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.008>.

Doherty, D. G., Norris, S., Madrigal-Estebas, L., McEntee, G., Traynor, O., Hegarty, J. E., & O'Farrelly, C. (1999). The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and cytokine secretion patterns. *Journal of Immunology*, 163(4), 2314–2321. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.163.4.2314>.

Dunn, C., Brunetto, M., Reynolds, G., Christophides, T., Kennedy, P. T., Lampertico, P., & Maini, M. K. (2007). Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. *Journal of Experimental Medicine*, 204(3), 667–680. <https://doi.org/10.1084/jem.20061287>.

Feitelson, M. A., & Duan, L. X. (1997). Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 15(10), 1141–1157.

Fisicaro, P., Rossi, M., Vecchi, A., Acerbi, G., Barili, V., Laccabue, D., & Ferrari, C. (2019). The good and the bad of natural killer cells

in virus control: Perspective for anti-HBV therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 5080. <https://doi.org/10.3390/ijms20205080>.

Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., ... Pagès, F. (2006). Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*, 313(5795), 1960–1964. <https://doi.org/10.1126/science.1129139>.

Ghaemi, Z., Gruebele, M., & Tajkhorshid, E. (2021). Molecular mechanism of capsid disassembly in hepatitis B virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118, e2102530118.

Ghosh, S., Chakraborty, A., & Banerjee, S. (2021). Persistence of hepatitis B virus infection: A multi-faceted player for hepatocarcinogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 12, 678537. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678537>.

Guo, H., Jiang, D., Zhou, T., Cuconati, A., Block, T. M., and Guo, J. T. (2007). Characterization of the intracellular deproteinized relaxed circular DNA of hepatitis B virus: an intermediate of covalently closed circular DNA formation. *J. Virol.* 81, 12472–12484. <https://doi.org/10.1128/JVI.01123-07>.

Hayes, C. N., Zhang, Y., Makokha, G. N., Hasan, M. Z., Omokoko, M. D., & Chayama, K. (2016). Early events in hepatitis B virus infection: From the cell surface to the nucleus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31, 302–309. <https://doi.org/10.1111/jgh.13154>.

He, Y., & Tian, Z. (2017). NK cell education via nonclassical MHC and non-MHC ligands. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(4), 321–330. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.26>.

Hou, L., Zhao, J., Gao, S., Ji, T., Song, T., Li, Y., et al. (2019). Restriction of hepatitis B virus replication by c-Abl-induced proteasomal degradation of the viral polymerase. *Science Advances*, 5, eaau7130. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau7130>.

Hossain, M. G., & Ueda, K. (2019). A meta-analysis on genetic variability of RT/HBsAg overlapping region of hepatitis B virus (HBV) isolates of Bangladesh. *Infectious Agents and Cancer*, 14, 33. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0248-7>.

Hsu, Y. S., Chien, R. N., Yeh, C. T., Sheen, I. S., Chiou, H. Y., Chu, C. M., & Liaw, Y. F. (2002). Long-term outcome after spontaneous HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 35(6), 1522–1527. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33638>.

Hsu, Y.-C., Huang, D. Q., & Nguyen, M. H. (2023). Global burden of hepatitis B virus: Current status, missed opportunities and a call for action. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20, 524–537.

Hu, J., & Seeger, C. (2015). Hepadnavirus genome replication and persistence. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(7), a021386. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021386>.

Hu, J., & Seeger, C. (1996). Expression and characterization of hepadnavirus reverse transcriptases. *Methods in Enzymology*, 275, 195–208.

Huang, D., Wu, D., Wang, P., Wang, Y., Yuan, W., Hu, D., et al. (2022). End-of-treatment HBcrAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB. *Journal of Hepatology*, 77, 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.02.017>

Huang, D. Q., Li, J., Lai, J. C., Ayoub, W. S., Nguyen, M. H., & Lim, J. K. (2022). Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(8), 1803–1812.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.046>.

Huang, Y. T., Jen, C. L., Yang, H. I., Lee, M. H., Su, J., Lu, S. N., ... Chen, C. J. (2011). Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *Journal of Clinical Oncology*, 29(27), 3643–3650. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.2335>.

Huang, H. C., Chen, C. C., Chang, W. C., Tao, M. H., & Huang, C. (2012). Entry of hepatitis B virus into immortalized human primary hepatocytes by clathrin-dependent endocytosis. *Journal of Virology*, 86, 9443–9453.

Hyams, K. C. (1995). Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review. *Clinical Infectious Diseases*, 20(4), 992–1000. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.4.992>.

Iannacone, M., & Guidotti, L. G. (2022). Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 22(1), 19–32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00647-0>.

Iwamoto, M., Saso, W., Sugiyama, R., Ishii, K., Ohki, M., Nagamori, S., Suzuki, R., Aizaki, H., Ryo, A., & Yun, J. H. (2019). Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116, 8487–8492.

Jiang, Y., Han, Q., Zhao, H., & Zhang, J. (2021). The mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 8, 435–450. <https://doi.org/10.2147/JHC.S287194>.

Jiang, J., & Tang, H. (2010). Mechanism of inhibiting type I interferon induction by hepatitis B virus X protein. *Protein & Cell*, 1(12), 1106–1117. <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0145-9>.

Ju, Y., Hou, N., Meng, J., Wang, X., Zhang, X., Zhao, D., Liu, Y., Zhu, F., Zhang, L., Sun, W., & et al. (2010). T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 52(3), 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.005>.

Kew, M. C. (2011). Hepatitis B virus X protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26, 144–152. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06551.x>.

Khan, M., Syed, G. H., Kim, S. J., & Siddiqui, A. (2016). Hepatitis B virus-induced parkin-dependent recruitment of linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) to mitochondria and attenuation of innate immunity. *PLoS Pathogens*, 12(6), e1005693. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005693>.

Lechner, F., Wong, D. K., Dunbar, P. R., Chapman, R., Chung, R. T., Dohrenwend, P., Robbins, G., Phillips, R., Klenerman, P., & Walker, B. D. (2000). Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *Journal of Experimental Medicine*, 191(9), 1499–1512. <https://doi.org/10.1084/jem.191.9.1499>.

Li, H., Zhai, N., Wang, Z., Song, H., Yang, Y., Cui, A., ... Niu, J. (2018). Regulatory NK cells mediated between immunosuppressive monocytes and dysfunctional T cells in chronic HBV infection. *Gut*, 67(11), 2035–2044. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314098>.

Li, M., Sun, R., Xu, L., Yin, W., Chen, Y., Zheng, X., Lian, Z., Wei, H., & Tian, Z. (2015). Kupffer cells support hepatitis B virus-mediated CD8⁺ T cell exhaustion via hepatitis B core antigen–TLR2

interactions in mice. *Journal of Immunology*, 195(7), 3100–3109. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500848>.

Li, D., Hamadalnil, Y., & Tu, T. (2024). Hepatitis B viral protein HBx: Roles in viral replication and hepatocarcinogenesis. *Viruses*, 16(9), 1361. <https://doi.org/10.3390/v16091361>.

Lim, C. J., Lee, Y. H., Pan, L., Lai, L., Chua, C., Wasser, M., ... Goh, B. K. P. (2019). Multidimensional analyses reveal distinct immune microenvironment in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gut*, 68(5), 916–927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316510>.

Lim, K. H., Park, E. S., Kim, D. H., Cho, K. C., Kim, K. P., Park, Y. K., Ahn, S. H., Park, S. H., & Kim, K. H. (2017). Suppression of interferon-mediated anti-HBV response by single CpG methylation in the 5' untranslated region of TRIM22. *Gut*, 66(9), 1664–1675. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312416>.

Liu, Y., Li, J., Chen, J., Li, Y., Wang, W., Du, X., Song, W., Zhang, W., Lin, L., & Yuan, Z. (2015). Hepatitis B virus polymerase disrupts K63-linked ubiquitination of STING to block innate cytosolic DNA-sensing pathways. *Journal of Virology*, 89(4), 2287–2300. <https://doi.org/10.1128/JVI.02760-14>.

Luo, J., Cui, X., Gao, L., and Hu, J. (2017). Identification of an intermediate in hepatitis B virus covalently closed circular (CCC) DNA formation and sensitive and selective CCC DNA detection. *J. Virol.* 91:e00539–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00539-17>.

Luo, Z., Li, L., & Ruan, B. (2012). Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(2), e82–e88. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.09.013>.

Ma, L., Chen, S., Wang, H., & Chen, L. (2025). Hepatitis B virus integration and hepatocarcinogenesis. *Liver Research*.

Lefevre, C., Le Guillou-Guillemette, H., & Ducancelle, A. (2021). A pleiotropic role of the hepatitis B virus core protein in hepatocarcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13651. <https://doi.org/10.3390/ijms222413651>.

Magnius, L., Mason, W. S., Taylor, J., Kann, M., Glebe, D., Dény, P., Sureau, C., Norder, H., & ICTV Report Consortium. (2020). ICTV . McMahon, B. J. (2010). Natural history of chronic hepatitis B. *Clinical Liver Disease*, 14(3), 381–396. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.05.001>.

Medhat, A., Arzumanyan, A., & Feitelson, M. A. (2021). Hepatitis B x antigen (HBx) is an important therapeutic target in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 12(22), 2421–2433.

Mittal, D., & El-Serag, H. B. (2013). *Epidemiology of hepatocellular carcinoma: Consider the population*. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47(Suppl), S2–S6. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182872f29>.

Miyakawa, K., Matsunaga, S., Watashi, K., Sugiyama, M., Kimura, H., Yamamoto, N., Mizokami, M., Wakita, T., & Ryo, A. (2015). Molecular dissection of HBV evasion from restriction factor tetherin: A new perspective for antiviral cell therapy. *Oncotarget*, 6(26), 21840–21852. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4188>.

Murakami, S. (2001). Hepatitis B virus X protein: A multifunctional viral regulator. *Journal of Gastroenterology*, 36(10), 651–660.

Nguyen, L. H., Chao, D., Lim, J. K., Ayoub, W., & Nguyen, M. H. (2014). Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis B and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(8), 1262–1266. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.01.028>.

Ni, Y. H., & Chen, D. S. (2010). Hepatitis B vaccination in children: The Taiwan experience. *Pathologie Biologie*, 58(4), 296–300. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.10.003>.

Ning, X., Nguyen, D., Mentzer, L., Adams, C., Lee, H., Ashley, R., Hafenstein, S., & Hu, J. (2011). Secretion of genome-free hepatitis B virus: Single-strand blocking model for virion morphogenesis. *PLoS Pathogens*, 7, e1002255.

Niu, C., Livingston, C. M., Li, L., Beran, R. K., Daffis, S., Ramakrishnan, D., Burdette, D., Peiser, L., Salas, E., Ramos, H., & Fletcher, S. P. (2017). The SMC5/6 complex restricts HBV when localized to ND10 without inducing an innate immune response and is counteracted by the HBV X protein shortly after infection. *PLoS ONE*, 12(1), e0169648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169648>.

Norder, H., Courouc , A. M., Coursaget, P., Echevarria, J. M., Lee, S. D., Mushahwar, I. K., Robertson, B. H., Locarnini, S., & Magnius, L. O. (2004). Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: Genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*, 47(6), 289–309. <https://doi.org/10.1159/000080872>.

Oliviero, B., Varchetta, S., Paudice, E., Michelone, G., Zaramella, M., Mavilio, D., & Mondelli, M. U. (2009). Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and C virus infections. *Gastroenterology*, 137(3), 1151–1160. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.047>.

Park, N. H., Chung, Y. H., & Lee, H. S. (2010). Impacts of vaccination on hepatitis B viral infections in Korea over a 25-year period. *Intervirology*, 53(1), 20–28. <https://doi.org/10.1159/000252781>.

Penna, A., Pilli, M., Zerbini, A., Orlandini, A., Mezzadri, S., Sacchelli, L., Missale, G., Ferrari, C., & Bertoletti, A. (2007). Dysfunction and functional restoration of HCV-specific CD8

responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 45(3), 588–601. <https://doi.org/10.1002/hep.21541>.

Peppia, D., Gill, U. S., Reynolds, G., Easom, N. J., Pallett, L. J., Schurich, A., & Maini, M. K. (2013). Upregulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion. *Journal of Experimental Medicine*, 210(1), 99–114. <https://doi.org/10.1084/jem.2012117>.

Peppia, D., Micco, L., Javaid, A., Kennedy, P. T., Schurich, A., Dunn, C., Pallant, C., Ellis, G., Khanna, P., & Dusheiko, G. (2010). Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS Pathogens*, 6(12), e1001227. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001227>.

Pourkarim, M. R., Amini-Bavil-Olyae, S., Kurbanov, F., Van Ranst, M., & Tacke, F. (2014). Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: Revised classification hurdles and updated resolutions. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 7152–7168. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7152>.

Purvina, M., Hoste, A., Rossignol, J.-M., & Lagaudrière-Gesbert, C. (2012). Human hepatitis B virus e antigen and its precursor p20 inhibit T lymphocyte proliferation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 417(4), 1310–1315. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.12.128>.

Rabe, B., Vlachou, A., Panté, N., Helenius, A., & Kann, M. (2003). Nuclear import of hepatitis B virus capsids and release of the viral genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 9849–9854.

Rehermann, B. (2015). Natural killer cells in viral hepatitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 1(6), 578–588. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.09.004>.

Rehermann, B. (2013). Pathogenesis of chronic viral hepatitis: Differential roles of T cells and NK cells. *Nature Medicine*, 19(7), 859–868. <https://doi.org/10.1038/nm.3251>.

Rehermann, B., Ferrari, C., Pasquinelli, C., & Chisari, F. V. (1996). The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature Medicine*, 2(10), 1104–1108. <https://doi.org/10.1038/nm1096-1104>.

Schmidt, J., Blum, H. E., & Thimme, R. (2013). T-cell responses in hepatitis B and C virus infection: Similarities and differences. *Emerging Microbes & Infections*, 2, e15. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.14>.

Schollmeier, A., Glitscher, M., & Hildt, E. (2023). Relevance of HBx for hepatitis B virus-associated pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4964. <https://doi.org/10.3390/ijms24054964>.

Schulze, A., Gripon, P., & Urban, S. (2007). Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology*, 46, 1759–1768.

Seeger, C., & Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479–480, 672–686. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.031>.

Shiffman, M. L. (2010). Management of acute hepatitis B. *Clinical Liver Disease*, 14(1), 75–91. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.11.006>.

Sidorkiewicz, M. (2001). CCC DNA--intermediate replication form of HBV genome. *Postepy Biochem.* 47, 2–9

Singal, A. G., Lampertico, P., & Nahon, P. (2020). *Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. Journal*

of *Hepatology*, 72(2), 250–261.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>.

Sivasudhan, E., Blake, N., Lu, Z., Meng, J., & Rong, R. (2022). Hepatitis B viral protein HBx and the molecular mechanisms modulating the hallmarks of hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *Cells*, 11, 741.
<https://doi.org/10.3390/cells11050741>.

Staprans, S., Loeb, D. D., & Ganem, D. (1991). Mutations affecting hepadnavirus plus-strand DNA synthesis dissociate primer cleavage from translocation and reveal the origin of linear viral DNA. *Journal of Virology*, 65, 1255–1262.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

Sureau, C., & Salisse, J. (2013). A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. *Hepatology*, 57, 985–994.
<https://doi.org/10.1002/hep.25979>.

Takahashi, H. (2004). Mechanisms of HBV replication. *Nihon Rinsho* 62, 12–16.

Tatematsu, K., Tanaka, Y., Kurbanov, F., Sugauchi, F., Mano, S., Maeshiro, T., Nakayoshi, T., Wakuta, M., Miyakawa, Y., & Mizokami, M. (2009). A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *Journal of Virology*, 83(20), 10538–10547.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00462-09>.

Tian, Q., & Jia, J. (2016). Hepatitis B virus genotypes: Epidemiological and clinical relevance in Asia. *Hepatology International*, 10, 854–860. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9745-2>.

Tian, Z., Chen, Y., & Gao, B. (2013). Natural killer cells in liver disease. *Hepatology*, 57(4), 1654–1662. <https://doi.org/10.1002/hep.26115>.

Tian, Y., Kuo, C. F., Akbari, O., & Ou, J. H. (2016). Maternal-derived hepatitis B virus e antigen alters macrophage function in offspring to drive viral persistence after vertical transmission. *Immunity*, 44(5), 1204–1214. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.008>.

Tjwa, E. T., van Oord, G. W., Hegmans, J. P., Janssen, H. L., & Woltman, A. M. (2011). Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 54(2), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.009>.

Tong, S., Li, J., Wands, J. R., & Wen, Y. M. (2013). Hepatitis B virus genetic variants: Biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes & Infections*, 2(1), e10. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.10>.

Tu, T., Budzinska, M. A., Shackel, N. A., & Urban, S. (2017). HBV DNA integration: Molecular mechanisms and clinical implications. *Viruses*, 9, 75.

Tong, S., & Revill, P. (2016). Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of Hepatology*, 64(1 Suppl), S4–S16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.027>.

Toniutto, P., Falletti, E., Cmet, S., Cussigh, A., Degasperri, E., Anolli, M. P., ... & Lampertico, P. (2024). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) polymorphisms may influence

HDV RNA load and early response to bulevirtide. *Journal of Hepatology*, 81(5), 819-826.

Vanlandschoot, P., & Leroux-Roels, G. (2003). Viral apoptotic mimicry: An immune evasion strategy developed by the hepatitis B virus?. *Trends in Immunology*, 24, 144–147.

Visvanathan, K., Skinner, N. A., Thompson, A. J., Riordan, S. M., Sozzi, V., Edwards, R., Rodgers, S., Kurtovic, J., Chang, J., & Lewin, S. R. (2007). Regulation of toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein. *Hepatology*, 45(1), 102–110. <https://doi.org/10.1002/hep.21482>.

Wan, Y., Cao, W., Han, T., Ren, S., Feng, J., Chen, T., Wang, J., Broering, R., Lu, M., & Zhu, Y. (2017). Inducible RUBICON facilitates viral replication by antagonizing interferon production. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(7), 607–620. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.41>.

Wang, H., & Ryu, W. S. (2010). Hepatitis B virus polymerase blocks pattern recognition receptor signaling via interaction with DDX3: Implications for immune evasion. *PLoS Pathogens*, 6(7), e1000986. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000986>.

Wang, S., Chen, Z., Hu, C., Qian, F., Cheng, Y., Wu, M., Shi, B., Chen, J., Hu, Y., & Yuan, Z. (2013). Hepatitis B virus surface antigen selectively inhibits TLR2 ligand-induced IL-12 production in monocytes/macrophages by interfering with JNK activation. *Journal of Immunology*, 190(10), 5142–5151. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201625>

Wang, Q., Pan, W., Liu, Y., Luo, J., Zhu, D., Lu, Y., et al. (2018). Hepatitis B virus-specific CD8⁺ T cells maintain functional exhaustion after antigen reexposure in an acute activation immune environment. *Frontiers in Immunology*, 9, 219. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00219>.

Watanabe, T., Sorensen, E. M., Naito, A., Schott, M., Kim, S., & Ahlquist, P. (2007). Involvement of host cellular multivesicular body functions in hepatitis B virus budding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 10205–10210.

World Health Organization. *Hepatitis B – Fact sheet*. 2025. (01.12.2025 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> adresinden ulaşılmıştır).

World Health Organization. *Hepatitis D – Fact sheet*. 2025. (01.12.2025 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> adresinden ulaşılmıştır).

Yan, H., Zhong, G., Xu, G., He, W., Jing, Z., Gao, Z., Huang, Y., Qi, Y., Peng, B., Wang, H., & others. (2012). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*, 1, e00049.

Yang, L., Zou, T., Chen, Y., Zhao, Y., Wu, X., Li, M., ... Shen, J. (2022). Hepatitis B virus X protein mediated epigenetic alterations in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology International*, 16(4), 741–754. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10347-4>.

Yang, J., & Li, L. (2017). CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells: A potential target for treating patients with chronic HBV infection. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(10), 800–801. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.22>.

Yang, Y., Han, Q., Hou, Z., Zhang, C., Tian, Z., & Zhang, J. (2017). Exosomes mediate hepatitis B virus transmission and NK-cell dysfunction. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(5), 465–475. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.24>.

Yang, P., Li, Q. J., Feng, Y., Zhang, Y., Markowitz, G. J., Ning, S., ... Chen, L. (2012). TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg

cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 22(3), 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.07.023>.

Yuen, M. F., Chen, D. S., Dusheiko, G. M., Janssen, H. L. A., Lau, D. T. Y., Locarnini, S. A., ... Lai, C. L. (2018). Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.35>.

Zakrzewicz, D., & Geyer, J. (2022). Multitasking Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) as a drug target for HBV infection: From protein engineering to drug discovery. *Biomedicines*, 10, 196. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010196>.

Zhang, H. H., Mei, M. H., Fei, R., Liu, F., Wang, J. H., Liao, W. J., ... Zhou, Y. (2010). Regulatory T cells in chronic hepatitis B patients affect the immunopathogenesis of hepatocellular carcinoma by suppressing anti-tumour immune responses. *Journal of Viral Hepatitis*, 17(Suppl. 1), 34–43.

Zhang, X., Yuan, H., Zhang, S., Zhao, L., Gao, H., et al. (2020). A polypeptide D-TTK001 targeting HBx controls cccDNA against HBV. *Biological Sciences*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100428/v1>.

Zheng, M., & Tian, Z. (2019). Liver-mediated adaptive immune tolerance. *Frontiers in Immunology*, 10, 2525. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02525>.

