

MODERN TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

PATOGENEZDEN KLİNİĞE

Editör

GÜLSÜM KAYA



BİDGE Yayınları

Modern Tıbbi Mikrobiyoloji: Patogenezden Kliniğe

Editör: Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm KAYA

ISBN: 978-625-8995-36-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-03-25

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 bilimi, günümüz tıbbında enfeksiyon hastalıklarının tanı, tedavi ve önlenmesinde temel bir taş olarak yer almaktadır. Moleküler düzeyde patojenlerin anlaşılması, hem bireysel hasta yönetiminde hem de toplumsal sağlık stratejilerinin geliştirilmesinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır. Son yıllarda, mikrobiyal genomik, bağışıklık yanıtları ve mikrobiyota çalışmaları sayesinde tıbbi mikrobiyolojinin sınırları hızla genişlemekte, yeni tanı ve tedavi yaklaşımları klinik uygulamaya entegre edilmektedir.

Bu kitap, nörotropik virüslerden preeklampsi ve mikrobiyom ilişkisine, besin zehirlenmelerinden kronik böbrek yetmezlikli hastalarda enfeksiyon göstergelerine kadar geniş bir yelpazede güncel konuları ele almaktadır. Her bir bölüm, alanında uzman yazarlar tarafından, en yeni bilimsel veriler ışığında hazırlanmış olup, hem temel bilim hem de klinik pratik açısından okuyucuya değerli bilgiler sunmaktadır. Özellikle genomik analizlerin ve moleküler yöntemlerin giderek daha fazla kullanıldığı tıbbi mikrobiyoloji pratiğinde, bu eserin güncel yaklaşımlara ışık tutacağına inancımız tamdır.

Bilimsel bilginin hızla yenilendiği günümüz tıbbında, sağlık profesyonellerinin ve araştırmacıların yeni gelişmeleri takip etmeleri büyük önem taşımaktadır. Bu kitap, hem öğrenciler hem akademisyenler hem de klinisyenler için kapsamlı bir başvuru kaynağı olarak tasarlanmıştır. Emeli geçen tüm yazar ve katkı sunanlara teşekkür eder, eserin okuyuculara faydalı olmasını dileriz.

Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm KAYA

İÇİNDEKİLER

BESİN ZEHİRLENMELERİ	1
<i>ADEM KÖSE</i>	
NÖROTROPİK VİRÜSLER: VİRAL PATOGENEZLERİ İLE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	20
<i>ZEYNEP AYAYDIN</i>	
HPV ENFEKSİYONLARINA MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM	36
<i>EMİNE YEŞİLYURT</i>	
Hpv’de Güncel Pcr Analizi ve Genomik Çalışmalar	48
<i>EMİNE YEŞİLYURT</i>	
SESSİZ SALGIN TRİCHOPHYTON MENTAGROPHYTES ..	60
<i>VEYSEL AKCA</i>	
PREEKLAMPSİ VE MİKROBİYOM: ANNE-BEBEK SAĞLIĞINDA MİKROBİYAL VE METABOLİK ETKİLEŞİMLER	75
<i>Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm KAYA</i>	
BAĞIRSAK BARİYER DİSFONKSİYONUNUN DENEYSEL MODELLERİ MEKANİSTİK YAKLAŞIMLAR VE TRANSLASYONEL YANSIMALAR	91
<i>NECİP GÖKHAN TAS</i>	

BÖLÜM 0

BESİN ZEHİRLENMELERİ

Adem KÖSE¹

Giriş

Besin kaynaklı hastalıklar, özellikle enfeksiyon hastalıkları pratiğinde sık karşılaşılan klinik tabloların başında gelmektedir. Kontamine gıda veya içeceklerin tüketilmesi sonucunda gelişen bu hastalıklar, çoğunlukla bakteriler, virüsler, parazitler veya mikroorganizmalara ait toksinler aracılığıyla ortaya çıkar. Klinik spektrum hafif ve kendini sınırlayan gastroenterit tablolarından, ciddi sistemik enfeksiyonlara ve hatta yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar geniş bir yelpazede seyredebilir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre her yıl yüz milyonlarca insan gıda kaynaklı enfeksiyonlardan etkilenmekte ve bu hastalıklar özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde ciddi bir sağlık yükü oluşturmaktadır (2).

Besin kaynaklı hastalıkların patogenezi ve klinik özellikleri etken mikroorganizmanın biyolojik özelliklerine bağlı olarak önemli farklılıklar gösterir. Genel olarak bu hastalıklar üç temel mekanizma ile gelişir: mikroorganizmanın gastrointestinal sistemde çoğalarak enfeksiyon oluşturmaları, mikroorganizma tarafından üretilen toksinlerin alınması sonucu gelişen intoksikasyon tabloları veya enfeksiyon sırasında üretilen toksinlerin klinik tabloya aracılık ettiği toksin aracılı enfeksiyonlardır. Besin kaynaklı hastalıkların büyük kısmından bakteriyel patojenler sorumludur. *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., patojenik *Escherichia coli* suşları, *Listeria monocytogenes* ve *Vibrio* türleri dünya genelinde en sık bildirilen bakteriyel etkenler arasında yer almaktadır. Bunun yanında *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Clostridium perfringens* gibi mikroorganizmalar önceden oluşmuş toksinlerin alınmasıyla gelişen hızlı başlangıçlı klinik tabloların başlıca nedenleri arasında bulunmaktadır. Viral etkenlerden özellikle Norovirüsler ve

¹ Doç. Dr. Adem Köse, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Malatya, adem.kose@inonu.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-1853-1243

Rotavirüsler, toplu tüketim alanlarında gelişen salgınların önde gelen nedenleri olarak kabul edilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte bazı parazitler de kontamine gıdalar aracılığıyla bulaşarak gastrointestinal hastalıklara yol açabilir (3).

Besin kaynaklı enfeksiyonların klinik spektrumu oldukça geniştir. En sık görülen tablo akut gastroenterit olup bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal ile karakterizedir. Bununla birlikte bazı patojenler invaziv enfeksiyonlara neden olarak bakteriyemi, menenjit veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi ağır klinik tablolar oluşturabilir. Özellikle yaşlılar, küçük çocuklar, gebeler ve immünsüprese hastalar gıda kaynaklı patojenlere karşı daha yüksek risk altındadır ve bu gruplarda hastalık daha ağır seyredebilir. Örneğin *Listeria monocytogenes* enfeksiyonları gebelerde fetal kayıplara yol açabilirken, immünsüprese hastalarda meningoensefalit veya sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (4).

Klinik pratikte besin kaynaklı enfeksiyonlarda, ayrıntılı bir epidemiyolojik öykü ile birlikte uygun mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Hastanın yakın zamanda tükettiği gıdalar, benzer semptomları olan başka kişilerin varlığı, inkübasyon süresi ve klinik bulgular olası etkenlerin belirlenmesinde önemli ipuçları sağlar. Son yıllarda gelişen moleküler tanı yöntemleri, özellikle çoklu patojenleri aynı anda saptayabilen gastrointestinal panel testleri sayesinde etkenlerin daha hızlı ve doğru şekilde belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Tedavi yaklaşımı çoğu hastada destek tedavisine dayanmakla birlikte bazı durumlarda antimikrobiyal tedavi gerekebilir. Özellikle ağır klinik seyir gösteren, invaziv enfeksiyon bulguları olan veya yüksek risk grubunda yer alan hastalarda uygun antibiyotik tedavisi önem taşır. Bunun yanında gıda kaynaklı salgınların erken tanınması ve kontrol altına alınması enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir (5).

Besin zehirlenmeleri enfeksiyon hastalıkları pratiğinde hem sporadik vakalar hem de salgınlar şeklinde karşımıza çıkan önemli klinik durumlardır. Bu nedenle besin kaynaklı enfeksiyonların epidemiyolojisi, patogenezi, klinik özellikleri ve yönetim stratejilerinin iyi anlaşılması, etkili klinik yaklaşım ve uygun halk sağlığı müdahaleleri açısından büyük önem taşımaktadır (4, 5).

TANIMLAR

Besin zehirlenmeleri, gıda kaynaklı enfeksiyonları, gıda kaynaklı intoksikasyonları ve toksin aracılı enfeksiyonları içeren bir üst kavramdır.

Gıda Kaynaklı Enfeksiyonlar:

Gıda kaynaklı enfeksiyonlar, patojen mikroorganizmaların kontamine gıdalar aracılığıyla gastrointestinal sisteme ulaşması ve burada çoğalarak enfeksiyon oluşturmaları sonucunda gelişir. Bu gruptaki hastalıklarda klinik çoğunlukla mikroorganizmanın intestinal mukozada çoğalması, invazyon yapması veya enterotoksin üretmesi sonucunda ortaya çıkar. İnkübasyon süresi genellikle birkaç saat ile birkaç gün arasında değişmektedir, hastalığın gelişmesi için mikroorganizmanın konak dokularda çoğalması gereklidir. Bu mekanizma ile gelişen besin zehirlenmesi etkenleri arasında *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.*, Enteropatojenik (EPEC) ve *Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC)* suşları, *Vibrio türleri* ve *Listeria monocytogenes* yer almaktadır. Bu patojenlerin bir kısmı yalnızca gastrointestinal enfeksiyonlara neden olurken, bazıları intestinal bariyeri aşarak sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Özellikle *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella enterica* gibi patojenler bakteriyemi ve invaziv enfeksiyonlara neden olabilme potansiyeline sahiptir (6).

Gıda Kaynaklı İntoksikasyonlar:

Gıda kaynaklı intoksikasyonlar, mikroorganizmaların gıdada çoğalması sırasında ürettikleri toksinlerin tüketilmesi sonucunda gelişen klinik tablolardır. Bu durumda hastalık önceden oluşmuş toksinin etkisi ile ortaya çıkar. Bu nedenle inkübasyon süresi genellikle oldukça kısadır ve çoğu zaman birkaç saat içinde semptomlar başlar. Bu mekanizma ile gelişen besin zehirlenmelerinin klasik etkenleri arasında *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* (emetik tip) ve bazı durumlarda *Clostridium botulinum* tarafından üretilen toksinler yer almaktadır. Özellikle *Staphylococcus aureus* enterotoksinleri ısıya oldukça dirençli olup gıdanın yeniden ısıtılması toksini inaktive etmeyebilir. Bu nedenle uygun olmayan gıda saklama koşulları, özellikle oda sıcaklığında uzun süre bekletilen protein içeriği yüksek gıdalar bu tür zehirlenmeler için önemli risk oluşturur (7).

Toksin Aracılı Enfeksiyonlar:

Toksin aracılı enfeksiyonlarda ise mikroorganizma kontamine gıda aracılığıyla gastrointestinal sisteme ulaşır ve burada çoğalarak toksin üretir. Klinik tablo esas olarak bu toksinlerin etkisi ile ortaya çıkar. Bu kategoriye en iyi örneklerden biri *Clostridium perfringens* tarafından oluşturulan besin zehirlenmeleridir. Kontamine gıdanın tüketilmesinden sonra bakteriler ince bağırsakta çoğalır ve enterotoksin üretir. Benzer

şekilde bazı *Bacillus cereus* da intestinal sistemde toksin üretimi diyare ile besin zehirlenmesine neden olabilir (8).

Enfeksiyon hastalıkları açısından klinik önemi

Besin zehirlenmelerinin patogenetik mekanizmasının doğru anlaşılması klinik yönetim açısından önemlidir. Örneğin çok kısa inkübasyon süresi (1–6 saat) ile gelişen ani kusma tabloları genellikle önceden oluşmuş toksinlerin alındığını düşündürür, 12–72 saatlik inkübasyon süresi ise bakteriyel gastroenterit etkenlerini daha olası hale getirir. Benzer şekilde ateş, kanlı ishal veya sistemik bulguların varlığı invaziv bakteriyel enfeksiyonları düşündürür ve bu durumlarda mikrobiyolojik tanı ile hedefe yönelik tedavi gerekebilir. Salgın araştırmalarında inkübasyon süresi, tüketilen gıda türü ve klinik semptomların dağılımı olası etkenlerin hızlı bir şekilde belirlenmesine yardımcı olur. Bu nedenle besin kaynaklı hastalıkların değerlendirilmesinde klinik bulguların yanı sıra epidemiyolojik verilerin de dikkatle analiz edilmesi gerekir (9).

Epidemiyoloji ve halk sağlığı önemi

Besin kaynaklı hastalıklar, dünya genelinde görülen en yaygın enfeksiyonlardan biridir ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli morbiditeye neden olmakta, bazı durumlarda ciddi komplikasyonlar ve ölümlerle sonuçlanmaktadır. WHO tarafından yayımlanan analizlerine göre her yıl yaklaşık 600 milyon kişi gıda kaynaklı hastalıklardan etkilenmekte ve bu olguların yaklaşık 420.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Bu ölümlerin önemli bir kısmı düşük ve orta gelirli ülkelerde görülür ve özellikle çocuklar en yüksek risk grubunu oluştururlar. Beş yaş altı çocuklar, tüm olguların yaklaşık üçte birini oluşturur ve gıda kaynaklı enfeksiyonlara bağlı ölümlerin önemli bir bölümünden sorumludur (10).

Besin kaynaklı hastalıkların epidemiyolojisi coğrafi bölgelere göre de önemli farklılıklar gösterebilir. Örneğin Avrupa ve Kuzey Amerika'da *Campylobacter* enfeksiyonları, bakteriyel gastroenteritlerin en sık nedeni olarak bildirilmektedir. *Salmonella* enfeksiyonları ise özellikle yumurta, kümes hayvanları ve kontamine et ürünleri ile ilişkili salgınlarda öne çıkmaktadır. Viral etkenler arasında özellikle *Norovirüsler*, dünya genelinde akut gastroenterit salgınlarının en sık nedenlerinden biridir, çoğunlukla kapalı topluluklarda veya toplu tüketim alanlarında hızla

yayılabilir ve gıda ile temas eden enfekte bireyler aracılığıyla bulaşabilir. Bu nedenle restoranlar, okul yemekhaneleri ve hastaneler gibi toplu yaşam alanlarında gelişen salgınların önemli bir kısmından *Norovirüsler* sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda farklı ülkelerde bildirilen bazı büyük salgınlar, kontamine taze sebzeler, süt ürünleri veya hazır gıda ürünleri ile ilişkilendirilmiştir. Türkiye’de de besin kaynaklı enfeksiyonlar önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde bildirilen gıda kaynaklı salgınların önemli bir bölümü bakteriyel patojenlerle ilişkilidir ve özellikle *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus* gibi etkenler sık bildirilen patojenler arasında yer almaktadır. Besin kaynaklı hastalıkların epidemiyolojisi yalnızca enfeksiyon hastalıkları açısından değil aynı zamanda gıda güvenliği politikaları açısından da büyük önem taşır. Etkili sürveyans sistemleri, laboratuvar kapasitesinin artırılması ve hızlı epidemiyolojik incelemeler sayesinde gıda kaynaklı salgınlar erken dönemde tespit edilebilir ve kontrol altına alınabilir (11).