BÖLÜM 2

HELICOBACTER PYLORI

ZEYNEP GÜLDEN SÖNMEZ TAMER¹

Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*) Gram negatif, kıvrık basiller olup flagellalarıyla hareket ederler. Gastrit ve mide ülserine neden olmakta ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku B hücre lenfoması ile de ilişkilidir.

Günümüzde ölümcül kanser türlerinin %8,2'sinden fazlasını oluşturan mide kanserleri, kansere bağlı ölümler sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. Her iki cinsiyette de sık görülen malignitelerdendir. Mide kanserinin patogenezi genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim ile ilişkilidir. Bunlar arasında *H. pylori* enfeksiyonu büyük önem taşımaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun uzun yıllar yapılan çalışmalar sonucu gastrik kanserlerin %60'ına sebep olacağı bildirilmiştir (Baj, vd.,2020)

***H. pylori* Virülans Faktörler**

H. pylori patogenezi virülans faktörleri, konak ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi aracılık etmektedir. *H. pylori* ile

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, zgulden.tamer@idu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-4342-2652

bağlantılı hastalıkların şiddeti çeşitli virulans faktörleri ile bağlantılıdır, burda bakteri zincirinin genotipi kritik rol oynamaktadır. Bakterinin virülans faktörlerine ek olarak konağın gastrik mikroçevresi ve bu mikroçevre ile bakterinin etkileşimi de hastalıkların gelişiminde önemli bir faktördür. *H. pylorinin* virülans faktörleri inflamatuvar cevabın tetiklenmesinin yanında aynı zamanda da cevabın düzenlenmesi ve kontrolünde etkili olmaktadır.

Mikroaerofilik olan *H. pylori*'nin optimal yaşama koşulları nemli ortamda, pH 5.5-8, oksijen seviyesi %2-3, karbondioksit düzeyi %5-8 olduğu ortamlardır (Kusters, vd,2006). *H. pylori*, midedeki pH'ı salgılamış olduğu üreaz enzimi ile değiştirmektedir. Bakteri flagellasını kullanarak mide mukozasına doğru ilerler ve burda kolonize olarak yaşamını sürdürür (Burkitt, vd,2017).

Ortama salgılanan üreaz enzimi gastrik ortamdaki asidik pH'yı değiştirerek tampon görevi görür. Ayrıca bakteri özafagus ve duodenumda da kolonizasyon gösterebilmektedir. *H. pylori* mideye girdikten sonra, kolonize olabilmesi, kalıcı enfeksiyon ve hastalık patogenezi oluşturmaları; asidik ortamda yaşayabilmesi, mide mukoza hücrelerine hareket kabiliyetinin olması, adhezinler/reseptörler ile iletişimi ve konak hücresine bağlanarak doku hasarına neden olmasıyla gerçekleşir.

***H. pylorinin* Konak Genomunda Neden Olduğu Genetik Değişiklikler**

Gastrik karsinogenezis, major etiyopatojenik faktör *H. pylorinin* kronik inflamasyonu başlatması ile gerçekleşmektedir. Oksidatif DNA harabiyeti önemli rol oynamaktadır Hücre hasarı sonunda üreaz aracılı toksik amonyak salınımı çeşitli sitotoksinlerin devreye girmesi ile hücrelerden salınan serbest radikaller aracılığı ile de gerçekleşmektedir. Salınan radikallerin oluşumu kronik gastrit ve gastrik kanser gelişimdeki önemli rol oynamaktadır (Farinati, vd,2003)

Tümör baskılayıcı gen salınımında azalma ve protoonkogen sekresyonunda artışa kanser oluşumunu sağlamaktadır (Wei, vd,1992, Troll vd 1985)

Konak Genomundaki Epigenetik Değişiklikler

Bu değişiklikler, DNA sekansını etkilemeyip gen ekspresyonundaki kromozom yapısını etkileyen ve DNA replikasyonuna etki eden değişimlerdir. Bu modifikasyon kalıtsal ve geri dönüşümlüdür. DNA metilasyonu nükleotidlerin kovalent modifikasyonu olup çoğunlukla CpG dinükleotidlerinin meydana gelmesini sağlamaktadır. Genlerin hipometilasyonu tümörögenesis, progresyon ve metastaz ile bağlantılı iken, CpG adacıklarının hipermetilasyonu tümör baskılayıcı genlerde baskılanmaya neden olmaktadır (Katayama, vd,2009).

***H. pylori* nin Mikrobiyolojik Özellikleri**

H. pylori, ilk kez, 1980’li yıllarda Warren ve Marshall tarafından, gastroskopi yapılan hastalarda antral mukozadan alınan örneklerde “*Campylobacter pyloridis*” ismiyle tanımlanmıştır (Marshall, vd,2016). Mide asidinden korunma, mide epiteli ve konak immün sistemiyle ilişki kurabilmesine olanak sağlayan karmaşık mekanizmalar sayesinde ciddi mide patolojilerine neden olmaktadır. *H. pylori*, DSÖ tarafından, ilaç direnci nedeniyle insan sağlığına en ciddi tehdit oluşturan 20 patojen arasında listelenmiştir.

Sınıflandırılması, Morfolojik ve Genetik Özellikleri

Helikobakter cinsi; Helicobacteraceae ailesinde Epsilonproteobacteria sınıfında yer almaktadır. Farklı ekolojik özelliklere, ilgili patolojilere ve filogenetik ilişkilere göre yaklaşık 50 tür içermektedir. *H. pylori* gastrik Helikobakterler grubunda yer alıp en çok çalışmanın yapıldığı, en iyi bilinen grupta yer almaktadır (Salama, vd,2020). Genişliği 0,3-1,0 µm ve uzunluğu 1,5-10 µm arasında değişen, Gram negatif, sporsuz, spiral şekilli bir bakteridir

(Amieva, vd, 2008). Kılıfla çevrili 4-8 adet unipolar flagellası vardır. Spiral şekli ve flagellası ile visköz mukus tabakasında olayca hareket etmektedir. Flagella; bazal gövde, kanca ve filament olmak üzere üç yapısal öğeden oluşan karmaşık bir organdır. Filament, FlaA (dış membranda) ve FlaB (flagellumda) gibi çeşitli protein yapılardan oluşur. Flagella üretimini kodlayan genlerdeki mutasyon, bakteri motilitesi ve kolonizasyonuna engel olmaktadır. Flagella, hareketlilik sağlamasının yanında inflamasyonu ve immün invazyonu indükler. Ayrıca biyofilm oluşumunda aktif rol oynamaktadır (Sharndama, vd, 2022).

Hücre duvarında iç ve dış membranlar bulunmaktadır. Dış membran ince filamentli yapılarla kaplı olup patogeneizde önemli rolü olan lipopolisakkarit (LPS) tabakasını içermektedir (Qin, vd,2017).

H. pylori genomu yaklaşık 1600 gen kodlayan, 1,7 milyon baz çifti içeren tek, dairesel kromozomdan oluşmaktadır. Kendine özgü aktarım genetiği dikkat çekicidir. Yılda genom başına yaklaşık 30 mutasyon yapabilmektedir.

H. pylori nin mide mukozasında kalıcı kolonizasyon oluşturması, mide epitel hücrelerine yapışmasını sağlayan dış membran protein (OMP) ve adezinlerinin etkisiyle gerçekleşmektedir. *H. pylori* genomunun yaklaşık %4'ünün, bakteriyel yaşam döngüsü için hayati öneme sahip olan OMP'leri kodladığı tahmin edilmektedir (Šterbenc, vd,2019).

Kültür Özellikleri

H. pylori, in vitro koşullarda üretilmesi zor bir patojendir. Taşınması ve kültürü özel şartlar gerektirir. Stuart'ın transport besiyeri, üre içeren salin gibi taşıma besiyerleri örneklerdeki bakterileri 4°C'de 24 saate dek; yarı katı GESA transport besiyeri ise 10 gün boyunca canlı tutmaktadır. Saf izolatları canlı tutmak için %10 dimetil sülfoksit ve %10 at serum içeren Brusella agar içinde -

80°C’de dondurularak saklanabilmektedir (Ansari, vd, 2022) İzolasyonu için, tam koyun veya at kanı, hemogloblin, serum, kömür, maya veya yumurta sarısı gerekmektedir. Ortamdak diğer bakterilerin büyümesini veya kontaminasyonunu önlemek için farklı antibiyotiklerin eklenmesi yoluyla hazırlanan besiyeri gereklidir (Quaglia, vd, 2018).

Patogenez ve Virulans Faktörleri

Patogenez, mukozada indirekt inflamatuvar yanıtları ve konak sinyal yollarının kullanımını içermektedir. Enfeksiyon, gastrik mukozada asidik çevreye adaptasyon, epitel bariyere hareket, penetrasyon ve spesifik reseptörlere bağlanma sonucunda doku hasarı ile ortaya çıkmaktadır. Sık *H. pylori* enfeksiyonu geçirmiş olmak, mikrobiyomda ciddi değişikliklere sebep olmakla birlikte serbest radikallerin üretimine sebep olmaktadır (Sharndama, 2022).

H. pylori’yi diğer bakterilerden ayıran özelliklerinden biri de çok azının hayatta kalabildiği yüksek asitli gastrik ortamda kolonizasyonu ve gelişimini sürdürme yeteneğidir. Kolonizasyon ve virulans faktörleri patogenezde başlıca rolü oynamaktadır. Bakteri yapısı, motilitesi, adezyon mekanizmaları ve üreaz üretimi patogeneze rol oynayan başlıca mikrobiyolojik faktörlerdir. Katalaz ve sitokrom oksidaz üretirler. Adezinler, CagA ve vakuol oluşturan sitokin A (VacA) diğer önemli virulans faktörlerini oluşturmaktadır (Bayona, vd,2013).

***H. pylori* Enfeksiyonunun Patogenezi**

H. pylori’nin yaşadığı çevrenin pH’sı nötral pH’ya yakın olup 5.5-6.5 arasındadır. Dolayısıyla bakterinin konak organizmadaki ilk hedefi üreaz aktivitesini kullanarak midenin normalde 1,5-2,5 arasında olan pH’sını nötralleştirmektir (Kao ,vd, 2012). *H. pylori* midenin asidik ortamına uyum sağlayabilmek için üreaz gen aktivitesiyle asit uyumlaştırma mekanizmasını kullanır. Bakterinin üreaz ve hidrojenaz enzimlerinde koenzim olan olarak

kullanılan nikelin sağlanması ancak toksik birikimi veya yoksunluğundan da kaçınılması gerekmektedir. Üreaz aktivitesinin ardından bakteri, konak gastrik epitel hücrelerine ulaşmak için flagellasını kullanır. Daha sonra adhesinlerle konak hücre reseptörüne bağlanır. Salgıladığı çeşitli toksinler ve proteinler yoluyla dokunun hasarına neden olmaktadır (Gu, vd, 2017).

H. pylori flagellası bazal gövde, kanca ve flagellar filamanlar olmak üzere üç ana kısımdan oluşmaktadır. Flagellar filamanlar da flagellanın tam hareketliliğini sağlamada anahtar rol alan flaA ve flaB genleri tarafından kodlanan iki flagellindir. Unipolar veya bipolar oluşu hala tam olarak açık olmasada, *H. pylori* genellikle 4 ila 8 adet polar kılıflı flagella bulundurur. Bunların yardımıyla mide mukozası epitel tabakasından bazal tabakaya doğru ilerler. *H. pylori* flagellası yumuşak agarda hareket, yüzme hareketliliği, yayılma hareketliliği, kaynaşma hareketliliği gibi farklı şekillerde hareketlilik sağlar. *H. pylori* ayrıca CagA ve VacA'yı da içeren çeşitli toksik madde ve proteinler salgılar. Buna karşılık mide mukozasından da bağışıklık sisteminin uyarılması ile nötrofillerin bölgeye çekilmesini sağlamak amacıyla çeşitli kemokinler salgılanır. Bunlarda gastrit ve ülser oluşumunda rol oynamaktadır (Jones, vd,2010).

H. pylori biyotik ve abiyotik yüzeyler üzerinde biyofilm denilen; proteinler, ekstrasellüler DNA, polisakkaritler içeren üç boyutlu mikro koloniler oluşturabilir. Buradaki temel amaç antibiyotik direncini ve konakta yaşamın devamlılığını sağlamaktır. İlk aşama adezyondur ve sonrasında mikro koloni formasyonu ve sonrasında biyofilm tabaka oluşturmaktır. İnkübasyonun üçüncü gününde biyofilm en yüksek boyutta olup uygun kültür ortamlarında yedi güne kadar varlığını sürdürecektir.

H. pylori kolonizasyonu heterojenite göstermektedir. Gastrik mukozada en sık mide antrumunu tutup, duodenum ülserlerinin de en önemli sebebini oluşturmaktadır. Nadir de olsa kolonda da

kolonizasyon yaptığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Ahmed, vd,2019). *H. pylori* gastriti immatur yüzey epitel hücrelerinin akut ve kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Ayrıca epitelyal hücre rejenerasyonu da mukus dejenerasyonuna yol açabilir. Kronik aktif gastrit *H. pylori* kolonizasyonu sonrasında hastalık enfeksiyonun derecesine, manifestasyonlarına, kolonizasyon karakteristiğine, konak fizyolojisine, diyet ve gelişme hızına bağlı olarak değişmektedir. *H. pylori*'nin gastrik mikrobiyota üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma bulunmasına rağmen bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliği araştıran çok fazla çalışma yoktur. Oysa eradikasyon tedavisiyle birlikte, özellikle proton pompa inhibitörleri kullanımına bağlı olarak hem mide hem de bağırsak mikrobiyotası değişmekte olup, eski haline dönmesi de zaman almaktadır (Zhang, vd, 2023).

***H. pylori* nin Epidemiyolojisi**

H. pylori enfeksiyonu insanlarda sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Dünya nüfusunun %50'si, gelişmekte olan ülkelerin ise %70-80'inin bu bakteri ile enfekte olduğu bilinmektedir (Linz, vd 2007).

H. pylori enfeksiyonunda asıl belirleyici faktör çocukluk çağı sosyoekonomik koşullarıdır. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans, daha yüksektir (Suerbatum, vd, 2002).

Gelişmekte olan ülkelere insanlar, sanayileşmiş ülkelere kıyasla daha erken yaşta, yaşamın ilk yıllarında *H. pylori* ile enfekte olmaktadır (Kivi, vd,2006). Çocukların çoğu bu etkenle erken dönemde karşılaşmaktadır. ABD'de herhangi bir yaş grubunda enfeksiyon beyaz ırktan olmayanlarda daha yaygındır. Beyazlarda %27, Afrikalı Amerikalılarda %51 ve Hispaniklerde ise %58 oranında bulunmuştur (Everhard, vd, 2000). Barınma sorunları, evdeki yoğun kalabalık koşulları, kardeş sayısı, aynı yatağın

paylaşılması, sıcak veya akan suyun olmaması gibi faktörler daha yüksek enfeksiyon oranlarıyla ilişkilidir.

Yapılan ikiz çalışmalarında *H. pylori* enfeksiyonu genetik duyarlılığı desteklemekte olup; farklı evlerde büyüyen monozigot ikizler, farklı evlerde büyüyen dizigot ikizlere göre daha fazla enfeksiyon uyumuna sahip bulunmuştur (Malaty, vd,1998). *H. pylori*'nin geçiş şekli kesin belli değildir, birden fazla mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. İnsanlar *H. pilori*'nin ana rezervuarı görünmektedir. Enfeksiyonun mide-oral, fekal-oral ve hatta oral-oral yollarla kişiden kişiye bulaşması söz konusudur. Bakteri aerosol haline gelmiş kusmuktan ve ishalleri dışkıdan da bulaşabilmektedir. Tükürük ve dışkıyla karşılaştırıldığında kusmukta organizma miktarı 100 kat daha fazla bulunmuştur (Parsonnet, vd, 1999).

Enfeksiyonun yaygın olduğu ülkelerde, arıtılmamış su içen, pişmemiş sebze yiyen veya nehirlerde ve akarsularda yüzen çocukların bakterileri barındırma olasılığı daha yüksektir.

Enfekte mide salgıları bakteriyel bulaşmanın kaynağı olabilir. İyatrojenik enfeksiyon yetersiz dezenfekte edilmiş gastrik cihazların, endoskopların ve endoskopi aksesuarlarının kullanımı sırasında meydana gelmektedir. El yıkama, standart ekipman dezenfeksiyonu, bireysel endoskop ağız araçlarının kullanılması gibi alınan çeşitli önlemler bu tür iyatrojenik bulaşmayı azaltabilecektir.

H. pylori'nin ana rezervuarı insanlardır ancak, evcil kediler, primatlar ve koyunlar da bu organizmaları barındırabilirler (Brown, vd,2000). Bu hayvanların *H. pylori*'yi insandan almış olma ihtimalleri ile mümkün olabilmektedir.

***H. pylori* ile İlişkili Ekstragastrointestinal Hastalıklar**

Kronik inflamasyon, günümüzde giderek artan şekilde birçok hastalığın nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. Kronik inflamasyona

neden olabilen etkenler arasında en sık bakterileri görmekteyiz. Özellikle az gelişmiş ülkelerde yaşayan bireyler arasında çok sık görülen *H. pylori* başta kronik inflamasyon yanıtı meydana getirmesi dahil olmak üzere pek çok mekanizma ile gastrointestinal sistem hastalığı haricinde çeşitli hastalıklara da neden olmaktadır.

***H. pylori* ve Demir Eksikliği**

H. pylori pozitif kronik aktif hemorajik gastrit olan hastada enfeksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra ek demir tedavisi verilmeden hematolojik değerlerin düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır (Blecker, vd, 1999).

***H. pylori* ve Vitamin B12 Eksikliği**

Kronik vitamin B12 eksikliği ile oluşan pernisiyöz anemi ilk bildirilen *H. pylori* ilişkili mide dışı hastalıktır (Fong, vd, 1991). Vitamin B12 eksikliği gastrik parietal hücrelere ve intrinsek faktöre karşı yönelen antikolar, aklorhidri, pepsinojen I ve gastrin seviyesinde azalma sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler otoimmün veya tip A kronik gastrit olarak tanımlanır. İntrinsek faktör eksikliği alınan gıdalardaki vitamin B12 emilim ve transportunu azaltmaktadır.

Ateroskleroz

Ateroskleroz iskemik bir hastalıktır. Arter duvarındaki kronik inflamasyon sonucu oluşur. *H. pylori* enfeksiyonu ateroskleroz potansiyeli taşır, lipid profilini etkiler. *H. pylori* bulunan olgularda total kolesterol ile LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü gözlemlenmiştir. Eradikasyon verilen hastalarda bu bozuklukların düzeldiği saptanmıştır (Sung, vd,2005).

Allerjik Astım

H. pylori' nin karşı koruyucu etkisi vardır. Th17/Treg hücreler ile Th1/Th2 hücreler arasındaki dengeyi düzenleyerek,

HSP70 ve dendritik hücre düzeyini düşürerek, TLR uyarısı yaparak ve gastroözefagal reflüyü önleyerek bu etkisini göstermektedir. *H. pylori* ekstreleri astım tedavisi ve önlenmesinde kullanılmaktadır.

Alzheimer Hastalığı

Bu grup hastalarda *H. pylori* yüksek oranda görülmüş olup eradikasyon ile septomlarda iyileşme gözlenmiştir (Goni, vd, 2016). Kontrol gruplarına göre Alzheimer hastalığı tanısı alan kişilerde serum ve beyin omurilik sıvısında daha yüksek oranlarda anti-*H. pylori* antikorları saptanmıştır.

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus tanısı alan hastalarda HbA1c değerlerinin *H. pylori* saptanan hasta grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Chen, vd,2019).

Tanı

Tanıda invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Biyopsi gerektirmeyen noninvaziv yöntemler arasında; serolojik testler, üreaz aktivitesi ile oluşan işaretlenmiş CO₂'i saptayan nefes testi ve dışkıda antijen arayan testler sayılabilir. Histopatolojik incelemeler, kültür, hızlı üreaz testi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve mide biyopsi örneklerinin alınmasında tanı amacıyla kullanılmaktadır. Noninvaziv testler maliyet etkinliği, örnek toplama kolaylığı ve hızlı sonuçlar gibi ek avantajlar sağlamaktadır. Ancak invaziv testlere kıyasla düşük özgüllükleri nedeniyle göreceli olarak daha düşük güvenilirliğe sahiptir. *H. pylori*'nin izolasyonu, antibiyotik duyarlılık testi, aşı üretmek için virulans faktörünün araştırılması ve birçok araştırma için gereklidir. Mide mukozası, mide suyu, tükürük, diş plakları ve çevresel örneklerde *H. pylori* DNA'sını tespit etmek için PCR yöntemi önemli bir tanı yöntemidir. Genetik paylaşımına bağlı olarak *H. pylori* dışı Helikobakterlerin saptanması özel koşullar gerektirmez. *H. pylori*'ye spesifik

primerlerin tasarlanması ve en az birden fazla korunmuş genin hedeflenmesine yönelik gerçekleştirilen PCR bazlı moleküler tanı yöntemleri altın standart olarak kabul edilebilmektedir (Patel, vd,2014).

Tedavi

Standart Tedavi Seçenekleri

H. pylori için ilk aşamada önerilen tedavi standart üçlü tedavidir. Standart üçlü tedavi bir proton pompa inhibitörü veya ranitidin bizmut sitratla kombine edilmiş şekilde klaritromisin ve amoksisilin veya metranidazolden oluşmaktadır (Malfertheiner, vd, 2012). Ancak son yıllarda klaritromisin ve metronidazole gelişmekte olan direnç, birincil tedavinin başarısız olduğu durumlar ve özel hasta gruplarında tercih edilmek üzere bizmut dörtlü tedavisi, ardışık tedavi, bizmut içermeyen dörtlü tedavi, hibrid tedavi ve levofloksasin bazlı tedaviler de kullanılabilmektedir. Bizmut dörtlü tedavisi; bizmut, bir proton pompa inhibitörü, metronidazol ve tetrasiklinin 14 gün süreyle kullanımından oluşmaktadır. Özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde birincil tedavi, aynı zamanda klasik üçlü tedavinin başarısız olduğu durumlarda da tercih edilen tedavi seçeneği şeklindedir. Ardışık tedavi standart üçlü tedavinin ilk 5 gün amoksisilin ve proton pompa inhibitörü; sonraki 5 günse proton pompa inhibitörü, klaritromisin metronidazolün birlikte verilmesiyle düzenlenmektedir. Buradaki amaç amoksisilinin bakteri duvarını hasar vererek antibiyotik direnç mekanizmasının gelişiminin önlenmesidir. Yakın zamandaki bir meta-analiz çalışmasına göre, standart üçlü tedavinin eradikasyon oranı %75 iken ardışık tedavi ile bu oran %84'e yükselmektedir (Mestre, vd,2022).

Fitoterapötik Ajanlar

Geleneksel Çin Tıbbının etkinlik ve güvenilirlik açısından uygun, %72 eradikasyon sağlayabildiği ancak yalnızca standart tedaviye destek olarak kullanıma uygun olduğu görülmüştür (Li, vd,2021). Sarımsak özü, yeşil çay kateşinler, kızcılık suyu ve propolis de popüler olarak kullanılmaktadır. Ayrıca üzüm ve şarapta bulunan resveratrol üreaz enzimi aktivitesini inhibe ederek bakteriyel ATPazları hedefleyerek konağı düşük pH'tan korumaktadır. Kurkumin zencefil ve zerdeçalda bulunmakta olup; bakteri için önemli metabolitlerin sentezi için gerekli olan shikimat dehidrojenazın de bir inhibitörüdür.

Probiyotikler

Probiyotiklerin *H. pylori* üzerindeki antagonistik etkisi, antibakteriyel madde salgılama, yarışmalı inhibisyon, mukoza bariyerlerinin güçlendirilmesi ve bağışıklığın düzenlenmesi gibi birçok direkt ve indirekt mekanizmayla ilişkilendirilmiştir (Mestre, vd,2022).

Antisekretuvar Ajanlar

Antisekretuvar ajanlar tarafından pH'nın yükseltilmesi antimikrobiyal ajanların bakterisidal etkilerini sağlayabilmesi açısından önemlidir. Yüksek pH seviyeleri bölünmekte olan *H. pylori* popülasyonunu artırarak amoksisilin ve klaritromisin gibi antibiyotiklere duyarlılığını artırmaktadır. Proton pompa inhibitörleri mide parietal hücrelerinin kanaliküler membranlarında ATPaz pompasının fonksiyonunu bozar. Gastrik pH'nın yükseltilmesinde H₂-reseptör antagonistlerine göre daha etkili bulunan antisekretuvar ajanlar mevcuttur. Proton pompa inhibitörlerinin ayrıca *H. pylori* üzerinde direkt olarak antimikrobiyal etkisi de bulunmaktadır (Li, vd,2021).

Kaynakça

Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection, its laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. Clin Microbiol Rev. 2022;35(3):e0025821. doi: 10.1128/cmr.00258-21

Ahmed S, Belayneh YM. Helicobacter pylori And Duodenal Ulcer: Systematic Review Of Controversies In Causation. Clin Exp Gastroenterol. 2019; 12:441-7. doi: 10.2147/CEG.S228203.

Amieva MR, El-omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2008;134(1):306-23. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.009.

Baj j, Forma A, sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. Helicobacter pylori virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. Cells. 2020;10(1):27. doi: 10.3390/cells10010027

Bayona R, Alonso M. Microbiological conditions for culturing Helicobacter Pylori. Revista colombiana de Gastroenterología. 2013;28(2):94-9

Burkitt MD, Duckworth CA, williams jM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. Dis Model Mech. 2017;10(2):89-104. doi: 10.1242/dmm.027649.

Burucoa C, Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017;22 suppl 1. doi: 10.1111/hel.12403.

Boyanova I. role of Helicobacter pylori virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. Future microbiol. 2011;6(8):843-6. doi: 10.2217/fmb.1

Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97

Chen j, Xing Y, Zhao l, ma H. the association between *Helicobacter pylori* infection and Glycated Hemoglobin a in Diabetes: a meta-analysis. *j Diabetes res.* 2019;2019:3705264. doi: 10.1155/2019/3705264

Farinati F, Cardin R, Russo vM, Busatto G, Franco M, Rugge M. *Helicobacter pylori* CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer? *Helicobacter.* 2003;8(3):227-34. doi: 10.1046/j.1523-5378.2003.00149.x.

Fong tl, Dooley CP, Dehesa m, Cohen H, Carmel r, Fitzgibbons Pl, et al. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology.* 1991;100(2):328-32. doi: 10.1016/0016-5085(91)90199-u

Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World j Gastroenterol.* 2014;20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.

Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol.* 2017;74(7):863-9. doi: 10.1007/s00284-017-1256-4.

Goni e, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter.* 2016;21 suppl 1:45-8. doi: 10.1111/hel.12340

Jones KR, Whitmire JM, Merrell DS. A Tale of Two Toxins: *Helicobacter Pylori* CagA and VacA Modulate Host Pathways that Impact Disease. *Front Microbiol.* 2010;1:115. doi: 10.3389/fmicb.2010.00

Kang GH, Lee Hj, Hwang Ks, Lee s, Kim jH, Kim js. Aberrant CpG island hypermethylation of chronic gastritis, in relation to aging,

gender, intestinal metaplasia, and chronic inflammation. *Am j Pathol.* 2003;163(4):1551-6. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63511-0.

Katayama Y, Takahashi M, Kuwayama H. *Helicobacter pylori* causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;388(3):496-500. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.003

Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J.* 2016;39(1):14-23. doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002.

Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis.* 2006;38(6-7):407-17. doi: 10.1080/00365540600585131

Kusters jG, van vliet AH, Kuipers Ej. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90. doi: 10.1128

Li Rj, Dai YY, Qin C, Huang GR, Qin YC, Huang YY, et al. Application of traditional Chinese medicine in treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World j Clin Cases.* 2021;9(35):10781-91. doi: 10.12998/wjcc.v9.i35.10781.

Marshall Bj, Warren jR. unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *lancet.* 1984;1(8390):1311-5. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6.

Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Epidemiol.* 1998;148(8):793-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009700.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton j, Axon AT, Bazzoli F, et al.; European *Helicobacter* Study Group. Management

of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht Iv/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084

Mert P, Dolapçioğlu MC. Helikobakter pilori enfeksiyonunun tedavisi. Dolapçioğlu MC, editör. Helikobakter Pilori Enfeksiyonuna Genel Bakış. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.36-41.

Mestre A, Sathiya narayanan R, Rivas D, john j, Abdulqader MA, Khanna T, et al. Role of Probiotics in the Management of *Helicobacter pylori*. Cureus. 2022;14(6):e26463. doi: 10.7759/cureus.26463.

Moran AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:39-50. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.22164004.x

Ochoa S, Collado I. Enterohepatic *Helicobacter* species - clinical importance, host range, and zoonotic potential. Crit Rev Microbiol. 2021;47(6):728-61. doi: 10.1080/1040841X.2021.1924117.

Parsonnet j, Friedman GD, vandersteen DP, Chang Y, vogelman jH, orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl j Med. 1991;325(16):1127-31. doi: 10.1056/NEjM199110173251603.

Patel SK, Pratap CB, jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? World j Gastroenterol. 2014; 20(36):12847-59. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12847.

Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. JAMA. 1999;282(23):2240-5. doi: 10.1001/jama.282.23.2240.

Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(3):228-37. doi: 10.3201/eid0603.000302.

Sharndama HC, Mba iE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz j Microbiol.* 2022;53(1):33- 50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0

Scott DR, Marcus EA, Weeks DL, Sachs G. Mechanisms of acid resistance due to the urease system of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2002; 123(1):187-95. doi: 10.1053/gast.2002.34218.

Salama NR. Cell morphology as a virulence determinant: lessons from *Helicobacter pylori*. *Curr opin Microbiol.* 2020;54:11-17. doi: 10.1016/j.mib.2019.12.002.

Stabile BE, Smith BR, Weeks DL. *Helicobacter pylori* infection and surgical disease---part 1. *Curr Probl Surg.* 2005;42(11):756-89. doi: 10.1067/j.cpsurg.2005.08.006.

Šterbenc A, jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World j Gastroenterol.* 2019;25(33):4870-84. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4870.

Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1175-86. doi: 10.1056/NEJMra020542.

Sung kC, rhee ej, ryu sH, Beck sH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in korean adults. *Int j Cardiol.* 2005;102(3):411-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.040

Troll w, wiesner R. The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25:509-28. doi: 10.1146/annurev.pa.25.040185.002453

Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(9):613-29. doi: 10.1038/s41575-021-00449-x.

Wei H. Activation of oncogenes and/or inactivation of anti-oncogenes by reactive oxygen species. Med Hypotheses. 1992;39(3):267-70. doi: 10.1016/0306-9877(92)90120-2.

. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries. j Clin Gastroenterol. 2011;45(5):383-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6

Yuan C, Adeloje D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, et al; Global Health Epidemiology Research Group. The global prevalence of and factor associated with Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and metaanalysis. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(3):185-94. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00400-4.

Zhang J, Zhang C, Zhang Q, Yu L, Chen W, Xue Y, et al. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota. BMC Microbiol. 2023;23(1):171. doi: 10.1186/s12866-023-02895-w.

Zhou C, Bisseling TM, van der Post RS, Boleij A. The influence of Helicobacter pylori, proton pump inhibitor, and obesity on the gastric microbiome in relation to gastric cancer development. Comput Struct Biotechnol J. 2023; 23:186-98. doi: 10.1016/j.csbj.2023.11.053.

Quaglia NC, Dambrosio A. Helicobacter pylori: A foodborne pathogen? World j Gastroenterol. 2018;24(31):3472-87. doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3472.

Qin Z, lin WT, Zhu S, Franco AT, liu j. imaging the motility and chemotaxis machineries in *Helicobacter pylori* by cryo-electron tomography. *j Bacteriol.* 2017;199(3):e00695-16. doi: 10.1128/jB.00695-16.

BÖLÜM 3

TOKSOPLAZMOZ

ZEYNEP GÜLDEN SÖNMEZ TAMER¹

Giriş

Toxoplasma gondii (*T.gondii*), insanlar ve diğer memeli hayvanları enfekte eden zoonotik bir protozoondur.

Zorunlu hücre içi parazit olan *T.gondii* tür adını doğada kemirgen bir hayvandan (*Ctenodactylus gundi*) alırken, cins adını ise morfolojisi nedeniyle Latince yay anlamına gelen “toxō” dan almıştır (Dubey 2008; Ajioka & Morrisette, 2009).

Epidemiyolojisi

İnsanlarda Toxoplasma'ya karşı oluşan antikorların seropozitiflik insidansı yaşla birlikte artış göstermekte ancak cinsiyetler arasında farklılık bulunmamaktadır.

Almanya'da Fiedler ve arkadaşları tarafından 1999 yıllarında yürütülen çalışmada, 4.854 kadında %59,0 *T.gondii* seropozitifliği saptanmıştır. İsviçre'de doğurganlık çağındaki 1.000 kadında

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, zgulden.tamer@idu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-4342-2652

yapılan çalışmada ise anti *T.gondii* antikorları % 8,2 olarak düşük oranda tespit edilmiştir (Calderaro vd., 2008). Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında genel olarak, Avrupa ülkelerinde ortalama *T.gondii* seroprevalans oranı % 29,7 olarak bildirilmektedir (Molan & Nosaka, 2019).

ABD ve Kanada'da 2001 ile 2018 yılları arasında gerçekleşen dört çalışmaya toplam 46.795 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaların üçü, ABD'de yapılmış olup, bunlardan ikisi Jones ve arkadaşları tarafından 12 yaş üzeri 27.145 kişi incelenmiş ve % 22,5 oranında *T.gondii* pozitif seroprevalansı bildirilmiştir (Jones, 2001). Buna karşılık olarak 2018 yılında benzer bir çalışma yapılmış, bu çalışmada 13.509 yetişkin incelenerek *T.gondii* seroprevalans oranı % 10.4 olarak belirlenerek, son 10 yılda seroprevalans oranlarında bir düşüş olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2019). Genel olarak ABD ve Kanada bölgesinde ortalama *T.gondii* seroprevalans oranı % 17,5 olarak rapor edilmiştir (Molan & Nosaka, 2019).

Güney Amerika'da yapılan farklı çalışmalarda toplam 68.764 doğurganlık çağındaki kadınlardan alınan örneklerde *T.gondii* seroprevalansı % 74,7 en yüksek Brezilya'da bildirilmiştir (Porto vd., 2008). Hamile kadınlar ve doğurganlık çağındaki kadınlar dışındaki bireylerde Kosta Rika'da 400 kişide yapılan bir çalışmada %58,0'nında *T.gondii* seropozitifliği saptanmıştır (Zapata vd., 2005). Güney Amerika ülkelerinde yaklaşık %31,2 oran ile *T.gondii* seroprevalansı bildirilmiştir (Molan & Nosaka, 2019).

Asya ülkelerinde toplam 204.710 hamile kadın ve doğurganlık çağındaki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada Lübnan'da 2.456 hamile kadında %82,6 ile en yüksek *T.gondii* seroprevalansı rapor edilmiştir (Nahouli vd., 2017). En düşük seroprevalans oranı ise, Kore'de 5.175 hamile kadından oluşan grupta % 0,8 olarak bildirilmiştir (Song vd., 2005). Çin'de yapılan büyük bir çalışmada 103.383 yetişkinde % 8.2 oranında *T.gondii* IgG antikorları bulunmuştur (Dong vd., 2018). Genel olarak bakıldığında, Asya

lkelerinde düşük *T.gondii* seroprevalans oranları bildirilmiştir (Molan & Nosaka, 2019).

Okyanusya’da beş farklı çalışmada toplam 14.357 hamile kadınlardan alınan örnekler kullanılmıştır. Yeni Zelanda’da gerçekleşen 566 kişilik bir kohortta % 60,0 ile en yüksek *T.gondii* seroprevalans oranı bildirilmiştir (Molan & Nosaka, 2019). Buna karşılık olarak Avustralya’da incelenen 308 kişide *T.gondii* seroprevalans oranı % 23,0 olarak en düşük oranda bildirilmiştir (Karunaĵeeva vd., 2001). Bu ülkelerde ortalama *T.gondii* seroprevalans oranı %38,5 olarak bildirilmiştir (Molan & Nosaka, 2019).

Afrika lkelerinde yapılan 17 farklı çalışmaya toplam 14.309 denek dahil edilmiş, bu çalışmanın dördü, genel yetişkin popülasyonunda yapılmıştır. Bu alışmalar göz önüne alındıĵında, Afrika lkeleri % 61,4 ile dünya çapında en yüksek *T.gondii* seroprevalans oranı bildirmiştir (Molan & Nosaka, 2019) .

Hayat Döngüsü

Takizoit, hilal şeklinde dir. Nicolle ile Manceaux’un 1909 yılında yaptıkları araştırmalarla gundi adlı kemirgenden kaynaklanan tür adını almıştır. Bu evre aynı zamanda trofozoit, oĵalan form, ve endozoit olarak da adlandırılmıştır (Frenkel, 1973). Takizoit, vücutta neredeyse her hücreyi enfekte edebilen bir formdur. Takizoit formun endodiyogeni adı verilen özel bir süreçle blndĵ gösterilmiştir (Goldman vd, 1958). İlk olarak takizotin yapısı 1954 yılında incelenmiştir (Gustafson vd,1954). Sheffield ve Melton ise 1968 yılında endodiyogeniyi ayrıntılı olarak tanımlamışlardır (Sheffield vd, 1968).

“Bradizoit” terimi Yunanca’da yavaş anlamına gelen brady’den gelmektedir. Frenkel tarafından 1973 yılında bradizoit terimi, dokularda kistleşmiş evreyi tanımlamak için önerilmiştir (Frenkel vd., 1969). Bradizoitler aynı zamanda kistozoit olarak da adlandırılır.

Levaditi ve arkadaşları, *T. gondii*'nin aylarca dokularda “kist” formunda kalabileceğini bildiren ilk araştırmacılar olmuştur (Levaditi vd, 1928).

Frenkel ve Friedlander, kistleri sitolojik olarak alt uçta yer alan bir çekirdek ve argirofilik bir kist duvarı ile çevrelenmiş, PAS (periyodik asit-Schiff) pozitif granüller içeren organizmalar olarak tanımlanmıştır (Frenkel & Friedlander, 1951).

Kronik enfekte hayvanların dokularından canlı *T. gondii* izole etmek için pepsin kullanılmış, 1970 yılında kedilerin dışkıсында *T. gondii* ookistleri keşfedilmiştir. Doku kistleri olan bradizoitlerin gelişimi ilk kez kapsamlı olarak araştırıldıktan sonra, bu kistlerin morfolojileri tanımlanmıştır (Dubey & Frenkel, 1976).

Farelerde takizoitlerle inokülasyondan sadece üç gün sonra doku kistlerinin oluşabileceği gözlemlenirken; kediler, doku kisti (bradizoit) tükettikten sonra kısa bir dönemde (3-10 gün) ookist etrafa saçmışlardır. Oysa takizoti ya da ookist tükettiklerinde bu dönem 18 günden daha uzun olmuştur (Dubey & Frenkel, 1976).

Kedilerin bağırsaklarında eşeysiz ve eşeyli evreler ilk olarak 1970 yılında bildirilmiştir (Frenkel,1970). *T. gondii*'nin kedi enterositlerinde gerçekleşen eşeysiz ve eşeyli gelişimi tanımlanarak sınıflandırılmıştır (Frenkel & Dubey, 1972).

T.gondii yaşam döngüsüne bakıldığında, takizoit formu hızla çoğalıp vücuttaki her hücreyi enfekte eder, akut enfeksiyona neden olur. Bradizoit formu ise, yavaş çoğalır doku kistleri özellikle kas ve beyin dokusunda bulunur. Kronik enfeksiyonlara neden olur (Dubey, 2009) .

T.gondii'nin evrimine bakıldığında; kedi, enfekte olmuş bir hayvanı yediğinde doku kistlerini alır. Parazit, kedi bağırsağında eşeysiz ve eşeyli çoğalma geçirir, eşeyli çoğalma sonunda ookistler oluşur ve dışkıyla çevreye atılır (Molan & Nosaka, 2019).

Dışkıdaki ookistler bir-beş gün içinde enfektif hale gelir. Bu form toprak, su ve yiyecekleri kontamine eder. İnsanlar, kuşlar, kemirgenler ve çiftlik hayvanları gibi ara konaklar sporule ookistleri veya doku kistlerini alarak enfekte olurlar. Bu kistler vücutta takizoit formuna dönüşür, hızla çoğalır ve yayılır. Daha sonra bradizoit formuna dönüşerek, kas, beyin gibi organlarda doku kistlerini oluşturur. Eğer ara konak gebe bir birey ise, konjenital yol ile fetüse ulaşır ve düşüklere neden olabilir.

Bulaşma Yolları

Konjenital Yolla Bulaşma

T.gondii ilk kez New York'taki bir hastanede sezaryen ile doğan bir kız bebekte tanımlanmıştır (Wolf & Paige, 1938). Bebek, doğumdan 3 gün sonra konvülsif nöbetler geçirmeye başlamış ve bir aylıkken hayatını kaybetmiştir. Otopsi sonucunda beyin, omurilik ve sağ göz incelemeye alınmış, ensefalomiyelit ve retinit lezyonlarında serbest ve hücre içi *T. gondii* etken olarak bulunmuştur (Ab. Wolf & CouwE, 1939).

Beyin korteksi ve omurilikten alınan örnekler salin içinde homojenize edilerek tavşan ve farelerin beyinlerine doğrudan enjekte edilmiş, hayvanlarda ensefalit gelişmiş ve sinirsel lezyonlarında *T. gondii* gösterilmiştir. Bu hayvanlardan elde edilen *T.gondii* diğer farelere başarıyla aktarılmıştır (Dubey, 2009). Daha sonra, konjenital bulaşmanın birçok hayvan türünde, özellikle koyunlarda ve kemirgenlerde gerçekleşebildiği görülmüştür (Hartley & Marshall, 1957).

İnsanda ise, enfekte bir annenin, paraziti plasenta yoluyla fetüsüne aktarması yoluyla meydana gelir. Bu durum doğuştan toksoplazmoza neden olmaktadır.

Oral Yolla Bulaşma

Weinman ve Chaldler, bulaşmanın az pişmiş et tüketimiyle gerçekleşebileceğini öne sürmüş ve Jacob ve arkadaşları, bu fikri destekleyen kanıtlar sunarak, doku kistlerinden elde edilen *T.gondii*'nin proteolitik enzimlere karşı direncini göstermişlerdir (Weinman & Chandler, 1954). Yapılan araştırmalar, kist duvarının enzimler tarafından hemen çözüldüğünü ancak serbest kalan bradizoitlerin konağı enfekte edecek kadar uzun süre hayatta kaldığını kanıtlamıştır (Jacobs 1960). Bu bulaşma hipotezi Paris'te bir sanatoryumda çocuklarla yapılan bir deneyle araştırılmıştır. Yaklaşık olarak yıllık %10 olan antikor seropozitifliği günlük diyetle az pişmiş dana veya at eti eklenmesiyle %50'ye, az pişmiş kuzu pirzola eklenmesiyle ise %90'ları aşmıştır. Çünkü *T.gondii* prevalansı koyunlarda, at veya sığırlara göre oranı yüksek oranda görülmektedir (Desmonts vd, 1965)

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde çiğ ya da az pişmiş etin sıkça tüketildiği bazı bölgelerde bu bulaşma yolunun insanlar arasında yaygın olduğu gösterilmiştir. Paris'te yapılan bir taramada, incelenen yetişkinlerin %80'ininden fazlasında *T.gondii*'ye karşı antikor bulunduğu tespit edilmiştir. Az pişmiş hamburger yiyen bir grup tıp öğrencisinde de, toksoplazmozis olguları tanımlanmıştır (Kean, 1969.)