Tablo 1. *Besin kaynaklı başlıca patojenler, bulaş kaynakları ve tipik inkübasyon süreleri*

Etken mikroorganizma	Başlıca bulaş kaynağı	Tipik inkübasyon süresi	Klinik özellik
<i>Staphylococcus aureus</i>	Krema içeren gıdalar, süt ürünleri, salatalar	1–6 saat	Ani başlayan bulantı ve kusma
<i>Bacillus cereus</i> (emetik tip)	Pirinç ve nişastalı gıdalar	1–6 saat	Kusma baskın gastroenterit
<i>Bacillus cereus</i> (diyareik tip)	Et, sebze ve soslar	8–16 saat	Sulu diyare
<i>Clostridium perfringens</i>	Büyük miktarda hazırlanmış et yemekleri	8–16 saat	Karın ağrısı ve sulu diyare

Etken mikroorganizma	Başlıca bulaş kaynağı	Tipik inkübasyon süresi	Klinik özellik
<i>Salmonella spp.</i>	Kümes hayvanları, yumurta, et ürünleri	6–48 saat	Ateş, diyare, abdominal ağrı
<i>Campylobacter jejuni</i>	Kümes hayvanları, pastörize edilmemiş süt	2–5 gün	İnflamatuvar gastroenterit
<i>Shigella spp.</i>	Kontamine gıdalar ve fekal–oral bulaş	1–3 gün	Dizanteri, kanlı ishal
Shiga toksin üreten <i>E. coli</i> (STEC)	Az pişmiş kıyma, kontamine sebzeler	3–4 gün	Hemorajik kolit, HÜS
<i>Listeria monocytogenes</i>	Pastörize edilmemiş süt ürünleri, hazır gıdalar	1–4 hafta	İnvaziv enfeksiyonlar
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Çiğ veya az pişmiş deniz ürünleri	12–24 saat	Sulu diyare
<i>Norovirüs</i>	Kontamine gıdalar, toplu tüketim alanları	12–48 saat	Kusma ve diyare
<i>Giardia intestinalis</i>	Kontamine su ve gıdalar	1–2 hafta	Uzamış diyare

a. Inkübasyon süreleri ortalama değerleri temsil eder ve etken mikroorganizmaya, alınan inokulum miktarına ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

b. HÜS: Hemolitik üremik sendrom.

Besin zehirlenmeleri etiyojoloji

Besin kaynaklı hastalıkların etiyojojisinden bakteriler, virüsler, parazitler ve bazı mikroorganizmaların ürettiği toksinler sorumlu olabilir. Bunların büyük çoğunluğu bakteriyel patojenler ve bakteriyel toksinler ile ilişkilidir.

Bakteriyel Etkenler: Bakteriler besin kaynaklı enfeksiyonların en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Bu mikroorganizmalar kontamine gıdaların tüketilmesi sonucunda gastrointestinal sisteme ulaşarak enfeksiyon oluşturabilir veya bazı durumlarda sistemik yayılım gösterebilir.

***Salmonella spp.*:** Dünya genelinde en sık bildirilen gıda kaynaklı bakteriyel patojenlerden biridir. Özellikle kümes hayvanları, yumurta ve yetersiz pişirilmiş et ürünleri başlıca bulaş kaynaklarıdır. *Salmonella* enfeksiyonları çoğunlukla akut gastroenterit tablosu ile seyretmekle birlikte bazı hastalarda bakteriyemi ve invaziv enfeksiyonlara yol açabilir (12).

***Campylobacter jejuni*:** Birçok gelişmiş ülkede bakteriyel gastroenteritin en sık nedenlerinden biridir. En önemli bulaş kaynağı kontamine kümes hayvanı ürünleridir. *Campylobacter* enfeksiyonları genellikle ateş, karın ağrısı ve kanlı ishale neden olan inflamatuvar gastroenterit tablosu ile karakterizedir. Ayrıca nadir olmakla birlikte Guillain–Barré sendromu gibi post-enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilendirilir (13).

***Shigella spp.*:** Özellikle fekal–oral bulaşın kolay olduğu ortamlarda salgınlara neden olabilen önemli bir patojendir. *Shigella* enfeksiyonları genellikle düşük inokulum ile bulaşabilmesi nedeniyle hızlı yayılım gösterir ve dizanteri benzeri klinik tablolar oluşturabilir (14).

***Patojenik Escherichia coli suşları*:** Besin kaynaklı enfeksiyonların önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle *enterohemorajik E. coli (EHEC)* veya diğer adıyla *Shiga toksin üreten E. coli (STEC)* enfeksiyonları kanlı ishal ile seyredebilir ve bazı hastalarda hemolitik üremik sendrom (HÜS) gelişimine yol açabilir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla yetersiz pişirilmiş kıyma ürünleri ve kontamine sebzeler ile ilişkilidir (15).

***Listeria monocytogenes*:** Özellikle immünsüprese bireylerde, yaşlılarda ve gebelerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir gıda kaynaklı patojendir. Kontamine süt ürünleri, yumuşak peynirler ve hazır tüketilen gıdalar başlıca bulaş kaynakları arasında yer almaktadır. *Listeria* enfeksiyonları invaziv seyredebilir ve bakteriyemi, menenjit veya gebelerde fetal enfeksiyonlara neden olabilir (16).

Bunların dışında ***Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*** ve bazı durumlarda ***Aeromonas türleri*** de gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen diğer bakteriyel etkenlerdir.

Viral Etkenler: Özellikle toplu yaşam alanlarında gelişen gastroenterit salgınlığının önemli bir bölümünden sorumludur. Bu enfeksiyonlar genellikle kontamine gıdalar veya enfekte bireylerin gıdaya teması sonucunda bulaşır.

Norovirüsler: Dünya genelinde akut gastroenterit salgınlığının en sık nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Düşük enfeksiyöz doz ile bulaşabilmesi nedeniyle özellikle restoranlar, hastaneler ve okul yemekhaneleri gibi kapalı ortamlarda hızla yayılabilir. Klinik tablo genellikle ani başlayan kusma, bulantı ve sulu ishal ile karakterizedir (17).

Rotavirüsler: Özellikle çocukluk çağında görülen akut gastroenteritin önemli nedenlerinden biridir. Günümüzde rotavirüs aşılarının yaygın kullanımı ile bazı bölgelerde insidans önemli ölçüde azalmıştır, ancak halen dünya genelinde önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır.

Hepatit A virüsü: Kontamine gıdalar aracılığıyla bulaşabilen önemli bir viral patojendir. Özellikle kontamine su kaynakları ve iyi yıkanmamış sebze-meyveler bulaşta rol oynayabilir (18).

Paraziter Etkenler: Paraziter enfeksiyonlar daha nadir görülmekle birlikte bazı bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle kontamine su veya iyi yıkanmamış gıdalar aracılığıyla bulaşmaktadır.

Giardia intestinalis: Kontamine su ve gıdalar aracılığıyla bulaşabilen en sık paraziter etkenlerden biridir. Giardia enfeksiyonları genellikle uzun süren diyare, malabsorpsiyon ve kilo kaybı ile seyredebilir.

Cryptosporidium spp.: Özellikle immünsüprese bireylerde ciddi ve uzun süren diyare tablolarına yol açabilir.

Bunun dışında **Cyclospora cayetanensis** ve **Entamoeba histolytica** gibi parazitler de bazı durumlarda gıda kaynaklı bulaş ile ilişkilendirilmektedir (19).

Bakteriyel Toksinler: Bazı besin zehirlenmeleri mikroorganizmaların kendisinden ziyade gıdada üretilmiş toksinlerin alınması sonucunda gelişir. Bu tür hastalıklarda inkübasyon süresi genellikle çok kısadır ve semptomlar çoğu zaman birkaç saat içinde ortaya çıkar (20).

Staphylococcus aureus: Gıdada çoğalırken ürettiği enterotoksinler aracılığıyla hızlı başlangıçlı kusma ve bulantı ile karakterize klinik tablolar oluşturabilir. Bu toksinler ısıya oldukça dirençli olduğundan gıdanın yeniden ısıtılması toksini inaktive etmeyebilir.

Bacillus cereus: İki farklı klinik tabloya neden olabilir. Emetik tipte gıdada önceden oluşmuş toksinler hızlı başlangıçlı kusma ile seyreden bir tablo oluştururken, diyareik tipte bakterinin bağırsakta çoğalması ve toksin üretmesi sonucunda sulu ishal gelişebilir.

Clostridium perfringens: Genellikle büyük miktarda hazırlanıp uygun şekilde soğutulmayan gıdaların tüketilmesi sonucunda ortaya çıkan besin zehirlenmelerinden sorumludur. Bu enfeksiyonlarda bakteriler bağırsakta çoğalarak enterotoksin üretir ve genellikle karın ağrısı ile sulu ishal ile seyreden bir klinik tablo oluşturur.

Clostridium botulinum: Nadir olmakla birlikte üretilen nörotoksinler de kontamine gıdaların tüketilmesi ile gelişen ciddi besin zehirlenmelerine yol açabilir.

Patogenez

Genel olarak besin kaynaklı hastalıkların gelişiminde üç temel mekanizma rol oynar: İntestinal kolonizasyon ve çoğalma, mukozal invazyon ve toksin üretimidir. Birçok gıda kaynaklı patojen, kontamine gıdaların tüketilmesi ile gastrointestinal sisteme ulaştıktan sonra ince veya kalın bağırsak mukozasına tutunarak çoğalmaya başlar. Bu süreçte bakterilerin yüzey adezinleri ve diğer virülans faktörleri intestinal epitel hücrelerine bağlanmayı kolaylaştırır. Örneğin enteropatogenik ve enterohemorajik *Escherichia coli* suşları epitel hücrelerine sıkı bağlanarak mikrovillus yapısında bozulmaya neden olabilir ve bu durum diyare gelişimine katkıda bulunur. Bazı patojenler ise intestinal mukozayı invaze ederek inflamatuvar yanıtın gelişmesine yol açar. *Salmonella spp.*, *Shigella*

spp. ve *Campylobacter jejuni* gibi bakteriler intestinal epitel bariyerini aşarak mukozada inflamasyon oluşturabilir. Bu süreçte nötrofil infiltrasyonu, sitokin salınımı ve mukozal hasar gelişir. İnflamatuvar yanıtın sonucunda özellikle ateş, karın ağrısı ve kanlı ishal gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir (21).

Besin zehirlenmelerinde önemli bir diğer patogenetik mekanizma toksin üretimidir. Bazı mikroorganizmalar gastrointestinal sistemde çoğalırken enterotoksin veya sitotoksin üretir. Örneğin *Vibrio cholerae* ve bazı *Escherichia coli* suşları tarafından üretilen enterotoksinler intestinal epitel hücrelerinde iyon ve su sekresyonunu artırarak sulu ishale yol açar. Buna karşılık Shiga toksin üreten *E. coli* enfeksiyonlarında üretilen toksinler endotel hasarına neden olarak hemorajik kolit ve bazı durumlarda hemolitik üremik sendrom gelişimine yol açabilir. Bazı besin zehirlenmelerinde ise hastalık mikroorganizmanın kendisinden ziyade gıdada önceden oluşmuş toksinlerin alınması sonucunda gelişir. *Staphylococcus aureus* ve emetik tip *Bacillus cereus* enfeksiyonlarında klinik bulguların hızlı başlamasının nedeni bu önceden oluşmuş toksinlerin etkisidir. Bu tür durumlarda mikroorganizmanın konakta çoğalması gerekli değildir ve inkübasyon süresi genellikle oldukça kısadır (22).

Konak faktörleri de besin kaynaklı enfeksiyonların gelişiminde önemli rol oynar. Gastrik asidite, intestinal mikrobiyota ve mukozal bağışıklık sistemi birçok patojene karşı doğal bir savunma mekanizması oluşturur. Bununla birlikte yaşlılar, küçük çocuklar, gebeler ve immünsüpre bireylerde bu savunma mekanizmalarının zayıflaması enfeksiyon gelişme riskini artırabilir. Özellikle immünsüpresyon durumunda bazı patojenler intestinal enfeksiyonun ötesine geçerek bakteriyemi veya sistemik enfeksiyonlara neden olabilir (23).

Tablo 2. Klinik sendroma göre besin kaynaklı enfeksiyonlarda olası etken mikroorganizmalar

Baskın klinik tablo	Olası etken mikroorganizmalar	Klinik özellik
Kusma baskın gastroenterit	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> (emetik tip)	Çok kısa inkübasyon süresi, ani başlangıç

Baskın klinik tablo	Olası etken mikroorganizmalar	Klinik özellik
Sulu diyare	Enterotoksijenik E. coli (ETEC), Vibrio cholerae, Norovirüs	Sekretuar diyare
İnflamatuvar diyare	Salmonella spp., Campylobacter jejuni	Ateş ve abdominal ağrı
Kanlı ishal (dizanteri)	Shigella spp., STEC	Mukozal invazyon
İnvaziv enfeksiyon	Listeria monocytogenes	Bakteriyemi, menenjit
Uzamış diyare	Giardia intestinalis, Cryptosporidium spp.	Kronik veya subakut seyir
Salgın gastroenterit	Norovirüs	Toplu yaşam alanlarında yayılım

a. Klinik tablolar çoğu zaman spesifik bir patojene özgü değildir ve farklı mikroorganizmalar benzer klinik sendromlara neden olabilir. b. STEC: Shiga toksin üreten *Escherichia coli*.

Klinik Bulgular ve Klinik Sendromlar

Besin kaynaklı enfeksiyonların klinik bulgularında en sık görülen klinik tablo akut gastroenterit olmakla birlikte bazı patojenler invaziv enfeksiyonlara veya sistemik hastalıklara yol açabilir. Klinik değerlendirmede semptomların başlangıç zamanı, inkübasyon süresi ve baskın klinik bulgular olası etiyolojinin belirlenmesinde önemli ipuçları sağlayabilir (24).

Akut Gastroenterit Ön Planda Olan Tablolar: Besin kaynaklı enfeksiyonların en yaygın klinik formu akut gastroenterittir. Bu tablo genellikle sulu ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı ve bazen ateş ile karakterizedir. Çoğu vakada hastalık kendini sınırlayan bir seyir gösterir ve birkaç gün içinde spontan olarak düzelir. Bu klinik tablo özellikle *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, enterotoksijenik *Escherichia coli*

(ETEC) ve viral gastroenterit etkenleri ile ilişkilidir. Sulu diyare genellikle intestinal sekresyonun artması ile ilişkilidir ve çoğu zaman belirgin inflamasyon bulguları görülmez. Bu tip enfeksiyonlarda dışkıda kan veya lökosit bulunması genellikle beklenmez. Klinik tablo çoğu hastada hafif seyretmekle birlikte özellikle çocuklar ve yaşlılarda dehidratasyon önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.