Konjenital bulaşma ve etle bulaşma *T.gondii*'nin bulaşmasının bazı yollarını açıklasa da, vejetaryenlerde ve otçul hayvanlarda görülen yaygın enfeksiyonları açıklamada yetersiz kalmıştır. Hindistan'ın Bombay kentinde yapılan bir çalışmada, katı vejetaryen bireylerde *T.gondii* yaygınlığının, et yiyen bireyler ile benzerlik bulunduğu gösterilmiştir (Rawal, 1959).

T.gondii'nin kedi dışkısıyla bulaşması, ilk olarak 1965 yılında keşfedilmiştir (Hutchison vd., 1968). Bill Hutchison, daha önce hiç protozoolar üzerinde çalışmamış, ön deneyinde ise, *Toxocara cati*

adlı nematodla enfekte bir kediye *T. gondii*'li doku kistleri yedirmiş ve nematod yumurtaları içeren dışkıları toplamıştır. Bu dışkıları %33 çinko sülfat çözeltisinde yüzdürmüş ve açık bir beher içinde musluk suyunda 12 ay boyunca beklettikten sonra *T.cati* yumurtaları, farelerde toksoplazmosiz oluşturmuştur (Hutchison vd., 1968). Ancak *T.gondii* bulaşıcılığının *T.cati* yumurtaları ile ilişkili olmadığı anlaşıldığında “nematod yumurta teorisi” terkedildi (Frenkel vd., 1969).

Kedinin ince bağırsağında parazitin eşeyli seksüel evresinin keşfi ile *T.gondii*'nin yaşam döngüsü tam olarak aydınlatılmıştır (Frenkel & Dubey, 1972). Daha sonra şizogeni ve gametogoni süreçleri, ookistleri kedi dışkısında tespit edilmiştir (Dubey, 1970).

Klinik

T. gondii'nin neden olduğu toksoplazmoz bulaşıcı bir hastalık olmasına rağmen enfekte olan çoğu insanda asemptomatik olarak seyretmektedir. Ancak bağışıklığı baskılanan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Semptomlar latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile meydana gelmektedir. Serebral toksoplazmoz AIDS hastalarında sık görülmektedir. Ayrıca akciğer, göz, lenfoid organlar ve merkezi sinir sistemi etkilenmektedir. Konjenital enfeksiyon gebeliğinde enfekte olan annelerden doğan bebeklerde görülür. Enfeksiyon ilk trimestirde olursa spontan abortus, ciddi sekellere neden olur. Daha sonraki dönemde ise mikrosefali, anemi, görme kaybı, ensefalit, epilepsi ve hidrosefali görülmektedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda bu hastalığın, konakçının davranışları üzerinde etki gösterebileceği; şizofreni, intihar girişimi, kişiliğin çeşitli yönlerinde değişiklikler ve zayıf nörobilişsel performansda değişikliklere yol açabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (Beste vd., 2014).

İnsanlar ve fareler üzerinde yapılan çalışmalar *T.gondii*'nin kist oluşturduğu dönemde özellikle sinir ve kas dokularında kaldığını,

reaksiyon süresinin uzamasının motor performansta bozulmayla birlikte kişilik değişikliklerine neden olduğunu göstermektedir (Havlíček vd., 2001). Reaksiyon sürelerinde değişiklikler, motor performans bozuklukları ve kişilik profillerindeki farklılıklar, enfekte bireylerde trafik kazaları gibi çeşitli olayların riskini artırabilmektedir. Yapılan bir çalışmada *T. gondii* ile trafik kazaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu, enfekte bireylerin psikomotor performansda *T.gondii* negatif bireylere göre daha düşük puanlar aldığı gösterilmiştir. Bu da *T.gondii*'nin enfekte bireylerin psikomotor reflekslerini etkileyerek, trafik kazalarının da aralarında bulunduğu çeşitli olaylara neden olabileceği anlamına gelmektedir (Gohardehi vd., 2018).

Latent toksoplazmosun yalnızca farelerde davranış bozukluğuna yol açmayıp, muhtemelen insanlarda da benzer etkilere neden olduğuna dair veriler ortaya çıkmıştır (Torrey & Yolken, 2003). Ayrıca *T.gondii* enfeksiyonun şizofren hastalarında daha yaygın olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmuştur. Yapılan bir meta-analizde şizofren hastalarında *T.gondii*'ye karşı antikor prevalansının yüksek olduğu görülürken, enfeksiyöz etkenin özellikle şizofreni gibi psikiyatrik alanlarda görülen nöropatolojik bozuklukların ortaya çıkışıyla ilişkili olduğu da tespit edilmiştir (Torrey vd., 2007). Bir başka çalışma psikiyatrik olgularda *T.gondii* seropozitif olma olasılığının, sağlıklı bireylere göre 2.7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Bir başka araştırmada ise, iki farklı *T.gondii* suşuyla enfekte edilen kemirgenlerle yapılan bir çalışmada, kedilere özgü kokuya karşı farklı derecelerde ilgi gösterdikleri saptanmıştır. Ortaya çıkan davranış değişikliklerinin parazit suşuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (Kannan vd., 2010).

Son dönemde fark edilen diğer önemli bir konu ise, *T.gondii*'nin bağırsak mikrobiyotasına yarattığı farklılığın şizofrenideki rolüdür (Dinan vd., 2014). Şizofreni hastaları ile *T.gondii* seropozitifliği arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı hipotezler ileri sürülmüştür.

Birisi *T.gondii*'nin vücutta dopamin üretimini artırabileceği, ikincisi ise şizofreni hastalarında *T.gondii* enfeksiyonuna verilen bağışıklık yanıtının zararlı etkiler doğurabileceği yönündedir (Prandovszky vd., 2011; Carter, 2009). Ancak dopamin düzeylerinde bozukluklar ve bağışıklık sistemi ile ilgili yanıtlar yalnızca şizofreniye özgü değildir. Bu tür bozukluklar bipolar bozukluklar da dahil olmak üzere, diğer birçok psikiyatrik rahatsızlıklarda da görülmektedir (Oliveira vd., 2014; Mesman vd., 2015). Bazı genetik işlevsel belirteçlerin, enfeksiyonlara karşı bağışıklık sisteminin tepkisini azalttığı, bu nedenle *T.gondii* enfeksiyonu yalnızca şizofreni ile değil, diğer psikiyatrik hastalıklarla da ilişkili olabileceğini savunan görüşler belirtilmiştir (Debnath vd., 2013). *T.gondii* enfeksiyonunun bipolar bozukluk ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi diğer psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisi de rapor edilmiştir (Miman vd., 2010).

T.gondii insanlarda yaygın görülen parazitlerden birisidir. Bu parazit, yaşam döngüsünde insan ara konaktır. Bulaş yolları kontamine yiyecek, içecekler, az pişmiş etler ve konjenital enfeksiyonlardır. Hamilelik sırasında bu parazit ile enfekte olunması, doğum sonrası mental retardasyon, zihinsel bozukluklar, işitme kaybı ve görme bozuklukları gibi çeşitli sorunlara yol açmaktadır (Carellos vd., 2014). Ayrıca çalışmalar, latent enfeksiyonların, genellikle *T.gondii*'nin iskelet kası ve beyin dokusundaki doku kistleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durumun da çeşitli psikiyatrik komplikasyonlara yol açabileceği düşünülmektedir (Soleymani vd., 2018). İntihar, insan sağlığı için başlıca tehditlerden biri olup, her yıl dünya genelinde 800.000'den fazla ölüme yol açmaktadır. Bu oran tüm ölümlerin %1.5'ini oluşturmaktadır (Klonsky vd., 2016). İntihar riskini artıran faktörlerin arasında; zihinsel bozukluklar, madde kullanımı, ruhsal durumlar, kültürel faktörler, ailevi ve sosyal koşullar ile genetik koşullar gibi etkenler bulunmaktadır (Hawton vd., 2012).

Bu enfeksiyonun, zeka puanının (IQ) düşmesine, kişilik değişikliklerine ve psikomotor performans bozulmasına yol açabileceği, hatta son klinik verilere göre, bu enfeksiyona karşı oluşan antikorların intiharın fizyopatolojisinde rol oynayabileceği görülmüştür (Flegr vd., 2003; Flegr vd., 1996). Yapılan çalışmalar, bu antikorlar ile birlikte gözlemlenen sitokin düzeylerinde artışın, depresyon ve intihar ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Arling vd., 2009).

Tanı

Sabin-Feldman Boya Testi

T.gondii'nin tanısı için Sabin-Feldman Boya testinden yararlanılmaktadır. Bu test 1948 yılında Albert Sabin ve Harry Feldman tarafından geliştirilen ve toksoplazmoz alanında en büyük ilerlemeyi sağlayan serolojik testir (Sabin & Feldman,1948). Bu boya testi son derece hassas ve özgüdür, hatta düşük titreler bile oküler hastalığın tanısında anlamlıdır.

IgM Antikorların Tespiti

Konjenital toksoplazmoz tanısında kord kanı veya bebek serumu içinde IgM antikorların tespitinin önemi 1968 yılında ilk kez ortaya koyulmuştur (Remington vd, 1968). Çünkü IgM antikorları plasentadan geçemezken, IgG antikorları plasentadan geçmektedir. Remington bu araştırmasından sonra, kord kanında IgM antikorların tespiti için, immün floresan antikor testi (IFAT) ve enzim bağlantılı immünosorbent assay analizini (ELISA) modifiye etmiştir (Naot & Remington, 1980). IgM testleri taramalar ve aktif enfeksiyon açısından faydalıdır.

Direkt Aglütinasyon Testi

Özel bir ekipman gerektirmeyen basit direkt aglütinasyon testidir. İnsanlarda ve diğer hayvanlarda toksoplazmozun serolojik olarak tanısında yardımcı olmuştur. Test, ilk olarak 1965 yılında

geliştirilmiştir (Fulton & Turk, 1959). Daha sonra bu test geliştirilerek “modifiye aglütinasyon testi (MAT)” olarak adlandırılmıştır (Desmonts & Remington, 1980). Hayvanlarda toksoplazmoz tanısında yaygın kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir.

Moleküler Tanı Yöntemleri

1989 yılında *T.gondii* DNA’sının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak B1 geninden tek bir takizoitten tespit edildiği ilk kez bildirilmiştir. Zamanla farklı genler kullanılarak bir çok PCR testi geliştirilmiştir (Burg vd., 1989). Bu teknik klinik toksoplazmoz tanısında oldukça faydalıdır.

Tedavi

Toksoplazmoz tedavisi enfeksiyon seyrine ve konağın bağışıklığına bağlıdır. Normal kişilerde tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir. Ancak bağışıklığı baskılanan hastalarda gebelerde konjenital enfeksiyon riski nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidir. HIV pozitif kişilerde toksoplazmik ensefaliti önlemek için trimetaprim-sulfametoksazol önerilmektedir.

1942 yılında toksoplazmozisli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada sülfonamidlerin etkili olduğu bildirilmiştir (Weiss & Dubey, 2009). Daha sonra 1953 yılında, sülfonamidler ile pirimetaminin birlikte kullanımının sinerjik bir etkisi olduğu saptanmıştır. Bu kombinasyon, insanlarda toksoplazmoz tedavisinde standart hale gelmiştir (Yıldız vd., 2015).

Garin ve Eyles, 1958 yılında, spiramisin farelerde antitoksoplazmik etkiye sahip olduğunu bulduktan sonra, spiramisin, toksik olmadığından ve plasentadan geçemediğinden dolayı gebelik sırasında kadınlarda parazitin anneden fetüse geçişini azaltmak amacıyla profilaktik olarak kullanımı devreye girmiştir (Garin & Eyles, 1958; Couvreur, 1974).

Kaynakça

AASLD-IDS A HCV Guidance Panel, Chung, R. T., Ghany, M. G., Kim, A. Y., Marks, K. M., Naggie, S., Vargas, H. E., Aronsohn, A. I., Bhattacharya, D., Broder, T., Falade-Nwulia, O. O., Fontana, R. J., Gordon, S. C., Heller, T., Holmberg, S. D., Jhaveri, R., Jonas, M. M., Kiser, J. J., Linas, B. P., ... Workowski, K. A. (2018). Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 67(10), 1477-1492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>

Al Naamani, K., Al Sinani, S., & Deschênes, M. (2013). Epidemiology and Treatment of Hepatitis C Genotypes 5 and 6. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 27(1), e8-e12. <https://doi.org/10.1155/2013/624986>

Al-Sadeq, D. W., Majdalawieh, A. F., Mesleh, A. G., Abdalla, O. M., & Nasrallah, G. K. (2018). Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *Journal of Medical Microbiology*, 67(4), 466-480. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000706>

Alventosa Mateu, C., Urquijo Ponce, J. J., & Diago Madrid, M. (2018). An outbreak of acute hepatitis due to the hepatitis A virus in 2017: Are we witnessing a change in contagion risk factors? *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110, 675-676. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5633/2018>

Araujo, A. C., Astrakhantseva, I. V., Fields, H. A., & Kamili, S. (2011). Distinguishing Acute from Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Based on Antibody Reactivities to Specific HCV Structural and Nonstructural Proteins. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1), 54-57. <https://doi.org/10.1128/JCM.01064-10>

Browne, L. B., Menkir, Z., Kahi, V., Maina, G., Asnakew, S., Tubman, M., Elyas, H. Z., Nigatu, A., Dak, D., Maung, U. A., Nakao, J. H., Bilukha, O., & Shahpar, C. (t.y.). Hepatitis E Outbreak Among Refugees from South Sudan—Gambella, Ethiopia, April 2014–January 2015.

Crocker, C., Hathaway, S., Marutani, A., Hernandez, M., Cadavid, C., Rajagopalan, S., Hwang, B., & Kim, M. (2018). Outbreak of Hepatitis A Virus Infection Among Adult Patients of a Mental Hospital—Los Angeles County, 2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 39(07), 881. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.77>

Dalton, H. R., Kamar, N., Baylis, S. A., Moradpour, D., Wedemeyer, H., & Negro, F. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1256-1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>

D’Amico, G., & De Franchis, R. (2003). Upper Digestive Bleeding in Cirrhosis. Post–Therapeutic Outcome and Prognostic Indicators. *Hepatology*, 38(3), 599-612. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50385>

Feinstone, S. M. (2019a). History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(5), a031740. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031740>

Feinstone, S. M. (2019b). History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(5), a031740. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031740>

Fritz, M., Berger, B., Schemmerer, M., Endres, D., Wenzel, J. J., Stich, O., & Panning, M. (2018). Pathological Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Neuralgic Amyotrophy and Acute Hepatitis E Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(12), 1897-1901. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy128>

Gassowski, M., Michaelis, K., Wenzel, J. J., Faber, M., Figoni, J., Mouna, L., Friesema, I. H., Vennema, H., Avellon, A., Varela, C., Sundqvist, L., Lundberg Ederth, J., Plunkett, J., Balogun, K., Ngui, S. L., Midgley, S. E., Gillesberg Lassen, S., & Müller, L. (2018). Two concurrent outbreaks of hepatitis A highlight the risk of infection for non-immune travellers to Morocco, January to June 2018. *Eurosurveillance*, 23(27). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.27.1800329>

Gentile, I., Scotto, R., Coppola, C., Staiano, L., Amoroso, D. C., De Simone, T., Portunato, F., De Pascalis, S., Martini, S., Macera, M., Viceconte, G., Tosone, G., Buonomo, A. R., Borgia, G., & Coppola, N. (2019). Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: Results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity—LINA cohort). *Hepatology International*, 13(1), 66-74. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9914-6>

Gerlich, W. H. (2013). Medical Virology of Hepatitis B: How it began and where we are now. *Virology Journal*, 10(1), 239. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-239>

Gurley, E. S., Hossain, M. J., Paul, R. C., Sazzad, H. M. S., Islam, M. S., Parveen, S., Faruque, L. I., Husain, M., Ara, K., Jahan, Y., Rahman, M., & Luby, S. P. (2014). Outbreak of Hepatitis E in Urban Bangladesh Resulting in Maternal and Perinatal Mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 59(5), 658-665. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu383>

Hartl, J., Otto, B., Madden, R., Webb, G., Woolson, K., Kriston, L., Vettorazzi, E., Lohse, A., Dalton, H., & Pischke, S. (2016). Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses*, 8(8), 211. <https://doi.org/10.3390/v8080211>

Izopet, J., Lhomme, S., Chapuy-Regaud, S., Mansuy, J.-M., Kamar, N., & Abravanel, F. (2017). HEV and transfusion-recipient risk. *Transfusion Clinique et Biologique*, 24(3), 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.012>

Joshi, M. S., Bhalla, S., Kalrao, V. R., Dhongade, R. K., & Chitambar, S. D. (2014). Exploring the concurrent presence of hepatitis A virus genome in serum, stool, saliva, and urine samples of hepatitis A patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 78(4), 379-382. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.013>

Kamar, N., Izopet, J., Pavio, N., Aggarwal, R., Labrique, A., Wedemeyer, H., & Dalton, H. R. (2017). Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.86>

Lanini, S., Easterbrook, P. J., Zumla, A., & Ippolito, G. (2016). Hepatitis C: Global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(10), 833-838. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035>

Lanini, S., Pisapia, R., Capobianchi, M. R., & Ippolito, G. (2018). Global epidemiology of viral hepatitis and national needs for complete control. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(8), 625-639. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1505503>

Lemon, S. M., Ott, J. J., Van Damme, P., & Shouval, D. (2018). Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology*, 68(1), 167-184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.034>

Lemon, S. M., & Walker, C. M. (2019). Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis and the Discovery of Hepatitis E Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(8), a033449. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033449>

Lin, K.-Y., Chen, G.-J., Lee, Y.-L., Huang, Y.-C., Cheng, A., Sun, H.-Y., Chang, S.-Y., Liu, C.-E., & Hung, C.-C. (2017). Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 23(20), 3589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3589>

Markov, P. V., Van De Laar, T. J., Thomas, X. V., Aronson, S. J., Weegink, C. J., Van Den Berk, G. E., Prins, M., Pybus, O. G., & Schinkel, J. (2012). Colonial History and Contemporary Transmission Shape the Genetic Diversity of Hepatitis C Virus Genotype 2 in Amsterdam. *Journal of Virology*, 86(14), 7677-7687. <https://doi.org/10.1128/jvi.06910-11>

McFARLAND, N., Dryden, M., Ramsay, M., Tedder, R. S., & Ngui, S. L. (2011). An outbreak of hepatitis A affecting a nursery school and a primary school. *Epidemiology and Infection*, 139(3), 336-343. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001433>

Melnick, J. L. (1995a). History And Epidemiology Of Hepatitis A Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Supplement 1), S2-S8. https://doi.org/10.1093/infdis/171.Supplement_1.S2

Melnick, J. L. (1995b). History And Epidemiology Of Hepatitis A Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Supplement 1), S2-S8. https://doi.org/10.1093/infdis/171.Supplement_1.S2

Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61(1), 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>

Mikulska, M., Lanini, S., Gudiol, C., Drgona, L., Ippolito, G., Fernández-Ruiz, M., & Salzberger, B. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells

surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection*, 24, S71-S82. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.003>

Naghavi, M., Abajobir, A. A., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Aboyans, V., Adetokunboh, O., Afshin, A., Agrawal, A., Ahmadi, A., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, M. T. E., Aichour, I., Aiyar, S., Alahdab, F., Al-Aly, Z., Alam, K., ... Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1151-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)

Nair, V. P., Anang, S., Subramani, C., Madhvi, A., Bakshi, K., Srivastava, A., Shalimar, Nayak, B., Ct, R. K., & Surjit, M. (2016). Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLOS Pathogens*, 12(4), e1005521. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005521>

Nan, Y., Wu, C., Zhao, Q., Sun, Y., Zhang, Y.-J., & Zhou, E.-M. (2018). Vaccine Development against Zoonotic Hepatitis E Virus: Open Questions and Remaining Challenges. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00266>

Nimgaonkar, I., Ding, Q., Schwartz, R. E., & Ploss, A. (2018). Hepatitis E virus: Advances and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(2), 96-110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>

Ott, J. J., & Wiersma, S. T. (2013). Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *International Journal of Infectious*

Diseases, 17(11), e939-e944.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.04.012>

Pawlotsky, J.-M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., Marra, F., Puoti, M., & Wedemeyer, H. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, 69(2), 461-511.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

Seeger, C., & Mason, W. S. (2000). Hepatitis B Virus Biology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(1), 51-68.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.64.1.51-68.2000>

Sheer, T. A., & Runyon, B. A. (2005). Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Digestive Diseases*, 23(1), 39-46.
<https://doi.org/10.1159/000084724>

Shin, E.-C., & Jeong, S.-H. (2018). Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), a031708.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031708>

Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 59(1), 318-327.
<https://doi.org/10.1002/hep.26744>

Sridhar, S., Teng, J., Chiu, T.-H., Lau, S., & Woo, P. (2017). Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 869.
<https://doi.org/10.3390/ijms18040869>

Strickland, T. G. (2006). Liver disease in Egypt: Hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological

factors. Hepatology, 43(5), 915-922.
<https://doi.org/10.1002/hep.21173>

Stuurman, A. L., Marano, C., Bunge, E. M., De Moerlooze, L., & Shouval, D. (2017). Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(3), 724-736.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1242539>

Todt, D., Meister, T. L., & Steinmann, E. (2018). Hepatitis E virus treatment and ribavirin therapy: Viral mechanisms of nonresponse. *Current Opinion in Virology*, 32, 80-87.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.10.001>

Van Eijk, J. J. J., Dalton, H. R., Ripellino, P., Madden, R. G., Jones, C., Fritz, M., Gobbi, C., Melli, G., Pasi, E., Herrod, J., Lissmann, R. F., Ashraf, H. H., Abdelrahim, M., Masri, O. A. B. A. L., Fraga, M., Benninger, D., Kuntzer, T., Aubert, V., Sahli, R., ... Van Engelen, B. G. M. (2017). Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus–associated neuralgic amyotrophy. *Neurology*, 89(9), 909-917.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004297>

Victor, J. C., Monto, A. S., Surdina, T. Y., Suleimenova, S. Z., Vaughan, G., Nainan, O. V., Favorov, M. O., Margolis, H. S., & Bell, B. P. (2007). Hepatitis A Vaccine versus Immune Globulin for Postexposure Prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1685-1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070546>

Wang, H., Gao, P., Chen, W., Bai, S., Lv, M., Ji, W., Pang, X., & Wu, J. (2019). Changing epidemiological characteristics of Hepatitis A and waning of Anti-HAV immunity in Beijing, China: A comparison of prevalence from 1990 to 2017. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(2), 420-425.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1529128>

Wasitthankasem, R., Vongpunsawad, S., Siripon, N., Suya, C., Chulothok, P., Chaiear, K., Rujirojindakul, P., Kanjana, S., Theamboonlers, A., Tangkijvanich, P., & Poovorawan, Y. (2015). Genotypic Distribution of Hepatitis C Virus in Thailand and Southeast Asia. *PLOS ONE*, 10(5), e0126764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126764>

Who. (2016). Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015 – Recommendations. *Vaccine*, 34(3), 304-305. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.056>

Yeung, C.-Y. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World Journal of Hepatology*, 6(9), 643. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i9.643>

Yin, X., Li, X., & Feng, Z. (2016). Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. *Viruses*, 8(8), 229. <https://doi.org/10.3390/v8080229>

BÖLÜM 4

KATETER İLİŞKİLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI: TANI, TEDAVİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Gülsüm KAYA¹
Musa KARABULUT²

1. Giriş ve Epidemiyoloji

İdrar kateterleri ve stentler gibi üriner sistemle ilişkili tıbbi cihazlar, patojen mikroorganizmaların mesaneye erişimini kolaylaştırarak hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları (İYE)'nin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının (Kİ-İYE), tüm İYE olgularının yaklaşık %70-80'ini oluşturması ve İYE'lerin sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) arasında en sık görülen enfeksiyon türü olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte Kİ-İYE, dünya genelinde kayda değer morbidite ve mortaliteye yol açan, cihazla ilişkili sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Kİ-İYE hastanede yatış süresinin uzaması, sağlık bakım maliyetlerinin artması, morbiditenin yükselmesi ve mortalite oranlarının artışına neden olmaktadır (Su, 2025, Asmare et al., 2024; Duque-Sanchez et al., 2024; Clarke et al., 2020).

¹Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yalova /Türkiye. Orcid: 0000-0003-2517-5512, e-posta: gulsumkaya@yalova.edu.tr

²Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Yalova /Türkiye. Orcid: 0000-0001-5160-9367, e-posta: musa.karabulut@yalova.edu.tr

Uluslararası Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu (International Nosocomial Infection Control Consortium, INICC), son yirmi yıl boyunca düşük ve orta gelirli ülkelerde Kİ-İYE oranlarının sürekli olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir. INICC tarafından 2002–2005 yıllarını kapsayan raporda, 1.000 idrar kateteri günü başına 8,9 Kİ-İYE insidans oranı saptanmıştır (Rosenthal et al., 2006). 2015–2020 yılları arasında Afrika, Asya, Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Orta Doğu bölgelerini kapsayan 45 düşük ve orta gelirli ülkede yer alan 630 yoğun bakım ünitesinden elde edilen veriler bir araya getirilmiştir. Bu veri seti çalışma boyunca toplamda 204.770 hastayı, 1.480.620 hasta gününü, 637.850 kateter gününü ve 7.635 Kİ-İYE olgusu tespit edilmiştir. Hastanede kalış süresi sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonu (SHİE) olmayan hastalarda ortalama 6,57 gün iken, Kİ-İYE gelişen hastalarda 24,41 gün olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, mortalite oranları SHİE olmayan hastalarda %14,06, Kİ-İYE gelişen hastalarda ise %31,14 olarak bildirilmiştir. Genel olarak, antimikrobiyal direnç varlığının gözlenen yüksek hastanede kalış süresi ve artmış mortalite oranları üzerinde etkili olduğu değerlendirilmiştir (Rosenthal et al., 2024).

Kİ-İYE, bağımsız bir mortalite risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. 1998–2022 yılları arasında 37 ülkede, 147 şehirde yer alan 312 hastanenin 786 yoğun bakım ünitesini kapsayan çok merkezli, çok uluslu ve çok kıtasal bir çalışmada, toplam 2.167.397 hasta günü boyunca 300.827 hasta izlenmiş ve 21.371 SHİE olgusu saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite ile ilişkili risk faktörleri arasında Kİ-İYE (adjusted odds ratio [aOR] = 1.18; 95% CI = 1.10-1.28; P <0.0001) yer almıştır. Ayrıca hastanede yatış süresi her bir günlük artışta mortalite riskinde %1’lik bir artış ile ilişkili bulunmuştur (aOR=1,01; %95 GA=1,01–1,02; p<0,0001). Kadın cinsiyeti (aOR=1,09; %95 GA=1,07–1,12; p<0,0001) ve yaş (aOR=1,012; %95 GA=1,011–1,0124; p<0,0001) mortalite ile zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler göstermiştir (Rosenthal et al., 2023). Yapılan çalışmalarda Kİ-İYE için tanımlanan risk faktörleri arasında kadın cinsiyeti, 50 yaş üzeri olmak, kateterizasyon süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesinde

daha uzun süreli yatış, ürolojik cerrahi girişimler, mobilite kısıtlılığı, diyabet, hipertansiyon, omurilik lezyonları, serebrovasküler hastalıklar ve düşük eğitim düzeyi yer almaktadır (Patel et al., 2022).

Hastanede yatan hastaların yaklaşık %25'ine yatış süresi boyunca kalıcı idrar kateteri uygulanmaktadır ve bu durum hastaları Kİ-İYE gelişme riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Kİ-İYE gelişimi ise daha olumsuz klinik hasta sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir (Clarke et al., 2020). İdrar kateterizasyon süresi, Kİ-İYE gelişimine katkıda bulunan başlıca risk faktörü olmasının yanı sıra, aynı zamanda bu enfeksiyonların gelişimi açısından en önemli değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Chenoweth, 2021). Kİ-İYE, uzun süreli bakım süreçlerinde kalıcı idrar kateterlerinin uzun süreli kullanımına doğrudan bağlı olan invaziv işlemdir. İdrar drenajı amacıyla mesaneye yerleştirilen kalıcı bir kateterin varlığı, bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırarak mikroorganizmaların vücuda girişine ve Kİ-İYE gelişimine zemin hazırlamaktadır (Su, 2025). İdrar kateteri takılı kaldığı sürece hastalarda bakteriüri gelişme olasılığının %3–7 arasında değiştiği bildirilmektedir (Oğuz Erdem & Öztürk, 2024). İdrar kateteri uygulanan hastaların yaklaşık %20–30'unda bakteriüri ve buna bağlı Kİ-İYE gelişmektedir. Bakteriüri olgularının büyük bir kısmı asemptomatik seyretmektedir. İdrar kateteri bulunan hastaların çoğunda asemptomatik bakteriürinin saptanması, bu bireylerin potansiyel birer enfeksiyon kaynağı hâline gelmesine neden olmaktadır. Enfekte ancak asemptomatik olan hastaların mikroorganizmalar açısından rezervuar oluşturması, SHİE yayılımı açısından önemli bir risk faktörü teşkil etmektedir.

İdrar kateterizasyonu süresinin uzamasıyla birlikte enfeksiyon gelişme riski ve mortalite oranlarında artış gözlenmektedir. İdrar kateteri olan hastaların %15–25'inde Kİ-İYE ve yaklaşık %4'ünde bakteriyemi geliştiği bildirilmiştir. Kİ-İYE'nin ise kanıta dayalı etkin enfeksiyon kontrol önlemleri programlarının uygulanmasıyla %65–70 oranında önlenildiği gösterilmiştir (Tütüncü & Şendağ, 2014).

2.Patogenez

Üriner sistem enfeksiyonları, konağın genetik, biyolojik ve davranışsal özellikleri ile mikroorganizmaların virülans faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Periüretal bölgede patojen mikroorganizmaların varlığı ile idrar kateterinin olması, hastalarda kateterle ilişkili bakteriüri gelişimine zemin hazırlayan başlıca faktörlerdir. Bakteriüriye neden olan mikroorganizmaların büyük çoğunluğunun hastanın endojen kolon florasından kaynaklandığı saptanmıştır. Bu mikroorganizmalar, doğal kolon florasında bulunan ya da hastane yatışı sonrasında hastane florasından kolona yerleşen etkenlerdir. Söz konusu kolon bakterilerinin perineal bölgeyi geçerek periüretal alanda kolonize olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastane kaynaklı mikroorganizmaların çapraz kontaminasyon yoluyla periüretal bölgeyi veya kateter ve drenaj sistemini kontamine edebildiği gösterilmiştir.

Mikroorganizmalar üriner sisteme üç temel yol aracılığıyla girebilmektedir:

- Kateterin yerleştirilmesi sırasında oluşan kontaminasyon,
- Kateter ile mukozal yüzey arasından ilerleyen transüretal yol,
- Kateter lümeni aracılığıyla gerçekleşen intralüminal geçiş (Kara, 2012; Uzun 1997).

2.1. İdrar kateteri takılması sırasında mikroorganizmaların üriner sisteme girişi

Normal koşullarda üretra, koliform olmayan ve düşük virülansa sahip bakterilerle kolonizedir. İdrar kateterizasyonu işlemi sırasında bu bölgede bulunan mikroorganizmaların bir kısmının mesaneye taşınabildiği bildirilmiştir. Kateterin yerleştirilmesini takiben idrar drenajının sağlanmasının hemen ardından kateterin çıkarıldığı durumlarda, sağlıklı bireylerin %1'inden azında, hastanede yatan hastaların ise yaklaşık %20'sinde bakteriüri geliştiği saptanmıştır (Uzun, 1995; Kara, 2012).

2.2. Transüretal yol ile mikroorganizmaların üriner sisteme girişı

Mikroorganizmalar, idrar kateteri ile üretral mukoza arasındaki mukozal boşluk aracılığıyla mesaneye ulaşabilmektedir. Transüretal yol, enfeksiyon gelişimi açısından kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek risk taşımaktadır. Kateterle ilişkili bakteriüri gelişen kadınların yaklaşık üçte ikisinde, enfeksiyon etkeni mikroorganizma ile önceden üretral ve rektal kolonizasyonun mevcut olduğu; erkeklerde ise bu oranın yaklaşık üçte bir düzeyinde kaldığı gösterilmiştir (Uzun, 1995; Kara, 2012). Bu nedenle, birçok kadında idrar sondasına bağılı enfeksiyonların patogenezi, toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezi ile benzerlik göstermektedir.

Kadınlarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezinde, fekal kökenli bakterilerin enfeksiyon gelişiminden önce vulvovajinal giriş bölgesi, vajinal ve üretral alanlarda kolonizasyon göstermesinin önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Transüretal yol, erkeklerde kateterle ilişkili bakteriüri gelişen olguların yalnızca yaklaşık üçte birinde önceden üretral ve rektal kolonizasyon bulunması nedeniyle görece daha az önem taşımaktadır. Bununla birlikte, her iki cinsiyette de Gram negatif bakterilerle üretral kolonizasyonun varlığı enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır.

2.3. İntralüminal yol ile mikroorganizmaların üriner sisteme girişı

Bakteriüri, mikroorganizmaların idrar torbası veya idad kateteri içerisine girmesi ve kateterin iç yüzeyi boyunca yukarı doğru ilerleyerek mesaneye ulaşması sonucunda gelişebilmektedir. Mikroorganizmaların kateterin iç yüzeyine, kateter–idrar torbası bağlantı noktasının irrigasyon veya idrar örneğı alma amacıyla ya da istem dışı açılması sırasında girebildiğı bildirilmiştir. Enfeksiyon gelişen hastaların yaklaşık %15–20'sinde, bakteriüri ortaya çıkmadan önce etken mikroorganizmaların idrar torbasında varlığı saptanmıştır (Uzun, 1995; Keten ve Aktaş, 2014).

İdrar torbasında kolonizasyon gelişen tüm hastalarda, mikroorganizmaların torbadan mesaneye 24–48 saat içerisinde ulaştığı gösterilmiştir (Uzun, 1995). Kadınların %70–80’inde, erkeklerin ise %20–30’unda kontaminasyonun kateterin dış yüzeyinden gerçekleştiği bildirilmektedir (Keten ve Aktaş, 2014). Kapalı drenaj sisteminde asepsi kurallarına uyulmadan irrigasyon yapılması, idrar torbasının sık aralıklarla değiştirilmesi ve sağlık personelinin idrar torbasını boşaltma sırasında kontamine etmesi, idrar torbasında mikrobiyal kolonizasyon gelişimine yol açmaktadır.

Ayrıca idrar torbasının hastanın yatak seviyesinin üzerinde tutulması durumunda bakterilerin mesaneye doğru ilerleyerek bakteriüri gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle idrar torbasının, temiz medikal asepsi kurallarına uygun şekilde ve düzenli aralıklarla boşaltılması önerilmektedir. Drenaj tüpünün bakterilerle kontamine olması halinde, mikroorganizmalar idrar torbasında çoğalarak bir sonraki boşaltma işlemine kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Mikroorganizmaların drenaj sisteminin iç yüzeyinde kalıcılık gösterdiği ve idrar torbası boşaltılsa dahi yukarı doğru ilerleme yeteneğini sürdürebildiği bildirilmiştir. Kapalı drenaj sistemlerinin, mikroorganizmaların intralüminal alana girişini engellemesi nedeniyle enfeksiyonların önlenmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (Kara, 2012).

Hastalar arasında mikroorganizma geçişinde çapraz kontaminasyon önemli bir bulaş yolunu oluşturmaktadır. Bakteriler çoğunlukla hastadan hastaya sağlık personelinin elleri aracılığıyla taşınmaktadır. Daha nadir olarak ise steril olmayan yıkama solüsyonları ya da kontamine sıvılar yoluyla da hastalar arasında bakteriyel geçişin gerçekleşebildiği gösterilmiştir. Kontamine idrar torbası, potansiyel patojen mikroorganizmalar açısından önemli bir kaynak oluşturmakla birlikte, idrar torbasının periyodik olarak antiseptiklerle yıkanmasının kontaminasyon düzeyini azalttığı ancak enfeksiyon insidansını anlamlı ölçüde düşürmediği bildirilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bakterilerin kateter yüzeyine tutunması ve bu yüzeyde çoğalmasının, kateterle ilişkili bakteriüri patogenezinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. İdrar

kateteri bulunan bir hastanın üriner sisteminde, idrar içerisinde serbest halde çoğalan bakteriler ile kateterin iç yüzeyinde biyofilm oluşturarak çoğalan bakteriler olmak üzere iki farklı bakteri popülasyonunun bulunabileceği belirtilmektedir. Biyofilm oluşumu; bakteri türü, idrarda bulunan proteinler ve tuzlar, idrarın pH değeri ve kateterin yapıldığı materyal gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Biyofilm gelişimi sırasında bakteriler öncelikle kateter yüzeyine adezyon gösterir, ardından çoğalarak yüzeyi kaplar ve glikokaliks salgılayarak bu matriks içerisinde gömülür. Böylece biyofilm tabakası oluşur. İdrarda bulunan proteinler ve tuzlar biyofilm tabakası üzerine çökerek kateter yüzeyinde mineral birikimine yol açar. Ayrıca *Pseudomonas* ve *Proteus* türlerinin struvit taşları oluşturarak kateter lümeninde tıkanıklığa neden olma eğiliminde oldukları gösterilmiştir (Uzun, 1995; Kara, 2012). Üriner kateterle ilişkili enfeksiyonların patogeneğinde, mikroorganizmaların mesane epitel hücrelerine adezyonunun da önemli bir rol oynadığı öngörülmektedir.

3. Risk faktörleri

İdrar kateterizasyonuna bağlı bakteriüri gelişimi, hasta özellikleri, bakım uygulamaları ve kateterle ilişkili çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. İleri yaş, kateteri uygulayan sağlık personelinin deneyimsizliği, kapalı drenaj sisteminin bütünlüğünün bozulması ve periüretal bölgenin potansiyel patojen mikroorganizmalarla kolonize olması bakteriüri gelişimini artıran başlıca etkenler arasında yer almaktadır. Ayrıca gebeler, yaşlı bireyler, ciddi sistemik hastalığı veya ürolojik anomalisi bulunan hastalarda tek bir kateterizasyonu takiben bakteriüri oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Drenaj tüpü ve idrar torbasının mesane seviyesinin üzerinde konumlandırılması bakteriüri riskini artıran önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır. Bakım hataları, aktif enfeksiyon varlığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, hastalık şiddeti, kadın cinsiyet, malnütrisyon, meatal kolonizasyon, kateter tıkanıklığı, düşük albümin düzeyi, operasyon odası dışında kateter uygulanması ve üreter stent varlığı da risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bununla

birlikte, kateterle ilişkili bakteriüri gelişiminde en güçlü ve en önemli risk faktörünün kateterizasyon süresi olduğu vurgulanmaktadır. Kateterizasyon süresinin kısalmasıyla birlikte bakteriüri gelişme riskinin anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. İdrar kateterinin yerinde kaldığı süre boyunca günlük bakteriüri gelişme riskinin %3–6 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu doğrultuda, kateterin 7–10 günden daha uzun süreyle yerinde kaldığı hastaların yaklaşık yarısında bakteriüri geliştiği saptanmıştır (Kara, 2012).

4. Etiyoloji

Gram-negatif bakteriler, Kİ-İYE etkenleri arasında %82,9'luk oranla baskın konumdadır (Asmare et al., 2024). Bu grupta *Escherichia coli* (%45,06) en sık izole edilen mikroorganizma olup, onu *Klebsiella spp.* (%24,17) izlemektedir. *Escherichia coli*'yi sıklıkla *Proteus spp.*, diğer enterik Gram negatif basiller ve *Pseudomonas aeruginosa* izlemektedir.

Gram-pozitif bakteriler, kateterle ilişkili bakteriürilerde daha az sıklıkla izlenmekle birlikte, görülme oranlarının giderek arttığı bildirilmektedir. Gram pozitif etkenler arasında *Staphylococcus aureus*, Kİ-İYE ile ilişkili Gram pozitif olguların %53,24'ünü oluşturarak en yaygın izolat olarak öne çıkarken, enterokoklar da etkenler arasında yer almaktadır (Asmare et al., 2024).

Kİ-İYE izole edilen mikroorganizmalar arasında *Candida* türü mayaların görülme sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir. Kandidürinin, özellikle idrar sondası uygulanmadan önce veya kateterin yerinde kaldığı süre boyunca geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda daha sık geliştiği belirtilmiştir (Wey et al., 1988; Uzun, 1995). Yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda kandidüri gelişimi için tek bağımsız risk faktörünün üriner kateterizasyon olduğu saptanmıştır (Ergüt & Arman, 2010). Ayrıca *Candida spp.*'nin yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan etkenler arasında yer aldığı, *Candida* enfeksiyonlarının %73,1'inin Kİ-İYE olduğu bildirilmiştir (Çetin et al., 2019).

5. Klinik

Kısa süreli idrar kateterizasyonu uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda bakteriüri gelişmediği bildirilmektedir. İdrar kateterine bağlı bakteriüri gelişen hastaların %70'inden fazlasının asemptomatik olduğu ve bakteriürinin kateterin yerinde kaldığı süre boyunca ya da kateterin çıkarılmasını takiben bir süre sonra kendiliğinden ortadan kalkabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bakteriüri gelişen hastaların yaklaşık %30'unda İYE semptomlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir. Kateterle ilişkili bakteriüri gelişen olguların çoğunda klinik semptomların bulunmamasına karşın piyürinin saptanması, bu durumun yalnızca kolonizasyondan ziyade doku invazyonu ile seyreden gerçek bir enfeksiyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Prostatit, epididimit ve seminal vezikülit gibi komplikasyonların, kısa süreli üriner kateterizasyon uygulanan hastalarda nadir olarak görüldüğü; buna karşın, bu komplikasyonların daha çok uzun süreli kateter uygulanan hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.