Kusmanın Ön Planda Olduğu Tablolar: Bazı besin zehirlenmelerinde klinik tablo ani başlayan ve kısa sürede gelişen şiddetli bulantı ve kusma ile karakterizedir. Bu tür tablolar genellikle gıdada önceden oluşmuş toksinlerin alınması sonucunda gelişir ve inkübasyon süresi çoğu zaman birkaç saat ile sınırlıdır. *Staphylococcus aureus* ve emetik tip *Bacillus cereus* bu klinik tablo ile en sık ilişkilendirilen etkenlerdir. Hastalar genellikle kontamine gıdanın tüketilmesinden kısa süre sonra yoğun kusma, bulantı ve bazen abdominal kramp şikâyetleri ile başvurur. Ateş genellikle bulunmaz ve semptomlar çoğu hastada 24 saat içinde geriler.

İnflamatuvar Gastroenterit ve Dizanteri: Bazı bakteriyel patojenler intestinal mukozayı invaze ederek inflamatuvar bir yanıt oluşturur ve bu durum kanlı ishal, ateş ve belirgin karın ağrısı ile karakterize klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Bu tablo çoğu zaman dizanteri olarak tanımlanır. *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. ve Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) inflamatuvar gastroenteritin başlıca etkenleri arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonlarda dışkıda lökosit ve eritrosit saptanabilir. Bazı hastalarda yüksek ateş ve sistemik semptomlar da tabloya eşlik edebilir.

Sistemik ve İnvaziv Enfeksiyonlar: Besin kaynaklı patojenlerin çoğu enfeksiyonu gastrointestinal sistem ile sınırlı kalmakla birlikte bazı durumlarda mikroorganizmalar intestinal bariyeri aşarak sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Bu durum özellikle immünsüprese bireylerde, yaşlılarda ve kronik hastalığı olan kişilerde daha sık görülmektedir. *Listeria monocytogenes* besin kaynaklı invaziv enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Bu patojen özellikle gebelerde, yaşlılarda ve immünsüprese hastalarda bakteriyemi ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Gebelerde ise fetal enfeksiyon veya spontan abortus ile sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Benzer şekilde bazı *Salmonella* enfeksiyonları da bakteriyemi ile seyredebilir ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açabilir.

Komplikasyonlar

En sık görülen komplikasyonlardan biri özellikle ağır diyare vakalarında ortaya çıkan dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleridir. Bazı patojenlere özgü komplikasyonlar örneğin Shiga toksin üreten *E. coli* enfeksiyonları bazı hastalarda hemolitik üremik sendrom (HÜS) gelişimine yol açabilir. *Campylobacter jejuni* enfeksiyonları ise nadiren Guillain–Barré sendromu gibi post-enfeksiyöz nörolojik komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir (25).

Tanısal yaklaşım

Besin kaynaklı enfeksiyonların tanısında klinik değerlendirme, epidemiyolojik öykü ve uygun laboratuvar incelemelerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır. Çoğu olguda ileri laboratuvar incelemeleri her hastada gerekli olmayabilir. Ancak ağır seyreden vakalarda, invaziv enfeksiyon şüphesi olan hastalarda veya salgın araştırmalarında etken mikroorganizmanın belirlenmesi klinik yönetim ve halk sağlığı açısından önem taşır (25).

Klinik değerlendirme

Klinik değerlendirme sırasında hastanın dehidratasyon bulguları, ateş varlığı, kanlı ishal, şiddetli karın ağrısı veya sistemik enfeksiyon belirtileri açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Bu bulgular özellikle invaziv bakteriyel enfeksiyonları düşündürebilir ve ileri tanısal incelemelerin yapılmasını gerektirebilir.

Laboratuvar tanı yöntemleri

Laboratuvar incelemeleri özellikle ağır seyreden veya komplike olgularda etken mikroorganizmanın belirlenmesine yardımcı olabilir. Dışkı kültürü, bakteriyel etkenlerin saptanmasında klasik ve yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve bazı patojenik *Escherichia coli* suşları dışkı kültürü ile izole edilebilir. Bazı durumlarda dışkıda lökosit veya laktoferrin varlığının gösterilmesi inflamatuvar gastroenterit lehine bulgular sağlayabilir. Son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. PCR temelli gastrointestinal panel testleri birçok bakteriyel, viral ve paraziter patojen aynı anda kısa sürede saptanabilmektedir (24, 25).

Tanısal testlerin endikasyonları

Yüksek ateş, kanlı ishal, şiddetli klinik seyir, immünsüpresyon, uzun süren diyare veya salgın şüphesi bulunan vakalarda tanısal testler mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca invaziv enfeksiyon şüphesi bulunan hastalarda kan kültürleri de gerekebilir. Özellikle *Listeria monocytogenes* veya bazı *Salmonella* enfeksiyonlarında bakteriyemi gelişebileceği için sistemik bulguları olan hastalarda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Laboratuvar yöntemleri ise özellikle ağır vakalarda, komplike enfeksiyonlarda ve salgın araştırmalarında etken mikroorganizmanın belirlenmesi açısından önemli katkı sağlar (25).

Tedavi yönetimi

Besin kaynaklı enfeksiyonların tedavisi büyük ölçüde hastalığın klinik şiddetine, etken mikroorganizmaya ve hastanın risk faktörlerine bağlı olarak değişir. Tedavinin temelini destek tedavisi ve sıvı replasmanı oluşturur. Bununla birlikte bazı durumlarda antimikrobiyal tedavi gerekebilir ve özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda daha dikkatli bir yaklaşım gereklidir (20-25).

Destek tedavileri

Akut gastroenterit tablolarında en önemli tedavi yaklaşımı sıvı ve elektrolit dengesinin korunmasıdır. Diyare ve kusma nedeniyle gelişen sıvı kaybı özellikle çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı olan bireylerde ciddi dehidratasyona yol açabilir. Hafif ve orta dereceli dehidratasyon vakalarında oral rehidrasyon solüsyonları (ORS) genellikle yeterli olmaktadır. Hastaların küçük ve sık aralıklarla sıvı alması önerilir. Şiddetli dehidratasyon gelişen hastalarda veya oral sıvı alımının mümkün olmadığı durumlarda intravenöz sıvı tedavisi gerekebilir (25).

Antimikrobiyal tedavi

Besin kaynaklı gastroenteritlerin çoğunda antibiyotik tedavisi gerekli değildir. Bunun başlıca nedeni birçok enfeksiyonun kendini sınırlayan seyir göstermesi ve antibiyotik kullanımının bazı durumlarda hastalık süresini kısaltmamasıdır. Ayrıca gereksiz antibiyotik kullanımı direnç gelişimine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte bazı klinik durumlarda antimikrobiyal tedavi önerilmektedir. Özellikle yüksek ateş, kanlı ishal, ağır klinik seyir, immünsüpresyon veya sistemik enfeksiyon

bulguları bulunan hastalarda antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Ayrıca *Listeria monocytogenes*, *Shigella spp.* ve bazı *Salmonella* enfeksiyonlarında uygun antimikrobiyal tedavi klinik seyri iyileştirebilir. Antibiyotik seçimi mümkün olduğunda etken mikroorganizmaya ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre yapılmalıdır. Empirik tedavi gerektiren durumlarda ise bölgesel direnç paternleri göz önünde bulundurulmalıdır (20-25).

Antibiyotik tedavisi önerilmeyen durumlar

Bazı besin kaynaklı enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Özellikle Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (STEC) enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin hemolitik üremik sendrom gelişme riskini artırabilir. Benzer şekilde viral gastroenteritler ve toksin aracılı besin zehirlenmelerinde antibiyotik tedavisinin faydası yoktur (25).

Hastaneye yatış endikasyonları

Şiddetli dehidratasyon, sürekli kusma nedeniyle oral sıvı alımının mümkün olmaması, ciddi elektrolit bozuklukları veya sistemik enfeksiyon bulguları hastaneye yatış gerektiren başlıca durumlardır. Ayrıca yaşlı hastalar, küçük çocuklar, gebeler ve immünsüpre bireyler komplikasyon gelişimi açısından daha yüksek risk altında olduklarından bu hasta gruplarında daha dikkatli klinik izlem yapılmalıdır (25).

Korunma ve kontrol önlemleri

Besin kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi, bireysel hijyen uygulamalarından gıda üretim ve dağıtım zincirinin etkin bir şekilde denetlenmesini gerektirir. Besin kaynaklı patojenlerin bulaşında en önemli faktörlerden biri gıda hijyeninin yetersizliğidir. Özellikle çiğ et, kümes hayvanları ve deniz ürünlerinin hazırlanması sırasında kullanılan mutfak ekipmanlarının diğer gıdalarla temas etmesi kontaminasyon riskini artırır. Gıdaların uygun sıcaklık koşullarında saklanması ve yeterli şekilde pişirilmesi besin kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde kritik rol oynar. Besin kaynaklı hastalıkların kontrolünde etkin sürveyans sistemleri de önemli bir rol oynar (24, 25).

KAYNAKLAR

1. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(1):7-15.
2. Arie H Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001923.
3. Tack DM, Ray L, Griffin PM, et al. Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2016-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(17):509-514.
4. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):909-948.
5. Painter JA, Hoekstra RM, Ayers T, et al. Attribution of foodborne illnesses, hospitalizations, and deaths to food commodities by using outbreak data, United States, 1998-2008. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(3):407-15.
6. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute

- Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602-22.
7. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1963-1973.
 8. Scallan Walter E, Crim SM, Bruce BB, et al. Incidence of foodborne illness. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1319–1328.
 9. Bennett SD, Walsh KA, Gould LH. Foodborne disease outbreaks. *Clin Infect Dis*. 2018;67:146–152.
 10. Bintsis T. Foodborne pathogens. *AIMS Microbiol*. 2017;3:529–563.
 11. Newell DG, Koopmans M, Verhoef L, et al. Food-borne diseases. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:61–69.
 12. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:882–889.
 13. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):687-720.
 14. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al. Shigellosis. *Lancet*. 2018;391(10122):801-812.
 15. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic Escherichia coli. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(2):123-40.

16. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236-43.
17. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(8):1198-205.
18. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* Todd ECD. Epidemiology of foodborne diseases. *Food Control.* 2017;79:56–73.
19. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014;370:1532–1540.
20. Li J, Havelaar AH, Hoffmann S, et al. Global burden of foodborne pathogens. *PLoS One.* 2019;14:e0216540.
21. Hoffmann S, Devleeschauwer B, Aspinall W, et al. Attribution of global foodborne disease burden. *PLoS One.* 2017;12:e0183641.
22. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):822-80.
23. Chai SJ, White PL, Lathrop SL, et al. Salmonella outbreaks in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1915–1921.
24. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al. Gastroenteritis therapies in developed countries. *JAMA.* 2015;313:1907–1916.

25. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):331-51.

BÖLÜM 1

NÖROTROPİK VİRÜSLER: VİRAL PATOGENEZLERİ İLE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

ZEYNEP AYAYDIN¹

Giriş

Merkezi sinir sistemi (MSS), yapısal ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle organizmanın en karmaşık ve en hassas sistemlerinden biridir. Kan-beyin bariyeri, mikrogial hücreler ve özgün immün yanıt mekanizmaları sayesinde MSS, periferel dokulara kıyasla enfeksiyonlara karşı korunaklı olarak kabul edilmektedir. Ancak bu koruyucu mekanizmalara rağmen, çok sayıda viral patojenin MSS'yi doğrudan veya dolaylı yollarla enfekte edebildiği bilinmektedir (Tyler, 2018; Whitley & Gnann, 2020). Nörotropik virüsler olarak tanımlanan bu patojenler, sinir dokusuna özgü tropizm göstererek menenjit, ensefalit, miyelit ve uzun dönem nörodejeneratif tabloların gelişimine neden olabilmektedir (Granerod et al., 2016; Solomon et al., 2021).

Nörotropik virüs enfeksiyonları, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite yükü oluşturmaktadır (Nath, 2022). Akut dönemde gelişen ensefalit tabloları hızlı klinik kötüleşme ve ölüm

Dr. Öğr. Üyesi, Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji,
0000-0002-4701-1212

riski taşıırken, enfeksiyonu takiben ortaya çıkan kronik nörolojik sekeller hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkilemektedir (Swanson & McGavern, 2015; Venkatesan & Geocadin, 2018). Özellikle yaşlı bireyler, yenidoğanlar ve immünsüprese hastalar bu enfeksiyonlara karşı daha duyarlı gruplar arasında yer almaktadır. Son yıllarda küresel seyahat, iklim değişikliği ve bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin yaygınlaşması, nörotropik virüslerin epidemiyolojisini daha da karmaşık hale getirmiştir (Heaton et al., 2010).

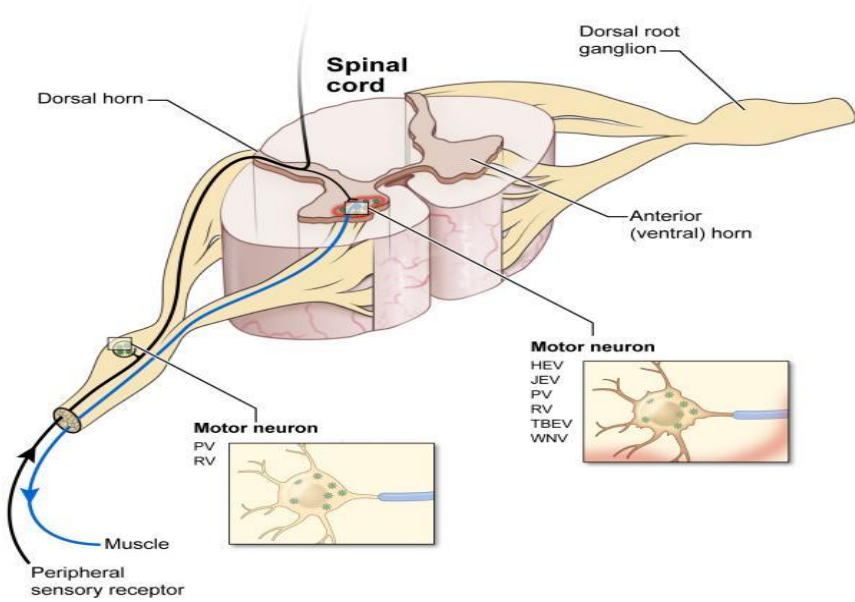
Bu bölümde MSS’ni tutabilen başlıca nörotropik virüsler sistematik bir yaklaşımla ele alınmakta; patogeneiz mekanizmaları, klinik bulgular, tanısal yöntemler ve güncel tedavi stratejileri ayrıntılı biçimde tartışılmaktadır (Wilson et al., 2019).

Nörotropik Virüslerin MSS’ne Giriş Yolları ve Özellikleri

Nörotropik virüsler, sinir hücreleri, astrositler ve oligodendrositler başta olmak üzere MSS bileşenlerine özgü tropizm gösteren viral ajanlardır (Sarmast et al., 2021). Bu virüslerin MSS’ne ulaşması hematolojik yayılım, retrograd aksonal taşınım ve olfaktör yol aracılığıyla gerçekleşmektedir (Coyne & Lazear, 2016; Petersen et al., 2013). Hematolojik yayılımda viremi sonrası kan-beyin bariyerinin bozulması önemli rol oynarken, retrograd aksonal taşınım özellikle rabies virüsü ve herpesvirüsler için karakteristiktir. Bu süreçte endotel hücrelerinin enfeksiyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve bariyer bütünlüğünün bozulması önemli rol oynamaktadır. Retrograd aksonal taşınım ise özellikle rabies virüsü ve herpes virüsler için tipik bir mekanizmadır. Virüs, periferik sinir uçlarından akson boyunca ilerleyerek santral sinir sistemine ulaşmaktadır. Olfaktör yol ise bazı virüsler için doğrudan beyne giriş sağlayan kısa ve etkili bir yol olarak tanımlanmaktadır. Bu giriş yollarının hangisinin baskın olacağı; virüsün genetik yapısına, enfeksiyon dozuna ve konak

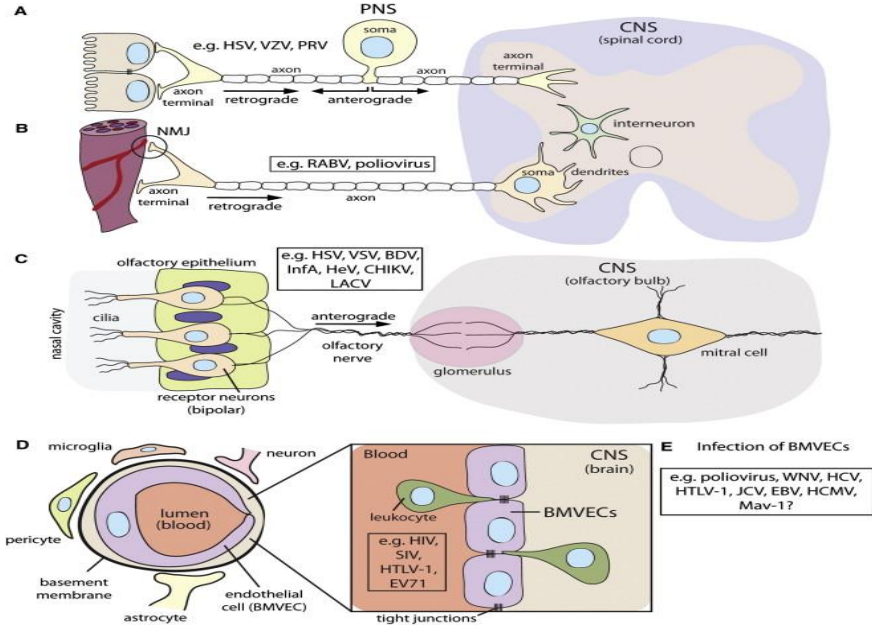
bağıışıklık yanıtına bağılı olarak değıışkenlik göstermektedir. Aynı virüs, farklı konak koşullarında farklı nöroinvazyon mekanizmalarını kullanabilmektedir (Hemachudha et al., 2013). Nörotropik virüslerin beyinde etkilediğı alanlar Şekil 1’de, MSS’ne giriş yolları Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 1. Menenjit ve ensefalite neden olan virüslerin etkilediğı beyin bölgeleri



Kaynak: Swanson & McGavern, 2015

Şekil 2. Virüslerin Merkezi Sinir Sistemine (MSS) Giriş Yolları



Kaynak: Bergmann et al., 2006; Richardson-Burns et al., 2002

A- Alfa herpes virüsleri (örneğin: HSV-1, VZV), periferik sinir sistemi ganglionlarının psödoünipolar duyu nöronlarını enfekte etmektedir. Merkezi sinir sistemine yayılım nadirdir ve yavru virüslerin omuriliğe doğru anterograd aksonal taşınmasını gerektirmektedir.

B- Kuduz virüsü ve çocuk felci virüsü, kaslardan omurilikteki somatik motor nöronlara nöromusküler kavşaklar (NMJ) yoluyla yayılmaktadır.

C- Birçok virüs, burun koku epitelyumundaki reseptör nöronlarını enfekte edebilmektedir. Merkezi sinir sistemine

yayılmı, koku siniri boyunca beyne doğru anterograd aksonal taşınmayı gerektirmektedir.

D- Kan-beyin bariyeri yoluyla sızma: Kan-beyin bariyeri , özel sıkı bağlantılara sahip beyin mikrovasküler endotel hücrelerinden (BMVEC'ler), çevreleyen bazal membrandan, perisitlerden, astrositlerden ve nöronlardan oluşmaktadır. Enfekte lökositler, virüsü beyin parankimasına taşıyarak bu bariyeri geçebilmektedir.

E- Alternatif olarak, kan dolaşımındaki virüs parçacıkları BMVEC'leri enfekte ederek kan-beyin bariyerini tehlikeye atabilmektedir.

Nörotropik Virüs Çeşitleri

DNA Virüsleri: DNA virüsleri arasında yer alan Herpesviridae ailesi, MSS enfeksiyonları açısından en iyi tanımlanmış gruplardan biridir. Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1), sporadik viral ensefalitin en sık nedenidir ve karakteristik olarak temporal lob tutulumu ile ilişkilidir. Klinik tablo çoğunlukla ateş, bilinç değişikliği, davranış bozuklukları ve epileptik nöbetlerle seyretmektedir (Jmor et al., 2010; Kennedy & Chaudhuri, 2018). HSV-2 ise daha çok neonatal dönemde ağır ensefalit tablolarına yol açmakta ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir (Whitley, 2020).

Varisella zoster virüsü (VZV), dorsal kök gangliyonlarında latent olarak kalabilen bir başka önemli nörotropik DNA virüsüdür. Reaktivasyon sonucunda zona, vaskülopati, ensefalit ve miyelit gibi tablolar gelişebilmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV), özellikle immünsüprese bireylerde ağır MSS enfeksiyonlarına neden olmakta ve tanı-tedavi süreçlerinde ciddi

zorluklar oluşturmaktadır (Rafailidis et al., 2018; Vainionpää et al., 2015).

JC virüsü, immünsüpresyon varlığında progressif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açarak subkortikal beyaz cevherde yaygın demiyelinizan lezyonlara neden olmaktadır. Bu tablo, ilerleyici nörolojik kayıp ve yüksek mortalite ile karakterizedir (Tan & Koralnik, 2010).

RNA Virüsleri: RNA virüsleri, MSS enfeksiyonları açısından oldukça geniş ve heterojen bir grubu temsil etmektedir. Rabies virüsü, retrograd aksonal taşınım yoluyla MSS'ye ulaşarak neredeyse her zaman ölümcül seyirli ensefalit tablosuna neden olmaktadır. Klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır (Pardi et al., 2018).

Enterovirüsler, özellikle çocukluk çağında aseptik menenjit ve akut flask paralizi ile ilişkilidir. Arbovirüsler ise vektörler aracılığıyla bulaşan ve nöroinvaziv enfeksiyonlara yol açabilen önemli patojenlerdir. Batı Nil virüsü, Zika virüsü ve Japon ensefaliti virüsü bu grupta olup, ciddi ensefalit tabloları ve kalıcı nörolojik sekellerle ilişkilendirilmektedir (Coyne & Lazear, 2016; Petersen et al., 2013).

MSS'nde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) kronik inflamasyona yol açarak kendisiyle ilişkili nörokognitif bozukluklara neden olmaktadır. Anti-retroviral tedavilere rağmen bu tablolar, özellikle ileri evre hastalarda klinik önemini korumaktadır (Heaton et al., 2010). MSS tutulumu yapan nörotropik virüs grupları, bulaş yolları ve karakteristik klinik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. MSS tutulumu yapabilen başlıca nörotropik virüs grupları, bulaş yolları ve karakteristik klinik bulgular

Virüs Grubu	Örnek Virüsler	Bulaş Yolu	MSS Tutulumu	Klinik Özellikler
RNA Virüsleri	Poliovirüs, Rabies, WNV	Fekal-oral, ısırık, vektör	Ensefalit, miyelit	Paralizi, ensefalopati
DNA Virüsleri	HSV-1/2, VZV, CMV	Temas, latent reaktivasyon	Ensefalit, menenjit	Konvülziyon, ensefalit
Retrovirüsler	HIV	Kan, seksüel, perinatal	Kronik demans	HIV ilişkili nörokognitif bozukluk

Kaynak: DeBiasi & Tyler, 1999; Metcalf & Griffin, 2011; Tunkel et al., 2008

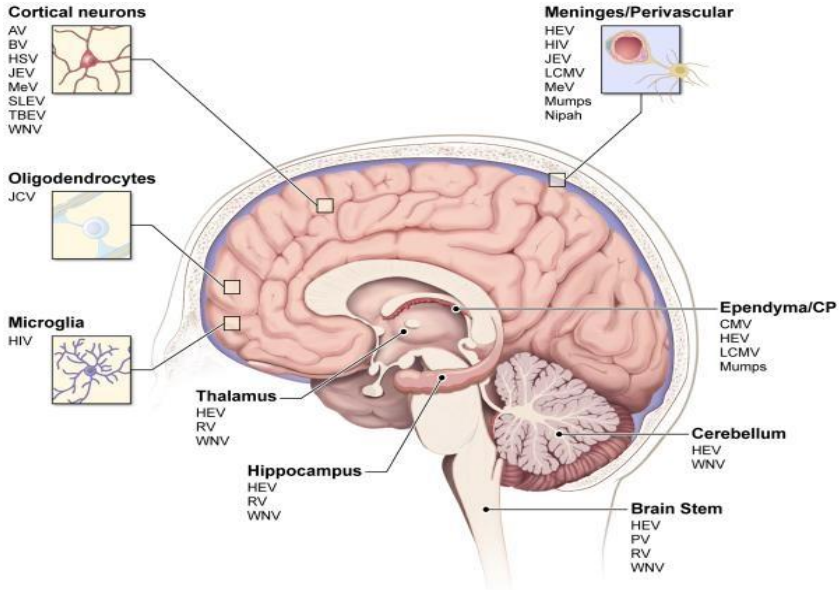
Nöroinflamasyon ve Patogenez

Nörotropik virüslerin MSS’de oluşturduğu hasar, doğrudan viral sitopatik etki ile konak immün yanıtının dolaylı etkilerinin birleşimi sonucunda gelişmektedir. Mikroglial hücrelerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve kan-beyin bariyerinde geçirgenlik artışı, nöroinflamasyon sürecinin temel bileşenleridir (Hemachudha et al., 2013; Sarmast et al., 2021; Swanson & McGavern, 2015).

Bazı durumlarda, konak bağışıklık yanıtının aşırı aktivasyonu viral replikasyondan bağımsız olarak doku hasarını arttırabilmektedir. Bu durum özellikle post-

enfeksiyöz ensefalomiyelit gibi immün aracılı tabloların gelişiminde önemlidir. Herpesvirüslerde latent enfeksiyon ve reaktivasyon döngüsü, patogenezin kronik ve tekrarlayıcı doğasını açıklayan temel unsurlardan biridir. (Swanson & McGavern, 2015; Vainionpää et al., 2015; Venkatesan & Geocadin, 2018). Nörotropik virüslerin sebep olduğu menenjitin patogenezi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3. Çeşitli virüsler tarafından indüklenen ölümcül menenjitin patogenezi



Kaynak: Swanson & McGavern, 2015

Hastalık Semptomları

Akut dönemde ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği ve nöbetler ön plandayken; subakut ve kronik dönemde bilişsel bozukluklar ve

kalıcı nörolojik sekeller ortaya çıkabilmektedir (Nath, 2022; Wilson et al., 2019).

Tanısal Yaklaşım

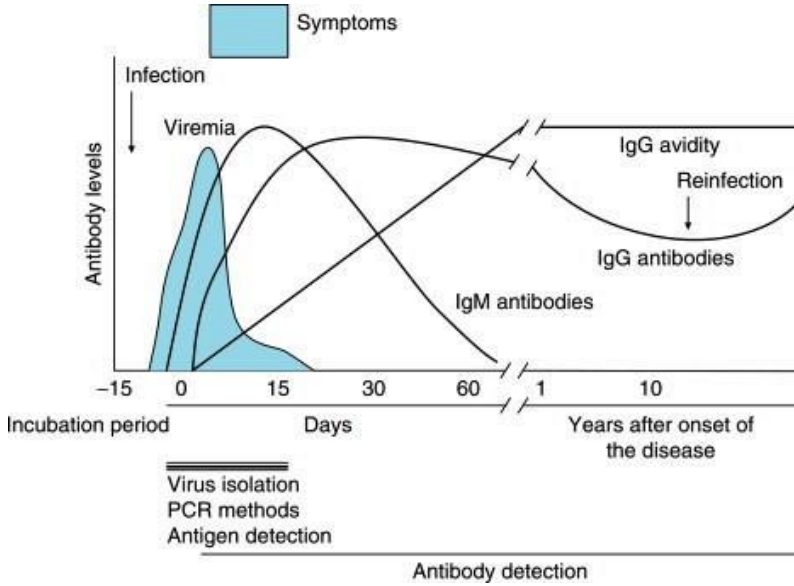
Tanıda BOS PCR ve RT-PCR yöntemleri altın standarttır. Yeni nesil dizileme teknikleri etkenin saptanmadığı hastalarda önemli katkılar sağlamaktadır (Vainionpää et al., 2015; Wilson et al., 2019). MRI (Magnetic Resonance Imaging), lezyonların lokalizasyonu ve ayırıcı tanısında vazgeçilmezdir (Jmor et al., 2010). Nörotropik virüs enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler Tablo 2’de, oluşan enfeksiyonun seyri ve antikor yanıtı Şekil 4’te gösterilmiştir.