6. Tanı

Kİ-İYE tanısı, kalıcı idrar kateteri bulunan ya da kateteri son 48 saat içinde çıkarılmış olan hastalarda, İYE ile uyumlu klinik belirti ve semptomlara eşlik eden bakteriürinin varlığına dayanmaktadır. Kİ-İYE ile ilişkili sistemik bulgular arasında yeni gelişen veya giderek artan ateş, titreme, bilinç durumunda değişiklik, halsizlik ve letarji yer almaktadır. Lokal belirtiler; yan ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti, akut hematüri ve pelvik rahatsızlık şeklinde ortaya çıkabilir. Kateteri çıkarılmış hastalarda ise dizüri, ani idrar yapma ihtiyacı, sık idrara çıkma ve suprapubik ağrı veya hassasiyet gibi alt üriner sistem semptomları görülebilmektedir.

Kİ-İYE tanısının doğrulanması için bakteriyolojik idrar kültürü gereklidir. Kontaminasyon riskini ve gereksiz antimikrobiyal tedavileri önlemek amacıyla, idrar örnekleri mutlaka aseptik teknik kullanılarak alınmalıdır. Mümkün olan durumlarda, idrar kültürü için örnekler kateter çıkarıldıktan sonra orta akım idrar yöntemi ile elde edilmelidir. Kateterin çıkarılamadığı uzun süreli

kateterizasyonu bulunan hastalarda ise tercih edilen yöntem, mevcut kateterin değiştirilmesini takiben yeni yerleştirilen kateterden idrar örneği alınmasıdır. Alternatif olarak, örnek kapalı drenaj sistemindeki kateter erişim portundan alınabilir. Bu durumda erişim portu %70 alkol gibi uygun bir dezenfektan ile dezenfekte edilmeli ve örnek alınmadan önce en az 30 saniye süreyle kuruması beklenmelidir. İdrar kültürü örneklerinin doğrudan drenaj torbasından alınması uygun değildir (Ling et al., 2023).

Kİ-İYE tanısı için öneriler şunlardır:

- Kİ-İYE tanısı için idrar kültürünün mikrobiyolojik olarak doğrulanması gereklidir. İdrar kültüründe en fazla 2 organizma türü bulunmalı ve bunlardan en az birinde bakteri üremesi $>10^5$ CFU/mL olmalıdır.
- İdrar kültürü örneği alımında kontaminasyonu önlemek için idrar toplama işlemi aseptik teknik kullanılarak yapılmalıdır (Ling et al., 2023).

Kİ-İYE tanısı, idrar kateterin takıldığı günün birinci gün olarak kabul edilmesiyle, en az iki takvim günü (>2 gün) süreyle kalıcı idrar kateteri bulunan hastalarda gelişen idrar yolu enfeksiyonları için konulmaktadır. Enfeksiyon tanısı sırasında kateteri halen takılı olan ya da enfeksiyon tanısının konulduğu gün veya bir gün önce kateteri çıkarılmış olan hastalar bu tanım kapsamına alınmaktadır. İYE tanımı için gerekli tüm kriterlerin ilk kez karşılandığı gün, enfeksiyonun olay tarihi olarak kabul edilmelidir. İdrar kateterinin olay tarihinde veya olay tarihinden bir gün önce kullanımda olması, Kİ-İYE tanısı için gerekli koşullardan biridir. En az iki gün süreyle idrar kateteri bulunan bir hastada kateterin çekilmiş olması durumunda ise, olay tarihi kateterin çıkarıldığı gün veya bunu izleyen gün olarak belirlenmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024).

6.1. Kateter ile İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu

6.1.1. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu

Kİ-İYE tanısı konulabilmesi için aşağıda belirtilen üç kriterin tamamının karşılanması gerekmektedir:

- a.** İdrar kateterin takıldığı günün birinci gün olarak kabul edilmesiyle, olay tarihinde hastanın iki takvim gününden (>2 gün) daha uzun süre idrar kateterli olması ve kateterin olay tarihinin herhangi bir bölümünde kullanımda bulunması ya da kateterin olay tarihinden bir gün önce çıkarılmış olması,
- b.** Klinik olarak ateş (>38,0 °C), suprapubik hassasiyet, kostovertebral açrı ağrısı veya hassasiyeti, sık idrara çıkma, ani idrar yapma ihtiyacı ya da dizüri bulgularından en az birinin varlığı,
- c.** İdrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın üremesi ve bu etkenlerden en az birinin $\geq 10^5$ CFU/mL düzeyinde bakteri olarak saptanması (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024).

6.1.2. Aseptomatik Bakteremik idrar yolu enfeksiyonu

Aseptomatik bakteremik idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulabilmesi için hastanın aşağıda belirtilen üç kriterin tamamını karşılaması gerekmektedir:

- a.** İdrar kateteri bulunan veya bulunmayan hastada, yaştan bağımsız olarak semptomatik idrar yolu enfeksiyonu bulgularına ait belirti ya da bulguların bulunmaması;

- b.** İdrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın üremesi ve bu etkenlerden en az birinin $\geq 10^5$ CFU/mL düzeyinde bakteri olarak saptanması;

- c.** Kan kültüründe, idrar kültüründe izole edilen mikroorganizmalardan en az biri ile eşleşen bir etkenin üretilmesi ya da ateş olmaksızın laboratuvar tarafında doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı kriterlerinin karşılanması ve aynı flora üyesinin idrar kültüründe de saptanması (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024).

7. Tedavi

İYE semptom ve bulguları bulunan ya da sekonder komplikasyon gelişen kateterli hastalarda, ayrıntılı klinik değerlendirme sonrasında uygun antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir. Klinik değerlendirme sırasında İYE dışı enfeksiyon odaklarının varlığı, kateter tıkanıklığı ve özellikle erkek hastalarda periüretral enfeksiyon olasılığı araştırılmalı; eş zamanlı olarak idrar ve kan kültürleri alınmalıdır. Enfeksiyonun üriner sistem kaynaklı olduğunun düşünülmesi halinde, kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilinceye kadar idrarın Gram boyama bulgularına dayalı ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Kültür ve antibiyogram sonuçlarının raporlanmasının ardından tedavi, akılcı antibiyotik kullanım ilkeleri doğrultusunda hedefe yönelik olarak yeniden düzenlenmelidir. Komplike olmayan Kİ-İYE olgularında antibiyotik tedavisinin 7–10 gün sürdürülmesi önerilmektedir. Kateter yüzeyinde gelişen biyofilm tabakası içerisindeki mikroorganizmalara antibiyotiklerin etkinliğinin sınırlı olması nedeniyle, kateterin mümkün olan en kısa sürede çıkarılması; çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda ise değiştirilmesi tavsiye edilmektedir (Uzun 1995).

Bakteriyemi veya renal enfeksiyon gelişimi açısından risk taşımayan hastalarda ortaya çıkan asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi önerilmemektedir (Uzun 1995; Keten ve Aktaş 2014). Ancak nötropenisi bulunan, üriner sistem obstrüksiyonu olan, böbrek transplantasyonu uygulanmış hastalar ile gebeler yüksek riskli gruplar olarak değerlendirilmelidir. Asemptomatik bakteriürinin, üriner kateterin çıkarılmasını takiben çoğu olguda kendiliğinden gerilediği bildirilmektedir. Nitekim yapılan bir çalışmada, kateter çıkarıldıktan sonra tedavi verilmeyen hastaların %40'ında bakteriürinin ortadan kalktığı saptanmış; bakteriürinin devam ettiği olgularda ise semptomatik İYE gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, kateteri çıkarılmış olmasına rağmen asemptomatik bakteriürisi persiste eden hastalarda kısa süreli (1–3 gün) trimetoprim-sülfametoksazol tedavisinin uygulanması önerilmektedir (Uzun 1996).

8. Önleme

Kİ-İYE önlenmesine yönelik olarak ulusal ve uluslararası düzeyde çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir. Uygunsuz ve gereksiz idrar kateteri kullanımını azaltmaya yönelik etkili müdahalelerin hayata geçirilmesinin, Kİ-İYE'ye bağlı morbiditeyi azaltmanın yanı sıra, bu enfeksiyonlara atfedilen sağlık hizmeti maliyetlerinde yaklaşık %50 oranında bir düşüş sağlayabileceği öngörülmektedir (Chenoweth, 2021).

İdrar kateterizasyonun kendisi ve kateterin kalış süresi, Kİ-İYE gelişimi açısından güçlü ve iyi tanımlanmış öngörücülerdir. Kİ-İYE için bildirilen diğer risk faktörleri arasında ameliyathane dışında kateter uygulanması, kadın cinsiyet, altta yatan komorbid hastalıkların varlığı, ileri yaş ile drenaj torbasının, kateterin ve kateterin periüretral segmentinin mikrobiyal kolonizasyonu yer almaktadır. Kİ-İYE'nin önlenmesine yönelik programlarda, bu risk faktörlerinin sistematik olarak değerlendirilmesi ve azaltılmasına yönelik uygun önlemlerin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda; endikasyon olmaksızın idrar kateter kullanımı, kateterin gereğinden uzun süre yerinde bırakılması, kateterin takılması ve bakımında aseptik tekniklere yeterince uyulmaması, kapalı drenaj sisteminin korunamaması, idrar akışının engellenmesi ve kateterin yetersiz ya da hiç sabitlenmemesi başlıca önlenebilir riskler arasında yer almaktadır.

Kİ-İYE önlenmesine yönelik temel yaklaşımlardan biri, sağlık personelinin Kİ-İYE patogenezi ve risk faktörleri konusunda bilgi düzeyinin artırılması ve bu doğrultuda etkili enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilip uygulanmasının sağlanmasıdır. Ayrıca, düzenli risk değerlendirmelerinin yapılması, değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesine olanak tanıyarak Kİ-İYE insidansının azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Ling et al., 2023).

8.1. Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu önleme programları

Kİ-İYE enfeksiyonlarını önlemeye yönelik programların temel amacı, gereksiz idrar kateteri kullanımını azaltmak ve kateterin yerinde kalma süresini mümkün olan en düşük düzeyde tutmaktır. Bu kapsamda sağlık kuruluşlarının, kanıta dayalı yaklaşımlar doğrultusunda yapılandırılmış Kİ-İYE önleme programları geliştirmesi gerekmektedir. Etkili bir Kİ-İYE önleme programı; kateter kullanımına, yerleştirilmesine ve bakımına ilişkin güncel ve kanıta dayalı klinik kılavuzların uygulanmasını, sağlık personelinin düzenli aralıklarla eğitilmesini ve yetkinliklerinin değerlendirilmesini içermelidir.

Program kapsamında, idrar kateteri takma ve çıkarma teknikleri, kateter bakımı, olası komplikasyonlar, enfeksiyon kontrol önlemleri ve kalıcı kateterlere alternatif yöntemler konusunda periyodik eğitimlerin verilmesi esastır. Kateter yerleştirme işlemlerinin yalnızca eğitilmiş ve yetkin personel tarafından gerçekleştirilmesi sağlanmalı; bu amaçla denetimli uygulamalar ve düzenli yetkinlik değerlendirmeleri yapılmalıdır. Aseptik tekniğin etkin biçimde uygulanabilmesi için gerekli tüm malzeme ve ekipmanın yeterli ve erişilebilir olması temin edilmelidir.

Ayrıca, kateter yerleştirilmesine ilişkin tıbbi istemin varlığı, endikasyonun uygunluğu, işlemi gerçekleştiren sağlık personelinin kimliği, işlem tarihi ve saati, günlük kateter bakımı, kateter gerekliliğinin düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi ve planlanan çıkarılma tarihini içeren kapsamlı dokümantasyon sistemlerinin oluşturulması önerilmektedir. Kateter kullanım oranları ve ilişkili enfeksiyon sonuçlarının izlenmesi, analiz edilmesi ve sağlık personeline geri bildirim sağlanması için yeterli eğitime sahip personelin görevlendirilmesi önemlidir.

Gözlemsel değerlendirmeler sonucunda iyileştirme alanları belirlendiğinde, sürekli izlem ve geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla kanıta dayalı önleme stratejilerinin uygulanması desteklenmeli ve programın sürdürülebilirliği sağlanmalıdır; ayrıca,

idrar yolu enfeksiyonunu önlemeye yönelik bir program geliştirilmelidir (Ling et al., 2023).

9. Sonuç

Kİ-İYE, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar arasında yaygın görülmesi, hastalarda artmış morbidite ve mortaliteye yol açması ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kİ-İYE'nin önlenmesine yönelik kanıta dayalı müdahalelerin etkinliği çok sayıda çalışma ile ortaya konmuş olmasına karşın, bu uygulamaların sağlık kuruluşlarında standart ve sürdürülebilir biçimde hayata geçirilmesinde hâlen güçlükler yaşandığı bildirilmektedir.

Mevcut kanıtlar, idrar kateterizasyon süresinin Kİ-İYE gelişimi açısından en güçlü ve değiştirilebilir risk faktörü olduğunu açıkça göstermektedir. Bu doğrultuda, kateter yerleştirilmesinin yalnızca uygun endikasyonlarla sınırlandırılması, kateter gereksiniminin günlük olarak değerlendirilmesi ve mümkün olan en erken zamanda kateterin çıkarılması, Kİ-İYE insidansını azaltmada temel stratejiler arasında yer almaktadır. Ayrıca, standartlaştırılmış bakım protokollerini, personel eğitimini, performans geri bildirimini ve disiplinler arası iş birliğini içeren müdahale paketlerinin (bundles) uygulanması, enfeksiyonların önlenmesinde anlamlı ve sürdürülebilir kazanımlar sağlamaktadır.

Sonuç olarak, Kİ-İYE'nin önlenmesi; kanıta dayalı kılavuzların klinik uygulamalara entegrasyonu, sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi ve izleme–geri bildirim mekanizmalarıyla desteklenen kurumsal enfeksiyon kontrol programlarının etkin biçimde yürütülmesi ile mümkündür. Bu yaklaşımların yaygınlaştırılması, hasta güvenliğinin artırılmasının yanı sıra sağlık hizmetleriyle ilişkili maliyetlerin azaltılmasına da önemli katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

Asmare, Z., Erkihun, M., Abebe, W., Ashagre, A., Misganaw, T., & Feleke, S. F. (2024). Catheter-associated urinary tract infections in Africa: Systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases & Health*, 29(3), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.idh.2024.02.005>

Cetin, S., Sav, H., Çelik, İ., & Bolat, E. (2019). Yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık bakımı ilişkili Candida infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(2), 169–176.

Chenoweth, C. E. (2021). Urinary tract infections: 2021 update. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(4), 857–870. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.003>

Clarke, K., Hall, C. L., Wiley, Z., Tejedor, S. C., Kim, J. S., Reif, L., Witt, L., & Jacob, J. T. (2020). Catheter-associated urinary tract infections in adults: Diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Hospital Medicine*, 15(9), 552–556. <https://doi.org/10.12788/jhm.3292>

Duque-Sanchez, L., Qu, Y., Voelcker, N. H., & Thissen, H. (2024). Tackling catheter-associated urinary tract infections with next-generation antimicrobial technologies. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 112(3), 312–335. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37630>

Ergüt Sezer, B., & Arman, D. (2010). Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal infeksiyonlar. *Yoğun Bakım Dergisi*, 9(3), 121–128.

Kara, A. (2012). Üretral katetere bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında kateter bakımının önemi (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Keten, K., & Aktaş, F. (2014). Sondayla ilişkili üriner sistem infeksiyonları. *Klinik Dergisi*, 27(2), 38–47.

Ling, M. L., Ching, P., Apisarnthanarak, A., Jaggi, N., Harrington, G., & Fong, S. M. (2023). APSIC guide for prevention of catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 12(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01254-8>

Oğuz Erdem, G., & Öztürk, S. (2024). Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesinde kanıta dayalı uygulamalar ve hemşirelik yaklaşımları. *Akdeniz Hemşirelik Dergisi*, 3(2), 74–81.

Patel, P. K., Advani, S. D., Kofman, A. D., Lo, E., Maragakis, L. L., Pegues, D. A., et al. (2023). Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute-care hospitals: 2022 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 44, 1209–1231. <https://doi.org/10.1017/ice.2023.137>

Rosenthal, V. D., Maki, D. G., Salomao, R., Moreno, C. A., Mehta, Y., Higuera, F., et al. (2006). Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Annals of Internal Medicine*, 145, 582–591. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00007>

Rosenthal, V. D., Yin, R., Lu, Y., Rodrigues, C., Myatra, S. N., & Kharbanda, M., et al. (2023). The impact of healthcare-associated infections on mortality in ICU. *American Journal of Infection Control*, 51, 675–682. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.08.024>

Rosenthal, V. D., Yin, R., Nercelles, P., Rivera-Molina, S. E., Jyoti, S., Dongol, R., et al. (2024). INICC report of health care associated infections, 2015–2020. *American Journal of Infection Control*, 52, 1002–1011. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2023.12.019>

Su, L. (2025). Effectiveness of nurse-driven protocols in reducing catheter-associated urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nursing Care Quality*, 40(1), 39–45. <https://doi.org/10.1097/NCQ.0000000000000811>

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2024). Ulusal sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar surveyans tanı rehberi. Eylül 2024. Erişim Linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/Ulusal_Saglik_Hizmeti_ile_Iliskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Tani_Rehberi_2024.pdf Erişim Tarihi: 21/12/2025

Tütüncü, E., & Şendağ, E. (2014). Olgularla eski ve yeni enfeksiyon tanımlarının karşılaştırılması: Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi, 18(1), 59–66.

Uzun, C. (1995). İdrar sondasına bağlı bakteriüri gelişiminde rol oynayan risk faktörleri (Uzmanlık tezi). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Uzun, C., Tuğrul, M., Akata, F., & Dünder, V. (1997). İdrar sondasına bağlı bakteriüri gelişiminde rol oynayan risk faktörleri. Klimik Dergisi, 10(1), 41–45.

Wey, S. B., Mori, M., Pfaller, M. A., Woolson, R. F., & Wenzel, R. P. (1988). Hospital-acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. Archives of Internal Medicine, 148, 2642–2645.

BÖLÜM 5

MIKROBİYOM VE KANSER İLİŞKİSİ: ETİYOLOJİDEN KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ STRATEJİLERİNE UZANAN İKİLİ MODÜLASYON

EMİNE YEŞİLYURT ¹

1. Giriş: Kanser Biyolojisinde Yeni Bir Paradigma Olarak Mikrobiyom

Kanser, küresel çapta artan insidansı ve mortalitesi nedeniyle halk sağlığı açısından en önemli sorunlardan biri olmayı sürdürmektedir. Kanser olgularının yaklaşık %15'i, patojenik mikroorganizmalar veya enfeksiyonla ilişkili kronik inflamasyon ile doğrudan ilişkilidir. Geleneksel yaklaşımlar kanseri esas olarak genetik ve epigenetik mutasyonlar üzerinden tanımlarken, son on yıldaki kapsamlı araştırmalar, insan vücudunda yaşayan trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu karmaşık ekosistemin mikrobiyomun kanser oluşumu ve tedavisi üzerindeki merkezi rolünü bilimsel bir kesinlikle ortaya koymuştur.

¹ Dr.Öğr.Gör. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Orcid: 0000-0002-6100-0480

Bu alandaki terminolojinin netleştirilmesi elzemdir: Mikrobiyota, vücumumuzun epitelyal yüzeylerinde (özellikle gastrointestinal sistemde, deride ve solunum yollarında) yaşayan bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi tüm mikroorganizmaların canlı topluluğunu ifade eder. Mikrobiyom ise bu mikroorganizmaların taşıdığı kolektif genetik içeriğın (genomun) toplamıdır. Vücut hücre sayısının 10 katına ulaşabilen ve insan genomuna göre 150 kata kadar daha fazla genetik bilgi taşıyan bu mikrobiyal topluluk, fizyolojik gelişim, bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve metabolizmanın düzenlenmesinde oynadığı kritik roller nedeniyle "yeni bir organ" veya "süper organ" olarak nitelendirilmektedir.

Bu mikrobiyal ekosistem, konağın fizyolojisini sürekli olarak düzenlerken, kanser seyrini basit bir korelasyondan öte, karmaşık ve çift yönlü modülasyon mekanizmalarıyla yönetmektedir. Bir yandan faydalı metabolitler üreterek koruma sağlarken, diğeryandan dengesi bozulduğunda (disbiyozis), zararlı metabolitlerin üretimine veya kronik inflamasyonun tetiklenmesine yol açarak onkogenik yolları aktive edebilir. Bu durum, kanser patogenezinin artık sadece mutasyonel bir düzensizlik olarak değil, aynı zamanda mikrobiyal bir ekolojik düzensizlik olarak da ele alınması gerektiğini gösteren kritik bir paradigma değışimini temsil etmektedir.

2. Disbiyozis ve Karsinogenez: Etiyolojik Perspektif

Mikrobiyota kompozisyonu genetik, yaş, diyet, yaşam tarzı ve geçirilen hastalıklar gibi endojen ve ekzojen faktörlerden etkilenerken bireye özgü bir yapıya sahiptir. Sağlıklı bir mikrobiyom, yüksek çeşitlilik ve dengeleyici mikroorganizmaların bolluğı ile karakterize olan "eubiyozis" durumunu ifade eder. Bu dengenin sağlıklı flora aleyhine bozulmasına disbiyozis denir. Disbiyozis, kanserin gelişim riskini artıran kronik inflamatuvar

süreçlere zemin hazırlayan temel bir patolojik zemin oluşturur (Louis P,2009:10).

2.1. Mikrobiyal Dengeyi Bozan Temel Etkenler

Mikrobiyotayı olumsuz etkileyen başlıca faktörler şunlardır:

1.Beslenme Alışkanlıkları: Diyet, bağırsak mikrobiyotası içeriğini belirleyen en önemli çevresel faktördür. Yüksek yağ (özellikle trans yağlar ve endüstriyel yağlar), yüksek şeker ve işlenmiş gıdalardan oluşan Batı tipi beslenme, patojen mikroorganizmaların büyümesini destekler ve kronik inflamasyon riskini artırır. Düşük lifli beslenme ise KZYA üreten faydalı bakterilerin azalmasına neden olur. Aşırı Omega-6 yağ asitlerinin alımı da inflamasyonu artırarak kanser riskini yükseltir (Ratajczak,2019:66).