Tablo 2. MSS'nin Viral Enfeksiyonlarında Tanısal Yöntemler

Test	Avantajlar	Sınırlılıklar
BOS-PCR	Hızlı, spesifik	Duyarlılık etken yoğunluğuna bağlı
Multiplex Panel RT-PCR	Aynı anda çok etkeni yakalar	Yüksek maliyet
mNGS (Metagenomik yeni nesil dizileme)	Yeni/nadir etkenleri saptar	Uzun analiz süresi, pahalı
MRI	Etkenlere özgü tutulum paterni	Spesifik değil, yorum gerektirir

Kaynak: Wilson et al., 2019

Şekil 4. Virüs enfeksiyonunun seyri ve antikor yanıtının oluşması



Kaynak: Vainionpää et al., 2015

Güncel Tedavi Yaklaşımları

Tedavi, etken virüse yönelik antiviral ajanlara dayanmaktadır. Asiklovir HSV ve VZV enfeksiyonlarında; gansiklovir CMV enfeksiyonlarında; antiretroviral tedaviler ise HIV ilişkili nörolojik tabloların yönetiminde kullanılmaktadır (Rafailidis et al., 2018; Whitley, 2020). Aşılar, kuduz ve Japon ensefaliti gibi enfeksiyonlarda koruyucu hekimliğin temelini oluşturmaktadır (Pardi et al., 2018). Nörotropik virüs enfeksiyonlarında uygulanan antiviral tedavi seçenekleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. MSS'nin Viral Enfeksiyonlarında Antiviral Tedavi

İlaç	Endikasyon	Notlar
Asiklovir	HSV, VZV ensefaliti	Erken başlanmalı
Gansiklovir	CMV	Yan etkiler: kemik iliği süpresyonu
ART rejimi	HIV	Uzun dönem kognitif fayda sağlar
Ribavirin	Bazı arenavirüsler	Klinik etkinliği sınırlı

Kaynak: Heaton et al., 2010; Whitley et al., 1986

Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifler

CRISPR-Cas9 tabanlı gen düzenleme teknikleri, mRNA aşısı platformları ve yapay zekâ destekli tanısal yaklaşımlar, nörotropik virüslerle mücadelede umut verici gelişmeler olarak değerlendirilmektedir. Bu teknolojilerin klinik uygulamalara entegrasyonu, gelecekte hastalık yükünü önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip olacaktır (Vainionpää et al., 2015; Wilson et al., 2019).

Sonuç

Nörotropik virüsler, merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelere rağmen, latent enfeksiyonların eradikasyonu ve yeni ortaya çıkan virüslerin kontrolü halen önemli zorluklar

içermektedir. Bu nedenle, önümüzdeki yıllarda öncelikli araştırma konuları multidisipliner ve yenilikçi yaklaşımlar olmaya devam edecektir (Nath, 2022; Wilson et al., 2019).

Kısaltmalar:

AV: Alfavirüsler, BV: Bunyavirüsler, CMV: Sitomegalovirüs, HEV: İnsan Enterovirüsleri, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, HSV: Herpes simpleks virüsü, JCV: John Cunningham virüsü, JEV: Japon ensefaliti virüsü, LCMV: Lenfositik koryomenenjit virüsü, MeV: Kızamık virüsü, Mumps: Kabakulak virüsü, Nipah: Nipah virüsü, PV: Poliovirüs, RV: Kuduz virüsü, SLEV: St. Louis ensefaliti virüsü, TBEV: Kene kaynaklı ensefalit virüsü, WNV: Batı Nil virüsü.

Anahtar Kelimeler: Nörotropik virüsler, merkezi sinir sistemi, ensefalit, menenjit, viral patogeneze

Kaynakça

Bergmann, C. C., Lane, T. E., & Stohlman, S. A. (2006). Coronavirus infection of the central nervous system: Host-virus stand-off. *Nature Reviews Microbiology*, 4(2), 121-132.

Coyne, C. B., & Lazear, H. M. (2016). Zika virüs-Reigniting the TORCH. *Nature Reviews Microbiology*, 14(11), 707-715. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.125>

DeBiasi, R. L., & Tyler, K. L. (1999). Polymerase chain reaction in the diagnosis of viral CNS infections. *Archives of Neurology*, 56(10), 1215-1219. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1215>

Granerod, J., Ambrose, H. E., Davies, N. W. S., et al. (2016). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(9), 1000-1009. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00096-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00096-5)

Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., et al. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology*, 75(23), 2087-2096. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727>

Hemachudha, T., Laothamatas, J., & Rupprecht, C. E. (2013). Human rabies: A disease of complex neuropathogenetic mechanisms. *The Lancet*, 382(9894), 954-965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61038-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61038-3)

Jmor, F., Emsley, H. C. A., Fischer, M., et al. (2010). The incidence of acute encephalitis syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(7), 735-740. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199984>

Kennedy, P. G. E., & Chaudhuri, A. (2018). Herpes simplex encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(6), 569-578. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317178>

Metcalf, T. U., & Griffin, D. E. (2011). Alphavirus-induced encephalomyelitis: Antibody-secreting cells and viral clearance from the nervous system. *Journal of Virology*, 85(16), 8205-8216. <https://doi.org/10.1128/JVI.05379-11>

Nath, A. (2022). Neurologic complications of emerging viral infections. *Continuum*, 28(2), 385-402. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001084>

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines: A new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Petersen, L. R., Brault, A. C., & Nasci, R. S. (2013). West Nile virus: Review of the literature. *New England Journal of Medicine*, 368(10), 987-999. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1210196>

Rafailidis, P. I., Mourtzoukou, E. G., Varbobitis, I. C., & Falagas, M. E. (2018). Severe CMV infection in immunocompetent patients. *Journal of Neurology*, 265(3), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8665-3>

Richardson-Burns, S. M., Kominsky, D. J., & Tyler, K. L. (2002). Reovirus-induced neuronal apoptosis is caspase-3 mediated and associated with activation of death receptors. *Journal of NeuroVirology*, 8(5), 365-380.

Sarmast, S. T., Salehi, M., & Mahdavi, M. (2021). Neurotropic viruses and mechanisms of neuroinvasion. *Frontiers in Immunology*, 12, 652380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652380>

Solomon, T., Michael, B. D., Smith, P. E., et al. (2021). Neurological infections in adults. *The Lancet Neurology*, 20(5), 402-416. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30414-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30414-2)

Swanson, P. A., & McGavern, D. B. (2015). Viral diseases of the central nervous system. *Current Opinion in Virology*, 11, 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.009>

Tan, C. S., & Koralnik, I. J. (2010). Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus. *The Lancet Neurology*, 9(4), 425-437. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5)

Tunkel, A. R., et al. (2008). Practice guidelines for the management of encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*, 47(3), 303-327. <https://doi.org/10.1086/589747>

Tyler, K. L. (2018). Acute viral encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 379(6), 557-566. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708714>

Vainionpää, R., Waris, M., & Leinikki, P. (2015). Diagnostic techniques: Serological and molecular approaches. *Reference Module in Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02558-7>

Venkatesan, A., & Geocadin, R. G. (2018). Diagnosis and management of acute encephalitis. *Neurologic Clinics*, 36(4), 705-724. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.004>

Whitley, R. J., et al. (1986). Acyclovir therapy of herpes simplex encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 314(3), 144-149. <https://doi.org/10.1056/NEJM198601163140303>

Whitley, R. J. (2020). Antiviral therapy of viral encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*, 71(1), 273-280. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1091>

Whitley, R. J., & Gnann, J. W. (2020). Viral encephalitis: Update on diagnosis and treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 70(8), 1768-1775. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1090>

Wilson, M. R., Sample, H. A., Zorn, K. C., et al. (2019). Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of CNS infections. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2327-2340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803396>

BÖLÜM 2
HPV ENFEKSİYONLARINA MİKROBİYOLOJİK
YAKLAŞIM EMİNE YEŞİLYURT ¹

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

1. Giriş

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), dünya genelinde cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyon etkeni olup, viroloji, onkoloji ve halk sağlığı alanlarının en önemli kesişim noktalarından birini temsil etmektedir. Temel olarak deri ve mukoza epitelini enfekte eden bu virüs, çoğu durumda bağışıklık sistemi tarafından temizlenen ve semptom vermeyen geçici enfeksiyonlara neden olur. Ancak, enfeksiyonun kalıcı hale geldiği durumlarda, özellikle yüksek riskli (onkojenik) tiplerle enfekte olan bireylerde, hücresel mekanizmaların virüs tarafından ele geçirilmesi sonucu serviks (rahim ağzı), vulva, vajina, anüs, penis ve orofarenks (baş-boyun) kanserleri gelişebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, serviks kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir ve bu vakaların %99'undan fazlası doğrudan yüksek riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkilidir. Özellikle HPV Tip 16 ve 18, tüm servikal kanser vakalarının yaklaşık %70-71'inden sorumludur.

2. Taksonomi Ve Sınıflandırma

HPV, Papillomaviridae ailesine mensuptur. Virüsün hücre kültüründe standart yöntemlerle üretilmemesi nedeniyle, sınıflandırma serolojik özelliklerden ziyade genomik dizi benzerliklerine dayanan moleküler bir çerçevede yapılmaktadır. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV), papillomavirüsleri genomun evrimsel olarak en çok korunan bölgesi olan ana kapsid proteini L1 geninin nükleotid dizilimine göre sınıflandırmaktadır (Yusupov A, 2019.18).

L1 gen diziliminde %60'tan az benzerlik gösterenler farklı cinsleri (genus), %60-70 arası benzerlik gösterenler farklı türleri, %71-89 arası benzerlik gösterenler farklı tipleri (örneğin HPV 16) ve >%90 benzerlik gösterenler ise alt tipleri (subtip) veya varyantları oluşturur. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi

tanımlanmış olup, Firstpapillomavirinae alt ailesi altında insanları enfekte eden beş ana cins bulunmaktadır: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mupapillomavirus ve Nupapillomavirus. Mukozal epiteli enfekte eden ve genital bölge kanserleriyle ilişkili olan tipler ağırlıklı olarak Alpha cinsi içinde yer alır. Bu tipler kansere yol açma potansiyellerine göre ikiye ayrılır:

Yüksek Riskli (Onkojenik) Tipler: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59.

Düşük Riskli Tipler: HPV 6, 11 (genital siğillerin %90'ından sorumludur), 40, 42, 43, 44. Beta cinsi papillomavirüsler ise genellikle kutanöz (deri) epiteli enfekte eder ve özellikle immünsüpresif bireylerde veya Epidermodysplasia verruciformis (EV) hastalarında melanom dışı cilt kanserlerinin gelişiminde rol oynarlar.

3. Virüsün Yapısı Ve Genomik Organizasyon

HPV, yaklaşık 55 nanometre çapında, zarfsız, ikozahedral simetriye (T=7) sahip bir virüstür. Kapsid yapısı, 60'ı hegzavalan ve 12'si pentavalan olmak üzere toplam 72 kapsomerden oluşur. Zarfsız yapısı, virüse organik çözücülere, kuruluk gibi zorlu çevresel koşullara ve yüksek sıcaklıklara karşı olağanüstü bir direnç sağlar (Hong, S.2013.94).

Virüsün genetik materyali, konak hücre histonları (H2A, H2B, H3, H4) ile kompleks oluşturarak kromatin benzeri bir yapı kazanan, yaklaşık 8.000 baz çifti (bp) uzunluğunda, sirküler ve çift sarmallı bir DNA'dır. Küçük boyutuna rağmen HPV genomu, örtüşen açık okuma çerçeveleri (ORF) ve alternatif RNA kırılma (splicing) mekanizmaları kullanarak kodlama potansiyelini maksimize eder. Genom işlevsel olarak üç ana bölgeye ayrılır:

Uzun Kontrol Bölgesi (LCR / URR): Kodlama yapmayan bu bölge, viral DNA replikasyonunun orjinini (ori) ve hücrel/viral transkripsiyon faktörleri için bağlanma dizilerini içerir.

Erken (Early - E) Bölge: Viral replikasyon, transkripsiyon, hücre döngüsünün modülasyonu ve onkojenik transformasyondan sorumlu proteinleri (E1, E2, E4, E5, E6, E7 ve E8) kodlar (Bristol M.2017,21).

E1 ve E2: Viral replikasyonun temel taşlarıdır. E1 bir DNA helikazdır, E2 ise E1'i replikasyon orjinine yönlendiren ve viral gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür.

E4: Geç evrede en yoğun sentezlenen proteinlerden biridir. Skuamöz hücrelerde sitokeratin ağını çökerterek virüsün epitelden salınmasını kolaylaştırır.

E5, E6, E7: Hücre proliferasyonunu tetikleyen ve apoptozu engelleyen temel onkoproteinlerdir.

Geç (Late - L) Bölge: Virüsün yapısal proteinleri olan ana kapsid proteini L1 ve minör kapsid proteini L2'yi kodlar.

4. Viral Yaşam Döngüsü Ve Epitelyal Diferansiyasyon

HPV'nin yaşam döngüsü, enfekte ettiği skuamöz epitelin farklılaşma (diferansiyasyon) programı ile kusursuz bir uyum içindedir. Virüs, çoğalabilmek için epitelin en alt tabakasında yer alan bölünme yeteneğine sahip bazal kök hücrelere veya transparan amplifiye edici hücrelere ihtiyaç duyar. Bu hücrelere ulaşım genellikle cinsel ilişki veya sürtünme sonucu oluşan mikro-travmalar / mikro-lezyonlar aracılığıyla gerçekleşir (Miyauchi C,2023.27).

Virion, ilk olarak bazal membrandaki heparan sülfat proteoglikanlarına (HSPG) bağlanır. Bu etkileşim, kapsidde konformasyonel bir değişikliğe yol açar ve minör kapsid proteini

L2, hücresel furin enzimi tarafından kesilir. Bu kesilme işlemi, virüsün spesifik bir giriş reseptörüne bağlanmasını ve klatrin veya kaveolin aracılı endositoz yoluyla hücre içine alınmasını sağlar. Hücre içine giren viral DNA, mitoz sırasında nükleer zarın yıkılmasıyla veya nükleer porlar aracılığıyla çekirdeğe taşınır.

HPV enfeksiyonunun en çarpıcı özelliklerinden biri replikasyon fazlarıdır:

Kuruluş (Establishment) ve İdame (Maintenance) Fazı: Bazal hücrelerde viral DNA, hücrenin kromozomlarından bağımsız bir epizom olarak sülüklenir ve düşük kopya sayısında (hücre başına 50-100 kopya) tutulur. Hücre bölündükçe, viral DNA da konakçı DNA sentez mekanizmalarıyla senkronize olarak kopyalanır ve yavru hücrelere aktarılır.

Üretken (Productive / Amplification) Faz: Enfekte bazal hücreler bölünerek epitelin üst tabakalarına doğru göç etmeye ve farklılaşmaya başladığında, virüsün geç promotörü (örneğin HPV16 için P670) aktifleşir. Normalde epitelin üst tabakalarındaki hücreler bölünmeyi durdurur (post-mitotik evre); ancak HPV E6 ve E7 proteinleri, hücre döngüsünü zorla yeniden başlatır (S-fazına giriş). Bu sayede, virüs ihtiyaç duyduğu hücresel DNA polimerazları ve replikasyon faktörlerini kullanarak kendi genomunu binlerce kopyaya çıkarır (amplifikasyon). En üst (granüler ve kornifiye) tabakalarda L1 ve L2 proteinleri üretilir, virionlar birleşir ve keratinositlerin doğal dökülme (deskuamasyon) süreciyle çevreye salınır. Bu süreçte hücre lizisi olmaz, böylece virüs bağışıklık sisteminin dikkatini çekmekten kaçınır (De Freitas,2017.19).

5. Patogenez Ve Onkojenik Mekanizmalar (E6 Ve E7 Odağı)

HPV'nin onkojenik potansiyeli, ağırlıklı olarak E6 ve E7 onkoproteinlerinin hücresel tümör baskılayıcı (tumor suppressor) mekanizmaları hedef almasından kaynaklanır. Enfeksiyon persistan

(kalıcı) hale geldiğinde, epizomal viral DNA genellikle konakçı hücrenin genomuna entegre olur. Bu entegrasyon sıklıkla E2 gen bölgesinde kırılmalara yol açar. E2, E6 ve E7'nin transkripsiyonunu baskılayan bir negatif regülatör olduğundan, E2'nin parçalanması E6 ve E7 onkoproteinlerinin kontrolsüz ve aşırı düzeyde sentezlenmesine neden olur.

E7 Onkoproteini ve pRb Yolu: E7 proteininin temel işlevi, hücre döngüsünün G1/S kontrol noktasını bozmaktır. Yüksek riskli HPV'lerin E7 proteini, hücre döngüsünün frenleyici proteini olan Retinoblastoma (pRb) ve onun p107, p130 gibi ilişkili proteinlerine yüksek afinite ile bağlanır. Normal fizyolojide pRb, E2F transkripsiyon faktörüne bağlanarak onu inaktif tutar. E7, pRb'ye bağlanıp onu Cullin-2 ubiquitin ligaz kompleksi üzerinden proteazomal yıkıma yönlendirdiğinde E2F serbest kalır. Serbest kalan E2F, S-fazına giriş için gerekli olan siklin A, siklin E gibi replikasyon enzimlerinin gen transkripsiyonunu başlatır. Ayrıca E7, p21 ve p27 gibi siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini (CKI) etkisiz hale getirerek, farklılaşmakta olan hücreyi sürekli proliferasyon halinde tutar (Yim E.2005.212).

E6 Onkoproteini ve p53 Yolu: Hücrenin plansız bir şekilde S-fazına girmesi, normal şartlarda hücresel stres sensörlerini uyararak "genomun bekçisi" olan p53 tümör baskılayıcı proteini üzerinden apoptozu (hücre ölümü) tetikler. Virüs bu savunma mekanizmasını E6 onkoproteini ile bertaraf eder. E6, hücresel bir E3 ubiquitin ligaz olan E6-Associated Protein (E6AP / UBE3A) ile kompleks oluşturarak p53'e bağlanır. Bu üçlü kompleks, p53'ün ubiquitinlenmesine ve 26S proteazom tarafından hızla yıkılmasına neden olur. p53'ün ortadan kalkmasıyla hücre apoptoza gidemez, genotoksik stres ve biriken DNA mutasyonlarıyla bölünmeye devam ederek genomik instabiliteye ve nihayetinde kansere sürüklenir. Ayrıca, yüksek riskli HPV E6 proteinleri, C-terminallerinde bir PDZ-bağlama motifi (PBM) barındırır. Bu motif

sayesinde hDLG, MAGI-1, Scribble gibi hücre polaritesini, hücre-hücre adezyonunu ve yapısal organizasyonunu sağlayan PDZ alanlı hücresel proteinleri hedefler ve yıkımlarını sağlar. E6, aynı zamanda telomeraz enziminin (hTERT) ekspresyonunu artırarak hücresel ölümsüzleşmeye (immortalizasyon) katkıda bulunur.

6. DNA Hasar Yanıtının (Ddr) Kullanılması

Son yıllarda yapılan mikrobiyolojik ve virolojik araştırmalar, HPV'nin hücresel DNA Hasar Yanıtı (DNA Damage Response - DDR) yollarını baskılamak yerine kendi replikasyonu için aktif olarak kullandığını göstermiştir. Epitel hücreleri farklılaştıkça ve virüs amplifikasyon fazına geçtiğinde, E7 onkoproteini (ve STAT-5 aktivasyonu yoluyla) Ataksi-Telenjiyektazi Mutasyona Uğramış (ATM) ve ATR kinaz yollarını güçlü bir şekilde uyarır. G2/M arrestine zorlanan (E1^{E4} proteininin de katkısıyla) konakçı hücrelerde, Rad51, BRCA1, γ H2AX ve NBS1 gibi Homolog Rekombinasyon (HR) DNA onarım faktörleri doğrudan viral replikasyon merkezlerine (fokuslarına) toplanır. Hızla çoğalan viral DNA'nın yaratabileceği karmaşık yapıların çözülmesi ve yüksek sadakatli bir replikasyon için HPV, konakçının DNA onarım mekanizmalarını ustalıkla ele geçirmek zorundadır.

7. İmmünolojik Kaçış Mekanizmaları

HPV, epitelyal nişte varlığını sürdürebilmek için son derece etkili bağışıklıktan kaçış stratejileri geliştirmiştir. Enfeksiyonun sadece intraepitelyal kalması, viremi (kana karışma) yapmaması ve virionların doku lizisi olmadan apikal deskuamasyon ile salınması, virüsün "sessiz" kalmasını sağlar. İltihaplanma ve pro-inflamatuvar sitokin salınımı minimumdur.

Bağışıklıktan kaçışta E5 onkoproteini başrolü oynar. E5'in immün sistem üzerindeki etkileri şunlardır:

MHC Sınıf I ve II Modülasyonu: E5 proteini, kaveolin, BAP31 ve kalneksin gibi şaperon proteinlerle etkileşime girerek Majör Histouyumluluk Kompleksi Sınıf I (MHC-I) moleküllerinin (özellikle HLA-A ve HLA-B) hücre yüzeyine taşınmasını engeller ve onları endoplazmik retikulum/Golgi ağında hapseder. Antijen sunumunun bu şekilde bloke edilmesi, enfekte hücrelerin Sitotoksik T Lenfositler (CD8+ CTL) tarafından tanınmasını önler. İlginç bir şekilde E5, Doğal Katil (NK) hücrelerini aktive etmemek (missing-self yanıtını önlemek) için HLA-C ve HLA-E ekspresyonuna dokunmaz. Benzer şekilde, CD4+ T yardımcı hücre aktivasyonunu baskılamak için MHC Sınıf II olgunlaşmasını da bozar.

İnterferon ve Antiviral Sinyallerin Baskılanması: E5 onkoproteini, keratinositlerde yapısal olarak bulunan İnterferon-kappa (IFN- κ) ve IFN-beta üretimini baskılar. Bunu, IRF1 transkripsiyon faktörünün IFN- κ promotörüne bağlanmasını engelleyerek ve TGF- β /SMAD sinyal yolağını (TGF- β RII reseptörünü down-regüle ederek) zayıflatarak yapar. Ayrıca E5, hücre DNA sensörü cGAS-STING yoluna ve RNA sensörü RIG-I/MDA5 ile MAVS adaptör proteinine doğrudan bağlanır (Doorbar J.2015,14). Bu etkileşim, IRF3'ün fosforilasyonunu ve çekirdeğe translokasyonunu bloke ederek, tip I interferonların ve interferonla uyarılan genlerin (ISG'ler), ayrıca immünoproteazom alt birimlerinin (LMP2, LMP7) üretimini dramatik biçimde durdurur.

8. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri Ve Tarama Stratejileri

HPV'nin in vitro kültür ortamlarında kolayca üretilmemesi, klinik tanının tamamen moleküler biyolojik testlere kaymasına yol açmıştır. Morfolojik değişiklikleri saptayan Pap-smear sitolojisi tarihsel olarak önemli bir yere sahip olmakla birlikte, günümüzde yüksek duyarlılığı nedeniyle HPV DNA ve mRNA tespit yöntemleri birincil tarama aracı haline gelmiştir (Co-testing yaklaşımı).

Hibrid Yakalama 2 (Hybrid Capture 2 - HC2): 13 yüksek riskli HPV tipinin DNA'sını tespit eden ve FDA onayı almış en yaygın testlerden biridir. Viral DNA'ya bağlanan RNA problemleri kullanılır; oluşan RNA:DNA hibridleri spesifik antikörlerle yakalanır ve kemilüminesans ile sinyal yükseltmesi (signal amplification) yapılarak saptanır.

PCR Tabanlı Genotipleme: MY09/11 veya GP5+/GP6+ gibi L1 genine özgü konsensüs primerleri ile yapılan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testleri, yüksek hassasiyetle HPV DNA'sını saptar ve spesifik problemlerle HPV 16, 18 gibi en onkogenik tiplerin genotiplenmesine olanak tanır.

mRNA Testleri (Örn. APTIMA): E6 ve E7 mRNA transkriptlerini hedef alarak, enfeksiyonun onkogenik aktivasyon düzeyini ve progresyon riskini DNA testlerinden daha yüksek bir özgüllükle belirler.

Biyobelirteçler: E7 onkoproteininin pRb'yi yıkımı sonucu hücrede telafi edici bir yanıt olarak p16ink4a proteini aşırı eksprese edilir. p16 immünohistokimyası ve Ki-67 proliferasyon indeksi, servikal dokularda HPV kaynaklı neoplastik dönüşümün teyidinde kullanılır.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri) programı kapsamında, 30-65 yaş arası kadınlarda her 5 yılda bir ücretsiz HPV DNA testi uygulanarak, yüksek riskli tiplerin tespit edilmesi halinde sitolojik veya kolposkopik ileri değerlendirmelere geçilmektedir.

9. Korunma, Aşılar Ve Tedavi Yaklaşımları

HPV'den korunmada, kondom kullanımı kısmi koruma sağlasa da cildin diğer kısımlarıyla temas nedeniyle kesin koruyucu değildir. Bu nedenle profilaktik aşılar, HPV'ye bağlı kanserlerin önlenmesinde en güçlü mikrobiyolojik ve halk sağlığı başarısıdır.

Mevcut aşılar, virüsün ana kapsid proteini olan L1'in rekombinant DNA teknolojisi ile sentezlenerek kendi kendine birleşmesi sonucu oluşan Virüs Benzeri Partiküllerden (Virus-Like Particles - VLP) üretilir. VLP'ler viral DNA içermediklerinden enfeksiyon yapıcı veya onkojenik özellikleri yoktur ancak güçlü bir nötralizan antikor yanıtı (IgG) oluştururlar (Graham S.2017,71)Günümüzde uygulanan aşılar:

Bivalan Aşı: HPV 16 ve 18'e karşı koruma sağlar.

Dört Valanlı Aşı: HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruma sağlar.

Dokuz Valanlı (Nonavalent) Aşı: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruma sağlayarak, tüm servikal kanserlerin %90'ından fazlasını önleme potansiyeline sahiptir. Profilaktik aşılardan yanı sıra, halihazırda enfekte olmuş veya prekanseröz lezyonları bulunan hastalar için terapötik aşı ve immünoterapi araştırmaları sürmektedir. Bu terapötik stratejiler, özellikle tümör hücrelerinde sürekli eksprese edilen ve bağışıklık sisteminden kaçışı yöneten E6, E7 ve E5 onkoproteinlerini hedef alarak, CD8+ T hücresi (CTL) yanıtını uyarmayı (örneğin adenoviral vektörler veya peptit aşılardan kullanılarak) ve enfekte hücrelerin yıkımını sağlamayı amaçlamaktadır.

10. SONUÇ

İnsan Papilloma Virüsü, epitelyal hücrelerin diferansiyasyon döngüsünü kendi replikatif ihtiyaçları doğrultusunda modifiye eden, hücresel DNA hasar onarım ve bağışıklık yanıtı mekanizmalarını ustalıkla manipüle eden karmaşık bir mikroorganizmadır. Yüksek riskli tiplerin E5, E6 ve E7 onkoproteinleri vasıtasıyla p53 ve pRb gibi kritik kontrol noktalarını yıkması, persistan enfeksiyonlarda genomik instabiliteye ve nihayetinde invaziv karsinomlara zemin hazırlamaktadır. Moleküler mikrobiyoloji alanındaki ilerlemeler

sayesinde, HPV'nin yaşam döngüsü, immünolojik kaçış stratejileri ve onkojenik yolları büyük ölçüde aydınlatılmış; bu bilgiler doğrultusunda geliştirilen hassas DNA/RNA tarama testleri ve VLP tabanlı profilaktik aşılar, tıbbi onkoloji ve koruyucu hekimlikte devrim yaratmıştır. Toplumsal aşılama programlarının ve moleküler tarama stratejilerinin yaygınlaştırılması, gelecekte HPV kaynaklı hastalık yükünün küresel ölçekte eradikasyonunu mümkün kılacaktır.

Kaynakça/Referances

Yusupov A. & ark (2019). The nonavalent vaccine: a review of high-risk HPVs and a plea to the CDC. *Am J Stem Cells*. 72(10),18.

Miyauchi C & ark (2023). Human papillomavirus E5 suppresses immunity via inhibition of the immunoproteasome and STING pathway. *Cell Rep*. 86(2),27.

De Freitas, & ark (2017). hrHPV E5 oncoprotein: immune evasion and related immunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res*. 12,19.

Hong, S. (2013). Regulation of the life cycle of HPVs by differentiation and the DNA damage response. *Future Microbiol*. 8,94.

Yim, E. & ark (2005). The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Res Treat*. 12(27),212.

Bristol M & ark (2017). Why Human Papillomaviruses Activate the DNA Damage Response (DDR) and How Cellular and Viral Replication Persists in the Presence of DDR Signaling. *Viruses. Cancer Res Treat*. 14(11),21.

Doorbar J & ark (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 21(2),14.

Graham S & ark (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)*.22,71.

BÖLÜM 3
HPV'DE GÜNCEL PCR ANALİZİ VE GENOMİK
ÇALIŞMALAR

EMİNE YEŞİLYURT ¹

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

1. Giriş

İnsan Papillomavirusları (HPV), Papillomaviridae ailesinde yer alan, çıplak, ikozahedral simetrik ve yaklaşık 55 nm çapında çift sarmallı DNA viruslarıdır. Dünya genelinde en sık karşılaşılan cinsel yolla bulaşan enfeksiyon etkenlerinden biri olan HPV'nin bugüne kadar DNA dizilimi kullanılarak tanımlanmış 200'den fazla tipi bulunmaktadır. Bu tipler, enfekte ettikleri dokulara göre mukozal ve kütanöz tipler olarak ayrılırken; onkogenik (kansere yapıcı) potansiyellerine göre düşük riskli, olası yüksek riskli ve yüksek riskli tipler olarak üç ana gruba ayrılmaktadır. Düşük riskli tipler (örneğin tip 6 ve 11) genellikle anogenital siğiller ve laringeal papillomatoz gibi iyi huylu lezyonlara neden olurken, yüksek riskli tipler (başta tip 16 ve 18 olmak üzere 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 ve 82) serviks, vulva, vajina, anüs, penis ve orofarenks kanserlerinin gelişiminde temel etiyolojik faktörlerdir.