2. Farmasötik Girişimler: Antibiyotikler ve antimikrobiyal ilaçların aşırı ve gereksiz kullanımı, bağırsakta hem zararlı hem de yararlı bakterileri yok ederek mikrobiyom çeşitliliğini azaltır ve immünoterapi gibi antikanser tedavilerinin etkinliğini düşürebilir. Ayrıca non-steroid antiinflamatuvar ağrı kesiciler ve proton pompa inhibitörleri gibi ilaçlar da dengeyi bozabilmektedir (Silva,2024:25).

3.Psikolojik ve Çevresel Faktörler: Kronik stres, yetersiz ve düzensiz uyku alışkanlığı ve çevresel toksinlere maruz kalma (sigara, alkol, kimyasallar) bağırsak mikrobiyomunu olumsuz etkileyebilir. Kronik stres, bağırsaklarda iltihaplanmaya neden olarak disbiyozisi tetikler.

4.Kalıtsal Faktörler: Genetik yatkınlık, bireye özgü mikrobiyal floranın oluşumunda ve bazı hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır.

2.2. Disbiyozisin Onkojeneze Katkısı

Disbiyozis, temel olarak üç yolla karsinogeneze katkı sağlar:

1.İntestinal Bariyerin Yıkımı: Disbiyozis, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve aşırı geçirgen bağırsak sendromu ("leaky gut") oluşmasına neden olur. Bu durum, bakteriyel bileşenlerin ve toksinlerin (örneğin LPS) bağırsak epiteli ve kan dolaşımına sızmasına izin vererek sistemik inflamatuvar süreçleri başlatır.

2.Kronik İnflamatuvar Sinyalizasyon: Bağırsak bariyerinin yıkılması sonucu sızan mikroorganizma ilişkili moleküler paternler, immün hücrelerdeki Toll-benzeri reseptörleri (TLR'ler) aktive eder. Bu durum, NF- κ B ve STAT3 gibi sinyal yollarının aşırı aktivasyonuna yol açar. Aktifleşen NF- κ B, siklin D1 ve Bcl-2 gibi genlerin transkripsiyonunu artırarak apoptozu engellerken, pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-23, TNF- α) üretimine neden olarak kanser hücresi proliferasyonunu ve metastazı teşvik eder (Döğüş,2023:4).

3.Doğrudan Genotoksisite: Bazı patojenik bakteriler, konakçı DNA'sında hasara neden olan genotoksik virülans faktörleri üreterek karsinogenezi hızlandırır. Bu etki, kanser genomunda mutasyonlara ve kromozomal sapmalara yol açabilir.

3. Onkojenik Mikrobiyal Aktörler ve Moleküler Sabotaj

Mikrobiyotanın kanser etiyolojisindeki rolü, belirli patojenik komensalların varlığı ve bunların spesifik moleküler virülans faktörleri aracılığıyla konakçı hücre sinyalizasyonunu manipüle etmesiyle kesinlik kazanmıştır (Smith,2013:569).

3.1. Kolorektal Kanser (KRK) ve *Fusobacterium nucleatum* (Fn)

KRK, dünya genelinde en sık teşhis edilen kanser türlerinden biridir. Oral simbiyotik bir bakteri olan *Fusobacterium nucleatum* (Fn), KRK tümör dokusunda, mukozasında ve dışkı örneklerinde yüksek bollukta bulunmuştur ve prekanseröz lezyonlar (adenomlar) ile de ilişkilendirilmiştir. Tümör dokusunda yüksek oranda bulunması, hastaların daha kötü genel sağkalım oranlarına sahip olmasıyla korelasyon gösterir ve Fn'yi prognostik bir belirteç haline getirir.

Moleküler Mekanizma (FadA-E-cadherin/ β -catenin Aksı):

1.Adhezyon ve Sinyal Manipülasyonu: Fn'nin virülans faktörü olan FadA (*Fusobacterium adhesin A*) proteini, konakçı hücrelerin yüzeyindeki tümör baskılayıcı bir glikoprotein olan E-cadherin molekülüne bağlanır. FadA'nın E-cadherin'e bağlanması, β -catenin'in sitoplazmada birikmesine ve çekirdeğe geçmesine neden olan Wnt/ β -catenin sinyal yolaklarını aktive eder.

2.Onkojenik Sonuçlar: Çekirdekte biriken β -catenin, Myc ve Cyclin D1 gibi onkogenlerin ve NF- κ B gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırır. Bu durum, KRK hücre proliferasyonunu uyarır ve karsinogenezi destekler (Singh,2014:40).

3 İmmün Kaçış ve Metastaz: Fn ayrıca, Fap2 proteini aracılığıyla tümör hücre yüzeyinde aşırı eksprese edilen Gal-GalNAc'e bağlanarak invazyonu ve metastazı teşvik eder. Ayrıca Fap2, T hücreleri ve NK hücreleri üzerindeki TIGIT reseptörüne bağlanarak antitümör immün yanıtı baskılar ve kanser hücrelerinin

başıklık saldırısından korunmasına yardımcı olur. Fn'nin kanser hücrelerinde apoptozu önleyerek kemorezistansı artırdığı da gösterilmiştir.

Fn'nin \$fadA\$ geni ve protein seviyeleri, normal dokuya kıyasla adenom ve adenokarsinomlu kolon dokularında 10 ila 100 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

3.2. Mide Kanseri ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

H. pylori enfeksiyonu, mide kanseri (adenokarsinom ve MALT lenfoma) gelişiminde yüksek risk faktörüdür. En patojenik *H. pylori* suşları, CagA ve VacA virülans faktörlerini bir arada bulundurur.

Koruma Mekanizması (CagA-VacA Antagonizmi):

1. Apoptotik Etkinin Nötralizasyonu: VacA toksini mide epitelyal hücrelerinde apoptozu indüklemeye eğilimindeyken, CagA, CagA+/VacA+ suşları tarafından hücrelere enjekte edilerek VacA'nın apoptotik etkisini nötralize eder.

2.Mekanizmalar: CagA'nın tirozin fosforilasyon durumuna bağlı olarak iki ana koruyucu strateji gözlemlenmiştir: Fosforillenmiş CagA: Pinosite edilmiş VacA'nın geç endozomlar ve mitokondri gibi hedef hücre içi bölmelere ulaşmasını engelleyerek toksin aktivasyonunu bloke eder. Fosforillenmemiş CagA: Mitokondri seviyesinde anti-apoptotik aktiviteyi tetikler, böylece VacA kaynaklı hücre ölümünü önle

Bu CagA aracılı anti-apoptotik aktivite, bakterinin konakçı mukozada kendi ekolojik nişini korumasını sağlayan ustaca bir mikrobiyal stratejidir; ancak konakçı için uzun süreli hücre hayatta kalmasına ve kronik inflamasyonun sürmesine yol açarak karsinogenezi teşvik eder. CagA'nın mitotik sinyal yollarını uyarak hücre proliferasyonunu artırdığı ve tümör baskılayıcılara müdahale ederek apoptozu azalttığı bilinmektedir.

3.3. Diğer Kanserler ve Sistemik Etkileşimler

Mikrobiyota, gastrointestinal sistem dışındaki organların karsinogeneze de sistemik etkilerle katkıda bulunmaktadır.

Hepatosellüler Karsinom (HSK): HSK'nın en büyük risk faktörü sirozdur. Bağırsak-karaciğer eksenini, disbiyozis ve intestinal bariyer bozukluğu sonucu, bağırsaktan türetilen bakteriyel ürünlerin (lipopolisakkarit ve deoksikolik asit gibi) portal ven yoluyla sürekli karaciğere taşınmasıyla kronik inflamasyonu ve karaciğer hasarını artırır ve HSK gelişimini hızlandırır.

Safra Kesesi Kanseri: Kronik Salmonella enfeksiyonlarının safra kesesi kanseri için risk faktörleri arasında yer aldığı belirtilmektedir.

Meme ve Akciğer Kanseri: Bazı çalışmalarda meme kanseri hastalarında *Bacillus*, *Enterobacteriaceae* ve *Staphylococcus* gibi bakterilerin daha fazla bulunduğu, *Lactobacillus* türlerinin ise daha az bulunduğu gözlemlenmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı değişen mikrobiyota, östrojen metabolizmasında değişimlere neden olarak meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olabilmektedir. Akciğer kanserinde ise *Fusobacterium* ve *Clostridium* türlerinin aşırı temsil edildiği bildirilmiştir.

4. Mikrobiyal Metabolitler: KZYA'lar ve Kanser Homeostazisi

Mikrobiyotanın konakçı fizyolojisi ve kanser üzerindeki etkisinin en kritik araçları, sindirilemeyen polisakkaritlerin (diyet lifleri) fermentasyonu sırasında üretilen Kısa Zincirli Yağ Asitleridir (KZYA). Başlıca KZYA'lar Asetat (C2), Propiyonat (C3) ve Bütirat (C4)'tır.

4.1. KZYA Üretimi ve Sinyal Mekanizmaları

KZYA'lar, genellikle 3:1:1 oranında Asetat, Propiyonat ve Bütirat olarak üretilir. En yüksek KZYA seviyeleri, enterositler tarafından yerel olarak kullanıldığı proksimal kolonda bulunur. Bütirat, kolon epitelyal hücreleri için birincil enerji kaynağıdır. Asetat ve propiyonatın bir kısmı ise sistemik dolaşıma ulaşır.

KZYA'ların hücresel düzeydeki etkileri iki ana sinyal mekanizması ile açıklanmıştır:

1.Histon Deasetilazların (HDAZ'lar) İnhibisyonu: Bütirat ve propiyonat gibi KZYA'lar, HDAZ aktivitesini inhibe ederek (azaltarak) gen ekspresyonunu düzenlerler. HDAZ'ların inhibisyonu, histon asetilasyon seviyelerini artırır ve bu da p21 gibi tümör baskılayıcı genlerin ifadesini artırarak hücre döngüsünün durdurulmasını, hücre farklılaşmasını ve apoptozu teşvik eder. Bu, bütiratın antitümörjenik etkisinin temelini oluşturur.

2.G-Protein Bağlı Reseptörlerin (GPR'ler) Aktivasyonu: KZYA'lar için spesifik reseptörler olarak GPR43, GPR41 ve GPR109A tanımlanmıştır. Bu reseptörler metabolizmanın ve hastalıkların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle bütirat, GPR109A'yı aktive ederek Treg hücrelerinin oluşumunu teşvik eder, kolonik inflamasyonu ve karsinogenezi baskılar. GPR43 ekspresyonunun kolorektal adenokarsinom dokularında azaldığı bildirilmiştir. KZYA'lar GPR aktivasyonu yoluyla tokluğu etkileyen GLP-1 ve PYY gibi bağırsak hormonlarının üretimini de indükler.

4.2. KZYA'ların Onkolojik Rolü

KZYA'lar genel olarak anti-kanser, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal etkilere sahiptir. Bütirat ve propiyonatın kolon kanseri hücre büyümesini inhibe edebildiği ve apoptozu neden olabileceği gösterilmiştir. Ancak, KZYA'ların etkileri bağlama ve konsantrasyona bağlıdır; örneğin, tümör dokusunda yüksek kan bütirat ve propiyonat seviyelerinin, melanom hastalarında immün kontrol noktası inhibitörü (anti-CTLA-4) tedavisine dirençle ve

yüksek Treg hücre oranıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu durum, KZYA'ların immün sistemi destekleyen Treg hücrelerini aşırı uyatarak anti-tümör immün yanıtı baskılayabileceğini düşündürmektedir (Rubinstein,2013:14).

5. Mikrobiyom Modülasyonu: Kansere Tedavisi Yanıtının Optimize Edilme

Mikrobiyotanın kanser tedavisinin (kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi) etkinliğini, toksisitesini ve hasta sağkalımını önemli ölçüde etkilediği artık kesinleşmiştir.

5.1. Tedavi Etkinliğine ve Toksisiteye Etkiler

1.İmmünoterapi (IO): Yüksek mikrobiyom çeşitliliği, anti-PD-1 gibi IO tedavilerine daha iyi yanıt ve daha uzun sağkalım ile pozitif korelasyon gösterir. Akkermansia muciniphila ve Faecalibacterium gibi faydalı bakteriler, IO tedavisine olumlu yanıt veren hastalarda zenginleşmiştir. Antibiyotik kullanımı, faydalı mikroorganizma çeşitliliğini azaltarak IO etkinliğini ciddi ölçüde düşürebilir ve immünoterapiye bağlı kolit (bağırsak iltihabı) riskini artırabilir.

2.Kemoterapi: Bağırsak mikrobiyotası, kemoterapötik ajanların metabolizmasında rol oynar. Örneğin, kolorektal kanser tedavisinde kullanılan İrinotekan'ın toksik metaboliti (SN-38G), bağırsakta bakteriyel β -glukuronidaz enzimi aracılığıyla tekrar aktif ve toksik forma (SN-38) dönüştürülerek şiddetli intestinal toksisiteye (diyare) neden olabilir. Bu enzimin aktivitesini azaltmak, tedavi toksisitesini azaltmada terapötik bir hedef haline gelmiştir. Ayrıca, Enterococcus hirae ve Barnesiella intestinihominis gibi spesifik bakterilerin Siklofosamid'in immünmodülatör etkilerini kolaylaştırarak tedavi faydasını artırdığı gözlemlenmiştir.

3.Radyoterapi: Mikrobiyota, radyasyon uygulanan saha dışında antitümör yanıt (abskobal etki) oluşturulmasına yardımcı olabilir. Radyasyona bağlı intestinal hasarda ve diyarede probiyotik veya FMT uygulaması ile azalma sağlanabildiği gösterilmiştir.

5.2. Terapötik Modülasyon Stratejileri

Mikrobiyal dengeyi yeniden sağlamak ve kanser tedavisini desteklemek için çeşitli stratejiler mevcuttur:

1. Diyet ve Yaşam Tarzı: Diyet, KZYA üretimini artırarak ve inflamasyonu azaltarak kanser riskini ve mortaliteyi azaltır. Lif açısından zengin diyetler, özellikle melanomlu hastalarda IO yanıtını iyileştirebilmektedir.

2. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotikler:

Probiyotikler: Mutajenleri bağlayıp inaktive ederek, KZYA üretimini destekleyerek ve bağışıklık sistemini modüle ederek anti-kanser etkiler gösterirler. Probiyotik kullanımında, klinik duruma özgü suşun ve dozajın seçimi kritiktir.

Prebiyotikler: Faydalı mikroorganizmaların gelişimini seçici olarak teşvik eden, sindirilemeyen gıda bileşenleridir. KZYA üretimini destekler ve patojen kolonizasyonunu engellerler.

Sinbiyotikler: Probiyotik ve prebiyotiklerin sinerjistik kombinasyonudur; tek başına kullanıldıklarından daha fazla antikarsinojenik aktivite sergileyebilirler.

3.Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT): FMT, sağlıklı bir donörden alınan dışkı süspansiyonunun alıcının bağırsağına nakledilmesidir. Tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının tedavisinde %90'a varan klinik etkinliğe sahiptir. Kanser yönetiminde, IO tedavisine yanıt vermeyen hastalarda antitumor immüniteyi artırma, radyasyon enteritisi gibi komplikasyonları yönetme ve intestinal disbiyozisle ilişkili

sindirim sistemi kanserleri için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. Ancak, uzun dönem güvenilirliği konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Wang,2021:9).

4. Nanoteknoloji Modülasyonu: Geleneksel yaklaşımların tümöre özgü olmaması ve TME'de sınırlı etkinliğe sahip olması nedeniyle nanoteknoloji, kansere neden olan mikrobiyotayı, metabolitleri ve kanser mikroçevresini değiştirerek kanser tedavisi için yeni stratejiler sunmaktadır. Nanomateriyaller; reaktif oksijen türleri aracılığıyla kanserle ilişkili bakterileri yok etme, kanserojen metabolitleri bağlama ve nanoprobiyotikler/nanoprebiyotikler gibi hedeflenmiş dağıtım sistemleri oluşturma potansiyeline sahiptir.

6. Sonuç ve Klinik Perspektifler

Mikrobiyom, kanser etiyolojisi, progresyonu ve tedavisi üzerindeki etkileri nedeniyle onkoloji alanında vazgeçilmez bir araştırma hedefi haline gelmiştir. KZYA'lar gibi koruyucu metabolitlerin gen ekspresyonunu modüle etmesi ve F. nucleatum FadA'nın onkogenik sinyal yollarını sabote etmesi gibi spesifik mekanizmalar, bu ilişkinin derinliğini göstermektedir.

Klinik olarak, mikrobiyomun yüksek IO yanıtı ve sağkalım ile pozitif korelasyonu, IO tedavisini alan hastalarda antibiyotik kullanımının kısıtlanmasını ve mikrobiyomun korunmasını gerektiren yeni klinik protokollerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Kaynakça/Referances

Louis P & ark.(2009). Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. FEMS Microbiol Lett. 2009;294(10).

Döğüş Y & ark.(2023). Mikrobiyota Kaynaklı Kısa Zincirli Yağ Asitleri ve Hastalıklar Üzerine Etkileri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2023;32(4)

Silva YP & ark.(2024). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. Front Endocrinol. 2020;11(25).

Ratajczak W & ark.(2019). & ark.(2024). Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). Acta Biochim Pol. 2019;66(1).

Smith PM & ark.(2013).The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science. 2013;341(569).

Singh N & ark.(2014). Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity. 2014;40)..

Rubinstein & ark.(2013).Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. Cell Host Microbe. 2013;14(2):

Wang S & ark.(2021). Fusobacterium nucleatum Acts as a Pro-carcinogenic Bacterium in Colorectal Cancer: From Association to Causality. Front. Cell Dev. Biol. 2021;9(9)

BÖLÜM 6

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: SAĞLIK GÜVENLİĞİNE YÖNELİK STRATEJİK TEHDİTLER VE YENİLİKÇİ ÇÖZÜM PLATFORMLARI

EMİNE YEŞİLYURT ¹

1. Küresel sağlık tehdidinin büyüklüğü ve türkiye'deki yükü

Antimikrobiyal direnç (AMD), bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler dahil olmak üzere mikroorganizmaların ilaçlara karşı direnç geliştirmesiyle ortaya çıkan, 21. yüzyılın en acil ve en büyük küresel halk sağlığı tehditlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu durumu insanlığın karşı karşıya olduğu en büyük 10 küresel sağlık tehdidinden biri olarak beyan etmiştir.

1.1. Epidemiyolojik ve Ekonomik Yük

AMD, dünya çapında her yıl yaklaşık 700.000 kişinin ilaca dirençli enfeksiyonlar sonucu hayatını kaybetmesine neden olmaktadır. Eğer bu yıkıcı eğilimler devam ederse, AMD'ye atfedilen yıllık dünya çapındaki ölümlerin sayısının 2050 yılına kadar 10 milyona yaklaşacağı tahmin edilmektedir. AMD ile ilişkili

¹ Dr.Ögr.Gör. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Orcid: 0000-0002-6100-0480

ölümlerin sayısı, koroner kalp hastalığı veya inme gibi önde gelen diğer ölüm nedenleriyle kıyaslandığında dahi önemli bir yer tutmaktadır.

Bu sağlık krizinin ekonomik sonuçları da felaket boyutundadır. Dünya Bankası, herhangi bir önlem alınmazsa, AMD'den kaynaklanan küresel Gayri Safi Yurtiçi Hasıla (GSYİH) kaybının 2030 yılına kadar yılda 3,4 trilyon ABD doları olabileceğini ve bu küresel ekonomik kaybın toplamda 100 trilyon ABD doları ile 600 trilyon ABD doları arasında bir aralığa ulaşabileceği tahminini dile getirmiştir.

1.2. Türkiye'nin Kritik Direnç Profili

Türkiye, antimikrobiyal direnç sorununun yoğun olarak yaşandığı ülkeler arasında yer almakta ve toplam antibiyotik tüketimi yüksektir. 2021 verilerine göre, Türkiye'de AMD'ye doğrudan atfedilebilen tahmini ölüm sayısı 7.610 (UI 6.140–9.070) olarak kaydedilmiştir; AMD ile ilişkili toplam ölüm sayısı ise 30.500 (UI 25.100–35.900) civarındadır. AMD ile ilişkili ölümlerin en fazla 70 yaş üstü kişilerde meydana gelmesi, bu durumun özellikle yaşlı popülasyonu etkilediğini göstermektedir. Ancak 1990 yılında bu yükün en çok 5 yaş altındaki kişilerde olması, enfeksiyon önleme çabalarının genç yaş gruplarında başarılı olduğunu, ancak sorunun yaşlı popülasyona kaydığını işaret etmektedir.

OECD raporlarına göre Türkiye, dirençli enfeksiyonlara atfedilebilecek en yüksek ölüm oranına sahip ülkeler arasında yer almaktadır. Ülkede antibiyotiklerin %35'ine direnç geliştiği bildirilmiştir. Mevcut eğilimlerin devam etmesi durumunda, Türkiye için AMD ile ilişkili ölümlerin 2030'da 35.300 (UI 28.200–43.500) seviyesine ulaşabileceği öngörülmektedir. Bu, Birleşmiş Milletler Genel Kurulu'nun 2030 yılına kadar küresel

AMD ile ilişkili ölümleri %10 azaltma hedefinin (Türkiye için 28.600 ölüm) çok üzerinde bir risk tablosudur.