Serviks kanseri gelişiminin hücresel düzeyde anlaşılması ve HPV'nin bu kanserlerin neredeyse tamamından sorumlu olduğunun ispatlanması, tüm dünyada servikal kanser tarama programlarının şekil değiştirmesine yol açmıştır. Uzun yıllar boyunca sitopatolojik incelemeye dayanan konvansiyonel Pap smear testleri kullanılmış ve morbidite/mortalite oranlarında büyük bir düşüş sağlanmıştır. Ancak sitolojik testlerin subjektif doğası ve duyarlılıklarındaki sınırlamalar, enfeksiyonun doğrudan tespitini sağlayan moleküler tekniklere geçişi zorunlu kılmıştır. Günümüzde genomik dizileme, epigenetik profillem ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı yüksek duyarlılıklı saptama yöntemleri, HPV tanı ve takibinin altın standardı haline gelmiştir.

2. Hpv Genomik Yapısı Ve Karsinogenez Mekanizması

HPV genomu yaklaşık 8 kilobaz (kb) büyüklüğünde, çift iplikli çembersel bir DNA'dan oluşur. Genom fonksiyonel olarak üç

ana bölgeye ayrılır: Erken (Early - E) gen bölgesi, Geç (Late - L) gen bölgesi ve Uzun Kontrol Bölgesi (Long Control Region - LCR). Bütün açık okuma çerçeveleri (ORF) tek bir DNA sarmalı üzerinde yer alır. Erken gen bölgesinde kodlanan proteinler (E1, E2, E4, E5, E6, E7 ve yakın zamanda tanımlanan E3 ve E8), virusun replikasyonu, transkripsiyonel düzenlenmesi ve hücrenin karsinojenik transformasyonundan sorumludur. Geç gen bölgesi ise virusun yapısal kapsid proteinlerini (L1 majör kapsid ve L2 minör kapsid) kodlar.

E1 ve E2 Proteinleri: Viral replikasyonun ve transkripsiyonun temel düzenleyicileridir. 68 kDa büyüklüğündeki E1 proteini bir helikaz görevi görerek DNA sarmalını açar. E2 proteini ise E1'in replikasyon orijinine bağlanmasını kolaylaştırır. E2 aynı zamanda viral gen ekspresyonunun dengeleyicisidir; düşük dozlarda transkripsiyonu artırırken, yüksek dozlarda baskılayıcı etki gösterir.

E4 ve E5 Proteinleri: E4 proteini hücre iskelet yapısını bozarak (sitoskeletal kollaps) yeni oluşan virus partiküllerinin salınımını kolaylaştırır. E5 proteini ise küçük bir hidrofobik membran proteini olup hücresel büyüme faktörü reseptörleriyle (örneğin EGFR) kompleks oluşturarak hücre çoğalmasını uyarır (Bristol M.2017,21).

E6 ve E7 Onkoproteinleri: Kanseri gelişiminin baş aktörleridir. E6 proteini, hücre döngüsünü durduran ve DNA hasarını tamir eden veya tamir edilemeyen hücreleri apoptoza (programlı hücre ölümü) yönlendiren p53 tümör baskılayıcı proteinine bağlanarak onun parçalanmasını hızlandırır. Aynı zamanda telomeraz enzimini aktive ederek hücrelerin ölümsüzleşmesine (immortalizasyon) neden olur. E7 proteini ise retinoblastoma (pRb) tümör baskılayıcı proteinine bağlanarak, pRb'nin E2F transkripsiyon faktörleri üzerindeki baskılayıcı

etkisini ortadan kaldırır. Bu durum, DNA hasarı olsa dahi hücrenin durmaksızın S fazına geçip bölünmesine yol açar.

Viral İntegrasyon ve E8 Proteini: HPV normalde hücre çekirdeğinde ekstrakromozomal (epizomal) olarak bulunur. Ancak ilerleyici lezyonlarda viral DNA konakçı genomuna entegre olur. Bu entegrasyon sıklıkla E2 gen bölgesinde kırılmalara yol açar. E2'nin parçalanması, E6 ve E7 üzerindeki baskılayıcı etkinin kalkmasına ve bu onkoproteinlerin kontrolsüzce sentezlenmesine neden olur. E8 proteini de çoğunlukla E2 gen bölgesinin delesyonuyla bağlantılıdır ve bazı türlerde replikasyonun negatif düzenleyicisi olarak çalışır.

3. Hpv İlişkili Kanserlerde Genomik Ve Epigenetik Çalışmalar

Son yıllarda tümör biyolojisinin genomik incelemeleri, karsinogenezin sadece genetik mutasyonlarla değil, gen dizilimini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyen epigenetik mekanizmalarla da yönlendirildiğini göstermiştir. HPV'nin hücrede yarattığı epigenetik değişiklikler arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'ların (ncRNA) regülasyonu yer almaktadır.

DNA Metilasyonu: Hem host (konak) hem de viral genomda meydana gelen metilasyon profilleri kanser progresyonunu belirlemede hayati bir araçtır. Tümör baskılayıcı genlerin (örneğin hTERT, CADM1, CDH1, DAPK1, PAX1) promoter bölgelerindeki hipermetilasyon, bu genlerin susturulmasına ve kanserin ilerlemesine yol açar. HPV'nin E7 proteini, hücredeki DNA metiltransferaz (DNMT1) enzimiyle etkileşerek onun aktivitesini artırır (Yim E.2005.212). Öte yandan viral genomun metilasyonu, viral yaşam döngüsüne bağlı olarak değişir. Uzun kontrol bölgesindeki (LCR) ve E2 bağlanma bölgelerindeki (E2BS) metilasyon derecesi, virusun latent

enfeksiyon ile aktif onkogenev evreleri arasında farklılık gösterir; dolayısıyla DNA metilasyon haritalaması, yeni nesil biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır (De Freitas,2017.19).

Histon Modifikasyonları ve Kromatin Yeniden Şekillenmesi: Transkripsiyonel aktivasyon veya baskılama, histon asetilasyonu/deasetilasyonu ve metilasyonu ile yakından ilgilidir. E7 onkoproteini, Histon Deasetilaz (HDAC) enzimleri ile etkileşime girerek E2F-aracılı transkripsiyonları manipüle eder. Bunun dışında E7 ekspresyonu, polikomb baskılayıcı kompleks 2'nin (PRC2) bir elemanı olan EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) seviyelerini E2F bağımlı olarak artırır. Hücrelerde histon lizin demetilazların (KDM6A, KDM6B) aktivasyonu ile onkogen indüklü yaşlanmanın (OIS) bypass edilmesi sağlanır.

Kodlamayan RNA'lar (miRNA ve lncRNA): Mikro RNA'lar, mRNA stabilitesini ve translasyonu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler. HPV varlığında hücrenin miRNA ifade profili tamamen değişir. Örneğin miR-21, miR-143, miR-9 gibi onko-miRNA'ların ifadesi artarken; miR-34a, miR-203, miR-372 gibi tümör baskılayıcı miRNA'ların seviyeleri düşer. HPV E6/E7 onkoproteinleri hücrel miRNA işleme enzimlerinin (Drosha ve Dicer) ekspresyonunu artırır. Ayrıca uzun kodlamayan RNA'lardan (lncRNA) biri olan HOTAIR'in HPV ile ilişkili karsinogenevde rol oynadığı ve kromatin modifikasyonlarını yönlendirdiği tespit edilmiştir.

APOBEC Aracılı Mutagenez: Kapsamlı genomik haritalamalar, HPV ilişkili servikal ve baş-boyun kanserlerinde, APOBEC adlı doğuştan gelen antiviral hücrel savunma enzimlerinin viral onkoproteinlerce indüklendiğini göstermiştir. APOBEC deaminazlarının hücre genomunda yarattığı hipermutasyonlar, kanser evrimini hızlandıran ana mutasyonel mekanizmalardan biridir.

4. Klinik Tanıda Güncel Moleküler Testler Ve Pcr Yaklaşımları

Sitolojik taramaların serviks kanserini saptama duyarlılığı %70-80 seviyelerinde kalırken, tekrarlanabilirliği düşük ve kalitatif niteliktedir. Buna karşın HPV DNA testlerinin tarama algoritmalarına entegre edilmesiyle, prekürsör lezyonların önceden tespit edilmesinde büyük başarı sağlanmıştır (Co-test yaklaşımları). Günümüzde rutin tanıda kullanılan hedef amplifikasyonuna (PCR tabanlı) ve sinyal amplifikasyonuna dayalı çok sayıda metodoloji bulunmaktadır (Hong, S.2013.94).

Konsensus (Geniş Spektrumlu) PCR Testleri: En yaygın kullanılan PCR sistemleridir ve L1 genindeki korunmuş dizileri hedefleyerek tek bir reaksiyonda 40'tan fazla HPV tipini tespit edebilirler.

MY09/11 Sistemi: L1 gen bölgesinde yaklaşık 450 baz çifti (bp) uzunluğundaki bir alanı hedefler. Dejenere primerler içerdiği için aynı primer havuzunda farklı tiplere bağlanabilen varyant primerler bulunur. Ancak hedef gen bölgesinin uzunluğu, doku fiksasyonu sırasında veya viral integrasyon nedeniyle DNA bütünlüğünün bozulduğu durumlarda amplifikasyon başarısızlığına neden olabilir.

PGMY09/11 ve GP5+/6+: MY09/11 sistemindeki tekrarlanabilirlik ve duyarlılık sorununu aşmak için geliştirilmiş sistemlerdir. PGMY sistemi dejenere baz içermez ve çoklu (miks) enfeksiyonların tespitinde MY09/11'den daha üstündür. GP5+/6+ ise daha kısa bir alanı (150-160 bp) hedeflediği için, bütünlüğü bozulmuş DNA varlığında bile yüksek amplifikasyon başarısı sunar.

Sınırlamalar: Konsensus PCR testlerinin en büyük dezavantajı, miks enfeksiyon durumunda "tipler arası yarışma" (competition) olgusudur. Baskın olan tipin PCR reaksiyonunu domine etmesi sonucu, klinik olarak kritik olabilecek ancak düşük kopya sayısına sahip diğer yüksek riskli HPV tipleri tespit edilemeyebilir (yanlış negatiflik). Ayrıca konsensus PCR tek başına genotip tayini yapamaz; bu nedenle arkasından hibridizasyon, line blot veya mikroçip analizleri gerektirir (Doorbar J.2015,14).

Tipe Özgül Gerçek Zamanlı PCR (qPCR) Analizleri Florofor işaretli spesifik TaqMan problarının veya SYBR Green gibi çift zincirli DNA'ya bağlanan boyaların kullanıldığı gerçek zamanlı PCR sistemleri, karsinogenez açısından son derece kritik olan tipe özgül saptamaya (örneğin sadece HPV-16 ve HPV-18'in tanımlanması) izin verir. Bu yaklaşım, konsensus PCR'daki tipler arası yarışma sorununu ortadan kaldırır. Kantitatif (viral yük ölçümü) sonuç verebilmesi, lezyonların takibi ve persistan enfeksiyonların ayırt edilmesi açısından mükemmeldir. Hedef olarak sıklıkla E6 ve E7 onkogen bölgeleri kullanılır (Graham S.2017,71). Viral integrasyon sırasında L1 gen bölgesi delesyonlara uğrayabilse de, E6 ve E7 onkogenleri her zaman bozulmadan kaldığı için bu genleri hedef alan qPCR tasarımları, invazif kanser örneklerinde yüksek saptama oranları sağlar.

Multipleks PCR Test Sistemleri ve İnovasyonlar: Kliniğin hızlı, uygun maliyetli ve güvenilir sonuç beklentisi, çoklu tipleri aynı tüp içerisinde saptayabilen Multipleks PCR sistemlerini doğurmuştur. Yakın zamanda geliştirilen yerli ve yabancı tanı kitleri bu bağlamda önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Örneğin geliştirilen yeni nesil multipleks RT-PCR kitleri (örn. DiaRD-HPV Rt-PCR), 16 ve 18 numaralı en riskli genotipleri spesifik olarak birbirinden ayırırken, eş zamanlı olarak diğer 18 yüksek riskli tipi tek havuzda tarayabilmektedir. Bu modern sistemlerin performansı üzerinde yapılan kapsamlı geçerlilik çalışmalarında;

Tümörleşme eşik döngü (Ct) değerlerinin optimize edildiği (örneğin hedef genler için $Ct \leq 45$, internal kontrol beta-aktin geni için $Ct \leq 35$),

Özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerin neredeyse %100'e yakın olduğu,

Gün içi ve günler arası varyasyon katsayılarının (CV) %1'den daha düşük seyrederek kusursuz bir tekrarlanabilirlik sağladığı kanıtlanmıştır. Geliştirilmiş ticari ve in-house multipleks kitler, enfeksiyon yönetimi ve epidemiyolojik sürveyanslar için laboratuvarların bel kemiğidir.

5. Sıvı Biyopsi, Dijital Damlacık Pcr (Ddpcr) Ve Yeni Nesil Dizileme (Ngs)

Güncel karsinogenez takiplerinde, sadece biyopsi odaklı değil, aynı zamanda periferik kan (plazma) ve oral sürüntü (tükürük) sıvı biyopsilerinin kullanımı ön plana çıkmaktadır; özellikle HPV kaynaklı orofarenks kanserlerinde (HPV-OPC). Serbest dolaşan tümör DNA'sı (cfDNA) üzerinden HPV tespiti için qPCR, ddPCR ve NGS teknolojileri rekabet halindedir.

Standart qPCR'ın sıvı biyopsideki yetersizliği: Plazma ve tükürük gibi ortamlardaki düşük kopya sayılı hücre dışı serbest viral DNA tespitinde geleneksel qPCR'ın duyarlılığı %20'lere kadar düşebilmektedir. Bunun sebebi, floresan arka plan gürültüsü ve standart eğriye olan bağımlılıktır.

Dijital Damlacık PCR (ddPCR): Reaksiyon karışımını yaklaşık 20.000 yağ-su emülsiyon damlacığına bölerek, her bir damlacığın içinde bağımsız bir PCR amplifikasyonu gerçekleştirir. Standart bir eğriye ihtiyaç duymadan mutlak kantifikasyon sağlar. Arka plan gürültüsü damlacıklara yayıldığı için seyrelir ve plazmadaki düşük HPV kopyalarını tespit etmede qPCR'a göre dramatik bir üstünlük sağlar (duyarlılığı %70'lere çıkarır). Ancak

oral sıvının asidik yapısı veya tükürük içerikleri, ddPCR duyarlılığını ağız içi kanser saptamalarında düşürebilmektedir.

Yeni Nesil Dizileme (NGS): Tüm platformlar arasında plazma ve oral sürüntü saptamasında en iyi duyarlılığı (yaklaşık %70-75) sunan metodolojidir. Çoklu genotiplendirmenin yanı sıra PIK3CA veya NOTCH1 gibi diğer somatik dolaşımdaki tümör mutasyonlarını da tek seansta tespit edebilmesi, NGS'yi moleküler tümör takibinin en üst seviyesi yapmaktadır. Plazmada NGS aracılığıyla ölçülen HPV DNA dinamikleri, radyolojik nükslerden aylar önce kanser progresyonunu saptayabilmektedir. Maliyeti ve karmaşık veri analizi şimdilik önündeki en büyük engellerdir.