1.3. Sürveyans Verileri (UAMDS-CAESAR 2024)

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (UAMDS) Ağı ve Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR-Net) 2024 verileri, Türkiye'deki invaziv izolatların (kan ve beyin omurilik sıvısı) direnç profillerinin kritik seviyelerde olduğunu göstermektedir:

Acinetobacter spp. (Karbapenem Direnci): %90'dır. Bu oran, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin neredeyse tamamen etkisiz kaldığını gösterir.

Klebsiella pneumoniae (Karbapenem Direnci): %59'dur. Üçüncü kuşak sefalosporin direnci ise %66 seviyesindedir. *K. pneumoniae*'de karbapenem direncinin, 2011'den 2023'e kadar sürekli artış gösterdiği, %11'den %55'e yükseldiği gözlenmiştir.

Pseudomonas aeruginosa (Karbapenem Direnci): %42'dir. Piperasilin-tazobaktam direnci de %40 seviyesindedir.

Staphylococcus aureus (Metisilin Direnci – MRSA): %35 olarak raporlanmıştır. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda (SHİE) MRSA yüzdesi pnömonide %46,5, kan dolaşım enfeksiyonlarında ise %55,5'tir.

Bu veriler, özellikle yoğun bakım ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kritik öneme sahip antibiyotiklere karşı dirençteki artışın, küresel haritalarda Türkiye'yi en yüksek riskli bölgeler arasına yerleştirdiğini göstermektedir.

Antimikrobiyal direncin insan, hayvan ve çevre sağlığını etkileyen ekolojik bir sorun olması nedeniyle, mücadele için koordineli, çok sektörlü bir "Tek Sağlık" yaklaşımı elzemdir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlığın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü (SGGM) koordinasyonunda 28 Mayıs 2025 tarihinde çok paydaşlı bir Ulusal Eylem Planı Çalıştayı gerçekleştirilmiştir. Bu çalıştay, DSÖ Avrupa Bölgesi Antimikrobiyal Direnç Yol Haritası (2023–2030) ile uyumlu, kanıta dayalı ve uygulanabilir bir ulusal çerçeve oluşturmayı hedeflemiştir.

Kurumsal Yönetişim ve Koordinasyon: Temel strateji, Sağlık Bakanlığı (SB), Tarım ve Orman Bakanlığı (TOB) ile Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlıklarının (ÇŞİDB) katılımıyla Ulusal AMD Koordinasyon Kurulu’nun kurulmasıdır. Bu kurul, tütünle mücadeledeki koordinasyon kuruluna benzer şekilde, en üst düzeyde siyasi sahiplenmeyi sağlayarak teknik kurullar aracılığıyla veri paylaşımı ve izlemeyi yürütecektir (Bayat F, 2024.5626).

Sürveyans Kapasitesinin Genişletilmesi: İnsan sağlığı sürveyansının (UAMDS) yanı sıra, hayvan, çevre, gıda ve atık su alanlarında da direnç izlemeye yönelik yapıların kurulması önerilmiştir. Yeni sürveyans alanları arasında HIV/Hepatit B antiviral direnci, toplum kökenli *E. coli* suşları, *Neisseria gonorrhoeae* ve mantar patojenleri (*Candida auris*, Azol dirençli *A. fumigatus*) bulunmaktadır.

Çevresel Yayılımın Kontrolü (Hedef 9): AMD’nin çevresel yayılımını azaltmaya yönelik mevzuat düzenlemeleri yapılacaktır. Özellikle AB Atık Su Direktifi ile uyumlu olarak, 100.000 P.E. (Nüfus Eşdeğeri) üzeri atık su arıtma tesislerinde antimikrobiyal kalıntı ve dirençli bakteri/gen takibinin zorunlu hale getirilmesi planlanmıştır. Bu izleme, Su Enstitüsü (SUEN) koordinasyonunda yürütülen atık su sürveyansının güçlendirilmesiyle sağlanacaktır.

Hızlı Tanı ve Ar-Ge Teşviki (Hedef 7): Yeni antimikrobiyal ilaç, aşı ve hızlı tanı kitleri geliştirme araştırmalarının teşvik edilmesi amaçlanmıştır. Tanı testlerinin doğru kullanımıyla akılcı antimikrobiyal kullanımının desteklenmesi hedeflenmiştir.

Antimikrobiyal Yönetişim (AMY) ve IPC: Tüm sağlık kuruluşlarında, Enfeksiyon Kontrol Komitesinden (EKK) ayrı bir Antimikrobiyal Yönetişim Komitesi (AMYK)'nin kurulması ve AMY programlarının hastane üst yönetimi tarafından sahiplenilmesi stratejisi öne sürülmüştür. Bu programlar, tanı-tedavi algoritmalarının yaygınlaştırılması ve yapay zekâ destekli karar destek sistemlerinin entegrasyonu ile desteklenecektir (Baklacı, 2025:18).

Antibiyotik direnci, bakteriler tarafından genetik mutasyonlar, yatay gen transferi veya antibiyotiğin hedef proteinini değiştiren mekanizmalar aracılığıyla geliştirilir. Hücre içi konsantrasyonun azaltılması (porinlerin mutasyonu veya akış pompaları), antibiyotik hedefinin modifikasyonu (giraz mutasyonu) ve enzimatik inaktivasyon (beta-laktamazlar) temel direnç mekanizmalarıdır.

Kritik Kolistin Direnci: Kolistin, genellikle son çare olarak kullanılan bir polimiksin antibiyotığıdır. Kolistin direnci, karbapenem direncinin yüksek olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir. *mcr-1* geni tarafından kodlanan plazmit aracılı kolistin direncinin (Çin'de *E. coli*'de tespit edildiği gibi) gıda hayvanları, insanlar ve çevre arasında yayıldığı gözlemlenmiştir.

Özellikle *Klebsiella pneumoniae*'da kolistin direnci, kromozomal mutasyonlar (örneğin MgrB genindeki mutasyonlar) yoluyla hızla artmaktadır. Kolistin dirençli *K. pneumoniae* suşları arasında ST101 gibi yüksek riskli klonlar, enfeksiyonlarda yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu klonların yüksek virülans (özellikle yersiniabaktin gibi siderofor salınımı) göstermesi, mortaliteyi daha da artırmaktadır.

2. Yenilikçi tıbbi çözüm platformları

Antibiyotiklerin yetersiz kaldığı "Antibiyotik Sonrası Dönem" tehdidi altında, araştırmalar yeni antimikrobiyal ajanlar ve

tedavilere odaklanmaktadır. DSÖ'nün 2024 raporu, mevcut klinik geliştirme aşamasındaki ürünlerin artan direnç yayılımıyla mücadele etmek için yetersiz kaldığını ve daha fazla yenilikçi Ar-Ge çabası gerektiğini vurgulamaktadır.

2.1. Antimikrobiyal Peptitler (AMP'ler)

AMP'ler, doğuştan gelen bağışıklık sistemlerinin savunma molekülleri olup, kısa ve pozitif yüklü peptitlerdir. Bakterilerin bu moleküllere karşı nadiren direnç geliştirmesi, onları gelecek vaat eden bir alan yapmaktadır.

Benzersiz Mekanizma: Geliştirilen bu moleküllerin yapısı helikal (matkap ucu gibi) olup, bakterinin çeperine girerek delikler oluşturur. Bakterinin çeper yapısını genetik olarak kolayca değiştirememesi nedeniyle, bu mekanizmaya karşı direnç geliştirmesi oldukça zordur.

Etkinlik ve Potansiyel: Bu peptit moleküller, laboratuvar ve klinik örneklerde olağanüstü başarı sağlamıştır. Çoklu ilaç direnci taşıyan ve piyasada var olan hiçbir antibiyotiğin işe yaramadığı 245 farklı klinik örnek üzerinde yapılan çalışmada, bu yeni antibiyotiklerin tümüne karşı %100 etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkinlik, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* gibi dirençli bakteriler ve hatta *Candida* gibi mantar türleri üzerinde de gözlenmiştir.

Klinik Hedef: Moleküllerin insan hücreleri üzerinde toksik etki yaratmadığı ve üretimlerinin kolay olduğu belirtilmiştir. Patent başvurusu tamamlanan bu yeni nesil antibiyotiğin, 5 yıl içinde klinik kullanıma sunulması hedeflenmektedir.

2.2. Faj Terapisi ve Biyoteknolojik Uygulamaları

Bakteriyofajlar (fajlar), bakterilerin virüsleri olup, hızla gelişen antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir alternatiftir. Fajlar, dünyada ekosistemin her yerinde, bakteri sayısının tahmini 10 katı kadar mevcuttur.

Avantajları:

Yüksek Konakçı Spesifikliği: Fajlar hedef bakteriye özgüdür ve bu, sistemik mikrobiyal ekosistemi (mikrobiyotayı) koruma potansiyeli sunarak antibiyotiklerin neden olduğu disbiyotik etkileri en aza indirir.

Oto-Amplifikatif Farmakodinami: Fajlar, hedef ortamda çoğalabildikleri için düşük başlangıç dozlarıyla bile yüksek lokal biyoyararlanım sağlayarak enfeksiyon dinamiklerine adapte olabilir.

MDR/XDR Suşlara Etkinlik: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi çoklu ilaç dirençli (MDR) suşlara karşı yüksek etkinlik gösterir.

Biyofilm Disrupsiyonu: Bazı fajlar, kronik enfeksiyonların temel nedeni olan biyofilm matrislerini çözebilen depolimeraz enzimleri üretebilir.

Zorluklar ve Gelişim Alanları: Faj terapisinin temel zorluğu, her fajın spesifik bir bakteri suşuna özgü olmasıdır (dar spektrum). Bu, akut enfeksiyonlarda hızlı müdahale için uygun fajın derhal tespit edilmesini gerektirir.

Hızlı Tanı Platformları: Kişiselleştirilmiş faj tedavisinde, fajın bakteriyel lizis (parçalanma) sonucu açığa çıkan ATP'yi biyoluminesans reaksiyonu ile ölçerek, antibiyotik dirençli bakteriye etkin olan fajı ve uygun konsantrasyonunu 6 saat gibi kısa bir süre içerisinde belirleyebilen yüksek verimli (high-throughput) platform teknolojileri geliştirilmiştir.

Faj Bankaları: Acil durumlara hızlı yanıt verebilmek için, yerel olarak izole edilmiş ve karakterize edilmiş faj koleksiyonlarının ulusal veya bölgesel "faj bankaları" olarak oluşturulması zorunludur. Eski Sovyetler Birliği bunu uzun yıllar başarılı bir şekilde uygulamıştır. Günümüzde sanayileşmiş ülkeler

(ABD, Portekiz, İspanya, Danimarka, Kore) AMR'ye hazırlanmak için Citizen Phage Library, Felix d'Herelle Merkezi, Mikroliz MTBB gibi bankaları kurmaya başlamıştır.

Faj Mühendisliği: Fajların genetik yapısı CRISPR-Cas sistemleri veya sentetik biyoloji yöntemleriyle modifiye edilerek litik kapasiteleri artırılabilir veya antimikrobiyal peptitler gibi antibakteriyel yükler taşımaları sağlanabilir. Örneğin, CRISPR-Cas3 teknolojisini kullanan mühendislik ürünü fajlar, bakteriyel DNA'yı onarılamaz şekilde parçalayarak normal fajlardan daha güçlü öldürme sağlar.

Yerel Sinerji Çalışmaları: Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan araştırmalarda, *Pseudomonas aeruginosa* suşuna karşı izole edilen GAÜNKPP10 fajının piperasilin-tazobaktam antibiyotiği ile kombinasyonunun, hem planktonik hücrelerde hem de biyofilm oluşumunda sinerjistik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

2.3. Diğer Yenilikçi Yöntemler

Yeni tedavi yaklaşımları sadece AMP'ler ve fajlarla sınırlı değildir:

Nanobiyotikler: Nanomateryaller, antibiyotikleri bakteri hücrelerine ileterek etkilerini artırır, pozitif yüklü kaplamaları sayesinde biyofilm oluşumunu engeller ve antibiyotiklerin farmakokinetiğini iyileştirir.

CRISPR-Cas9: CRISPR tabanlı antimikrobiyaller, bakterilerdeki antibiyotik direnç genlerini hedefleyerek devre dışı bırakabilir, böylece antibiyotiklerin tekrar etkili hâle gelmesini sağlayabilir. Bu yaklaşımın en büyük avantajı, sadece patojen bakterileri hedeflemesi ve komensal mikrobiyotayı korumasıdır.

3. Enfeksiyon Önleme ve Kontrol stratejileri

Antimikrobiyal direncin önlenmesi ve kontrolü, yeni ilaç keşfi kadar hayati öneme sahiptir. AMD'nin yayılımının engellenmesinde en etkili yöntemler enfeksiyon kontrol önlemleridir.

3.1. Hastane Enfeksiyonlarının Yönetimi ve Hukuksal Boyutu

Hastane (nozokomiyal) enfeksiyonları, hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra veya taburculuktan sonra 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Bu enfeksiyonların insidansı hastane genelinde %3-17 iken, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) %25-50'ye çıkmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %70'i antibiyotiklere çok dirençli mikroorganizmalarla gelişmektedir.

Türkiye'de Enfeksiyon Kontrol Kurulları (EKK), 2005 yılında yayımlanan "Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği" ile yasal zorunluluk haline gelmiştir. Bu yönetmelik, EKK'nın sürveyans, politika belirleme ve antibiyotik kullanımını izleme gibi görevlerini tanımlar. Hastane enfeksiyonları, hukuki boyutta bir "malpraktis" (tıbbi hata) olarak değerlendirilebilmekte olup, enfeksiyonun gelişimi ile hekimin veya sağlık personelinin kusurlu eylemi (ihmal veya kasıt) arasında nedensellik bağının kurulması hukuki sorumluluk gerektirir (Kumar, 2025:224).

3.2. Temel Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları

AMD'nin sağlık tesislerinde yayılmasını önlemek için temel IPC (Infection Prevention and Control) önlemleri şunlardır:

El Hijyeni: Hastadan hastaya mikroorganizma yayılımını önlemede en etkili yöntemdir. Ellerde gözle görülür kirlenme yoksa %60-95 alkol içeren el dezenfektanı ile ovalanması yeterlidir. Kan ve sekresyonla kirlenme varsa antiseptik sabunla yıkanmalıdır. Eldiven kullanımı, el hijyeni gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Akılcı Antimikrobiyal Kullanımı (AİK): Antibiyotiklerin sadece gerektiğinde, doğru dozda ve sürede kullanılması esastır. Ampirik tedavi, ancak sepsis, menenjit gibi kısıtlı sayıda enfeksiyonda endikedir. Cerrahi profilaksi, temiz-kontamine ve bazı özel temiz cerrahi girişimlerde önerilir; kontamine ve kirli cerrahi girişimlerde ise antibiyotik kullanımı tedavi amaçlıdır.

İzolasyon Önlemleri:

Standart Önlemler: Tüm hastalara, tanısına bakılmaksızın uygulanır. Kan, ter hariç tüm vücut sıvıları ve bütünlüğü bozulmuş deri potansiyel olarak enfeksiyöz kabul edilir.

Bulaşa Dayalı Önlemler (Temas, Damlacık, Hava Yolu): MDR patojenler (MRSA, VRE, GSBL) için temas izolasyonu (tek kişilik oda, eldiven, önlük) uygulanır. Hava yoluyla bulaşan enfeksiyonlar (tüberküloz, suçiçeği, kızamık) için hastalar negatif basınçlı, saatte 6-12 hava değişimli odalarda N95 maske ile izlenmelidir.

Tıbbi Atık Yönetimi: Tıbbi atıklar, enfeksiyöz atıklar (kırmızı torba), patolojik atıklar ve kesici-delici atıklar (delinmeye dayanıklı kutular) olarak ayrıştırılmalıdır. Tıbbi atık torbaları en fazla 3/4 oranında doldurulur, sıkıştırılmaz ve başka bir kaba aktarılmaz. Kesici-delici atıklar (iğneler, bistüriler) tekrar kapatılmamalı veya bükülmemelidir.

Çevresel Temizlik ve Dezenfeksiyon: Yer ve yüzeylerin rutin temizliği deterjanlarla yapılırken, kan/sekresyon bulaşı veya salgın durumunda dezenfektan kullanılmalıdır. *Clostridium difficile* salgınlarının kontrolünde en etkin dezenfektan sodyum hipoklorittir.

3.3. Özellikli Alanlarda Kontrol

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ): AMD krizinin en yoğun yaşandığı yerlerdir. YBÜ'lerde, Kateter İlişkili Kan Dolaşımı

Enfeksiyonlarını (KİKDE) önlemek için merkezi kateter takılırken steril önlük, maske, steril eldiven ve büyük steril örtüden oluşan maksimum bariyer önlemlerine uyulmalıdır. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) için hastanın yarı oturur pozisyonda (45° açıda) tutulması, ağız bakımının düzenli yapılması ve endotrakeal tüplerin gereksiz yere değiştirilmemesi temel önlemlerdendir (McCallin, 2023:18).

Ameliyathaneler: Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde pozitif basınçlı havalandırma (saatte 15 hava değişimi, %90 filtre etkinliği), minimal trafik ve cerrahi el hijyeni kritiktir.

İmmünsüpresif Hasta Bakım Alanları: İnvaziv fungal enfeksiyon riski nedeniyle koruyucu ortam (pozitif basınç, HEPA filtre, >12 hava değişimi) gereklidir. Bu alanlarda kuru veya taze çiçek bulundurulmamalıdır. İnşaat ve onarım çalışmalarında özellikle mantar sporlarının yayılımına karşı sıkı önlemler (negatif basınçlı odalar, HEPA filtreli vakum) alınmalıdır.

Yenidoğan Üniteleri (YDÜ): Bebeklerin bağışıklık sistemi zayıf olduğundan, YDÜ’lerde her 3 bebek için bir lavabo bulunması ve el hijyenine mutlak uyulması gerekir. Küvözlerin düzenli temizliği ve dezenfeksiyonu (özellikle sodyum hipoklorit gibi irritasyona neden olabilecek dezenfektanların dikkatli kullanımı) esastır.

4. Uluslararası İş Birliği ve Gelecek Perspektifi

AMD ile mücadele, ulusal çabaların ötesinde küresel iş birliğini gerektirmektedir. Türkiye, DSÖ CAESAR Ağı ve GLASS Ağı gibi uluslararası sürveyans sistemlerine veri raporlamaktadır.

4.1. Avrupa Ortaklıkları ve Araştırma Fonları

Ufuk Avrupa kapsamında, TÜBİTAK’ın da üye olduğu Avrupa Tek Sağlık Antimikrobiyal Direnç Ortaklığı (EUP OHAMR), 2025–2035 yıllarını kapsayan bir araştırma çerçevesi

oluşturmuştur. Bu ortaklığın misyonu, Tek Sağlık yaklaşımıyla dirençli patojenlerin izlenmesini, daha iyi tanı yöntemlerini ve etkili enfeksiyon tedavilerini desteklemektir. OHAMR'nin ilk çağrısı olan “Tedaviler ve Tedavi Protokollerine Uyum (OH TREAT)” projesi, 2025 sonunda açılmış olup, 31 milyon Euro'nun üzerinde bir bütçeyle, direnç gelişimini azaltacak yeni kombinasyon tedavileri ve tedavi protokollerine uyumu artıracak dijital araçlar geliştirmeyi hedeflemektedir.

4.2. Faj Terapisinin Geleceği ve GMP Standartları

Faj terapisinin geleceği umut vericidir ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) bu alandaki araştırmaları desteklemektedir. Faj terapisi ürünlerinin yaygınlaşması için en büyük zorluk, ne Kuzey Amerika ne de Avrupa pazarlarında (FDA veya EMA tarafından) onaylanmış faj veya faj ürünü bulunmamasıdır. Bu nedenle tedaviler genellikle acil kullanım izni kapsamında yürütülmektedir. Fajların genetik modifikasyon ve sentetik genom tasarımı yoluyla geliştirilmesi (Faj Mühendisliği), bu alandaki regülasyon ve standardizasyon çalışmalarının (GMP koşulları) ilerlemesiyle klinik uygulamada yaygınlaşacaktır.

4.3. Bütüncül Yaklaşımın Önemi

Ulusal Eylem Planı'nın da teyit ettiği üzere, AMD ile mücadele AİK, IPC, Bağışıklama (erişkin ve çocuk aşıları), Çevresel Kontrol ve Ar-Ge Desteği (yeni ilaç, aşı ve hızlı tanı kitleri) olmak üzere beş ana sütuna dayanmalıdır. AMD krizinin çözümü, tıp profesyonelleri olarak bizim önderliğimizde, disiplinler arası kararlı iş birliği, bilimsel yenilikçilik ve sürekli sürveyans ile mümkündür. Geleceğimizi korumak için bugün eyleme geçmeliyiz.

Kaynakça/Referances

Bayat F & ark.(2024). High throughput platform technology for rapid target identification in personalized phage therapy. *Nature Communications*. 15(5626).

McCallin & ark.(2023). SESGNTA - ESCMID study group for non-traditional antibacterials, Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023.10(18).

Kumar R & ark.(2025). Intelligence Architectures and Machine Learning Applications in Contemporary Spine Care (2025). *Intelligence Architectures and Machine Learning Applications in Contemporary Spine Care*. Bioengineering 69(2), 224.

Baklacı Ş & ark.(2025). Radyolojide Yapay Zeka ile Hata ve Risk Yönetimi: Daha Güvenli ve Hızlı Tanı. *Radyolojide Yapay Zeka ile Hata ve Risk Yönetimi: Daha Güvenli ve Hızlı Tanı*. CranioCatch Blog 72(10),18. .