6. Diğer Güncel Tanı Yaklaşımları: Sinyal Ve Rna Amplifikasyonları

Hedef nükleik asidin PCR ile çoğaltılması yerine, hibridize olmuş moleküllerin sinyal şiddetini artırmaya yönelik teknikler (örneğin Hybrid Capture ve Invader teknolojileri) piyasada yaygındır. RNA problemleri ile hedef DNA hibridize edilir ve spesifik antikör-kemilüminesan reaksiyonlarıyla görüntülenir. Ancak tespit sınırı (örneğin 5000 kopya/test) yüksek olduğundan ve özgül genotip ayrımı yapamadığından klinik prediksyonda sınırlılıkları vardır.

Transkripsiyon Bazlı (mRNA) Testler: DNA'nın mevcudiyeti her zaman aktif bir onkogenik süreci işaret etmez. Enfeksiyonun çoğu geçicidir. Klinik olarak anlamlı (ilerleyici) bir enfeksiyon ile geçici enfeksiyonu birbirinden ayırmanın en iyi yolu, kanserojenik sürecin başlamış olduğunu kanıtlayan E6 ve E7 onkoproteinlerinin mRNA transkriptlerinin saptanmasıdır. NASBA (Nükleik Asit Dizi Bazlı Amplifikasyon) ve TMA (Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon) teknikleri bu prensibe dayanır. Gerçek zamanlı izotermal RNA amplifikasyonu yaparak doğrudan hücredeki E6/E7 mesajcı RNA miktarını ölçerler. APTIMA ve

benzeri kitler bu stratejiyle spesifikliği artırarak gereksiz kolposkopi sevklerini ve hasta anksiyetesini dramatik şekilde azaltmıştır.

Bunun yanı sıra mikroçip (microarray) tabanlı hibridizasyon yöntemleri ve protein ekspresyonlarını çok hızlı ölçebilen MALDI-TOF kütle spektrometre teknikleri de son yılların vizyoner HPV teşhis araçlarındandır.

7. Değerlendirme Ve Gelecek Perspektifleri

Geniřleyen teknolojik vizyon, HPV tanısını sadece bir "var/yok" testinden çıkarıp "hangi tip, ne kadar kopya, entegre mi yoksa epizomal mı, transkripsiyonu aktif mi?" şeklindeki çok boyutlu moleküler patoloji sorularına yanıt veren bir branş haline getirmiştir. Sadece konsensus primerleri kullanarak saptama yapmanın, yüksek riskli nadir varyantları, miks enfeksiyon dinamiklerini ve tedavi sonrasındaki onkogenik progresyonu gözden kaçırmaya yatkın olduğu artık kesindir.

Klinik alanda çoklu genotiplendirmeye olanak tanıyan, E6/E7 hedefli ve internal kontrollere sahip modern Multipleks qPCR kitlerinin, Liquid Biopsy tabanlı NGS ve ddPCR entegrasyonlarının, yeni nesil karsinom yönetim kılavuzlarında temel alınması esastır. Bu tür detaylı moleküler yaklaşımlar, ülkelerin aşılama programlarının maliyet-etkinliğini analiz etmede ve popölasyon genetiğindeki bölgesel HPV haritalarını çıkarmada devrim niteliğinde veriler sunacaktır.

8. Sonuç

Sonuç olarak; serviks ve orofarenks kanserlerinin önlenmesinde tek başına konvansiyonel sitoloji devri kapanmış, sitoloji ile beraber karsinojenik genetik ve epigenetik belirteçlerin eşzamanlı kullanıldığı moleküler çağ başlamıştır. Etkili bir şekilde optimize edilmiş Real-Time PCR platformları, NGS ve

transkriptomik (mRNA) bazlı klinik algoritmalar, hekime hastalığın gerçek progresyon riski hakkında somut bir biyolojik zemin sunmaktadır. Bireyselleştirilmiş, non-invaziv (sıvı biyopsi destekli) onkolojik takip rejimlerinin, yakın gelecekte tüm gelişmiş sağlık altyapılarında standart protokoller olarak benimsenmesi kaçınılmazdır.

Kaynakça/Referances

De Freitas, & ark (2017). hrHPV E5 oncoprotein: immune evasion and related immunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res.* 12,19.

Hong, S. (2013). Regulation of the life cycle of HPVs by differentiation and the DNA damage response. *Future Microbiol.* 8,2,94.

Yim, E. & ark (2005). The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Res Treat.* 12(27),212.

Bristol M & ark (2017). Why Human Papillomaviruses Activate the DNA Damage Response (DDR) and How Cellular and Viral Replication Persists in the Presence of DDR Signaling. *Viruses. Cancer Res Treat.* 14(11),21.

Doorbar J & ark (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 21(2),14.

Graham S & ark (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 22,71.

BÖLÜM 4

SESSİZ SALGIN TRICHOPHYTON MENTAGROPHYTES

VEYSEL AKCA¹

Giriş

Dermatofitozis, keratinize dokuların yüzeysel fungal enfeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. En sık cilt, saç ve tırnakları tutar. Bu enfeksiyonlardan başlıca dermatofitler sorumludur. En önemli etkenler arasında *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* ve daha yakın zamanda sınıflandırılan *Nannizzia* cinslerine ait türler yer alır. Klinik olarak enfeksiyonlar *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*, *tinea faciei*, *tinea capitis* ve *tinea unguium* gibi farklı formlarda ortaya çıkabilir. Dermatofitozis dünya genelinde yaygın olup, dünya nüfusunun yaklaşık %20–25’ini etkilediği bildirilmektedir (Plangsiri et al., 2025).

Son yıllarda dermatofit enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde önemli değişiklikler bildirilmektedir. Özellikle Hindistan başta olmak üzere bazı bölgelerde dermatofitozis olgularında belirgin artışlar gözlenmiştir. Klinik tabloların sıklıkla kronik, rekürren ve tedaviye dirençli bir seyir gösterdiği rapor

¹Uzm. Dr., Sandıklı Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Orcid: 0000-0001-8619-4851

edilmektedir. Standart antifungal tedavilere yanıtızsızlık, bu enfeksiyonların klinik yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu değişimin altında yatan nedenler tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte; konak bağışıklığı, iklimsel faktörler, kültürel uygulamalar, topikal steroid ve antifungal ilaçların uygunsuz kullanımı ile etken dermatofitlerin genetik çeşitliliğinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Gold & Lockhart, 2025; Monsel & Jabet, 2026).

Dermatofit tür dağılımı tarihsel süreç içerisinde coğrafi, sosyoekonomik ve demografik faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. 20. yüzyılın ortalarına kadar *Trichophyton mentagrophytes*, dermatofitozis olgularında sık izole edilen etkenlerden biri iken, 1950’li yıllardan itibaren *Trichophyton rubrum* küresel ölçekte baskın tür haline gelmiştir. Bununla birlikte son yıllarda özellikle Asya ülkelerinde *T. mentagrophytes* kompleksine ait türlerin yeniden artış gösterdiği bildirilmektedir (Plangsiri et al., 2025; Cofone et al., 2025). Bu değişimde, *T. mentagrophytes* kompleksine ait bazı genotiplerin ortaya çıkışı dikkat çekmektedir. Son yıllarda tanımlanan ve özellikle anogenital bölge enfeksiyonları ile ilişkilendirilen *Trichophyton mentagrophytes* genotip VII enfeksiyonları giderek daha sık bildirilmektedir. Bu genotipin, özellikle erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasında görülen anogenital dermatofitozis olgularında önemli bir etken haline geldiği ve bazı olgularda cinsel yolla bulaşın söz konusu olabileceği belirtilmektedir (Jabet et al., 2023; Müller et al., 2024; Mehta et al., 2025).

Son yıllarda Avrupa, Amerika ve diğer bölgelerden bildirilen olgular, *T. mentagrophytes* genotip VII enfeksiyonlarının coğrafi olarak yayılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Fransa, Almanya, Birleşik Krallık, İspanya ve Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere birçok ülkede bildirilen vakalar, bu dermatofitin giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelebileceğini

düşündürmektedir (Abdolrasouli et al., 2025; Zucker et al., 2024; Descalzo et al., 2025).

Dermatofitlerin sınıflandırılmasında son yıllarda önemli taksonomik değişiklikler meydana gelmiştir. Özellikle *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksinin moleküler yöntemlerle yeniden değerlendirilmesi, bu grup içerisinde önemli bir genetik çeşitlilik bulunduğunu ortaya koymuştur. Ribozomal DNA'nın iç transkripsiyonlu aralayıcı (internal transcribed spacer, ITS) bölgesine dayalı moleküler analizler sayesinde farklı genotiplerin ayırt edilmesi mümkün olmuş ve dermatofitlerin epidemiyolojisinin daha doğru anlaşılmasına katkı sağlanmıştır (Rossi et al., 2025; Klinger et al., 2021).

Bu bağlamda, *Trichophyton mentagrophytes* kompleksine ait türlerin ve özellikle yeni ortaya çıkan genotiplerin epidemiyolojik özelliklerinin, bulaş yollarının, klinik bulgularının ve antifungal direnç paternlerinin anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede, *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksinin taksonomik özellikleri, ortaya çıkan yeni genotiplerin epidemiyolojisi, antifungal direnç durumu ve klinik yönetimi güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir.

Trichophyton mentagrophytes Tür Kompleksi ve Taksonomi

Dermatofitlerin sınıflandırılması uzun yıllar boyunca morfolojik özelliklere dayalı olarak yapılmıştır. Koloni morfolojisi, makro ve mikrokonidyum yapıları, pigmentasyon özellikleri ve üreme yapıları klasik taksonomik yaklaşımın temelini oluşturmuştur. Ancak bu yöntemler, özellikle birbirine morfolojik olarak benzeyen dermatofit türlerinin ayırımında sınırlı kalmıştır. Bu durum, özellikle *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksinde belirgin şekilde görülmektedir (Plangsiri et al., 2025).

Trichophyton mentagrophytes, uzun yıllar boyunca farklı ekolojik kaynaklardan izole edilen çok sayıda varyantı kapsayan geniş bir tür grubu olarak değerlendirilmiştir. Geleneksel sınıflandırmada bu tür; zoofilik, antropofilik ve geofilik varyantları içeren heterojen bir kompleks olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, yalnızca morfolojik kriterlere dayalı sınıflandırma, klinik örneklerden izole edilen suşların doğru şekilde ayrıştırılmasını her zaman mümkün kılmamıştır (Klinger et al., 2021).

Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler dermatofit taksonomisinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Özellikle ribozomal DNA'nın iç transkripsiyonlu aralayıcı (internal transcribed spacer, ITS) bölgesine dayalı sekans analizleri, dermatofit türlerinin daha doğru şekilde sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır. Bu moleküler yaklaşımlar sayesinde *T. mentagrophytes* kompleksinin genetik olarak farklı türleri ve genotipleri içerdiği ortaya konmuştur (Rossi et al., 2025).

2000'li yılların sonlarına doğru gerçekleştirilen moleküler çalışmalar sonucunda *T. mentagrophytes* kompleksinin taksonomik yapısında önemli revizyonlar yapılmıştır. Bu süreçte bazı varyantların *Trichophyton interdigitale* adı altında yeniden sınıflandırıldığı, bazı türlerin ise ayrı taksonomik birimler olarak tanımlandığı gösterilmiştir. Güncel sınıflandırmada kompleks içerisinde başlıca *T. interdigitale* (antropofilik), *T. mentagrophytes* (çoğunlukla zoofilik), *T. erinacei* ve *T. quinckeanum* gibi türlerin yer aldığı kabul edilmektedir (Plangsiri et al., 2025).

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, *T. mentagrophytes* kompleksinde önemli bir genotip çeşitliliği bulunduğunu göstermiştir. ITS bölgesine dayalı genotipleme yöntemleri sayesinde kompleks içerisinde farklı genotiplerin tanımlanması mümkün olmuştur. Bu genotipler arasında özellikle genotip VII, son yıllarda klinik açıdan dikkat çeken bir varyant olarak öne çıkmaktadır. Genotip VII suşlarının özellikle anogenital

dermatofitozis olgularında ve cinsel yolla bulaş şüphesi bulunan enfeksiyonlarda izole edilmesi, bu dermatofitin epidemiyolojik önemini artırmıştır (Cofone et al., 2025; Jabet et al., 2023).

Moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşması, dermatofitlerin epidemiyolojisinin daha doğru şekilde anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Genotip düzeyinde yapılan analizler sayesinde belirli dermatofit suşlarının coğrafi dağılımı, bulaş yolları ve antifungal direnç paternleri hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilmektedir. Bu nedenle günümüzde dermatofit enfeksiyonlarının epidemiyolojik araştırmalarında ve klinik yönetiminde moleküler tanı yöntemleri giderek daha önemli bir rol oynamaktadır (Rossi et al., 2025; Plangsiri et al., 2025).

Trichophyton indotineae'nin Ortaya Çıkışı

Son yıllarda dermatofit enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde dikkat çeken en önemli gelişmelerden biri, *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksine ait yeni genotiplerin ortaya çıkmasıdır. Özellikle Hindistan ve çevresindeki bölgelerde bildirilen dermatofitozis salgınları, bu kompleks içerisinde yer alan bazı suşların klinik ve epidemiyolojik açıdan farklı özellikler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bu kapsamda başlangıçta *T. mentagrophytes* genotip VIII olarak tanımlanan bazı izolatların daha sonra ayrı bir tür olarak sınıflandırıldığı ve *Trichophyton indotineae* adıyla tanımlandığı bildirilmiştir (Plangsiri et al., 2025).

Trichophyton indotineae, ilk olarak Hindistan'da kronik, yaygın ve tedaviye dirençli dermatofitozis olgularında tanımlanmış olup, özellikle *tinea corporis* ve *tinea cruris* gibi yüzeysel enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu suşların klinik olarak sıklıkla inflamatuvar ve yaygın lezyonlara neden olduğu, ayrıca standart antifungal tedavilere karşı direnç geliştirebildiği gösterilmiştir. Özellikle terbinafine karşı gelişen direnç, bu türün klinik yönetimini zorlaştıran önemli bir faktör olarak

değerlendirilmektedir (Gold & Lockhart, 2025; Sacheli et al., 2025).

T. indotineae enfeksiyonlarının ortaya çıkışında antifungal ilaçların yaygın ve uygunsuz kullanımının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hindistan’da topikal kortikosteroid ve antifungal kombinasyon preparatlarının kontrolsüz kullanımı, dirençli dermatofit suşlarının seçilimine katkıda bulunan önemli faktörlerden biri olarak gösterilmektedir. Bu durum, özellikle kronik ve rekürren dermatofitozis olgularında tedavi başarısızlıklarının artmasına yol açmıştır (Mohammadi et al., 2024; Gold & Lockhart, 2025).

Başlangıçta Güney Asya ile sınırlı olduğu düşünülen *T. indotineae* enfeksiyonlarının daha sonra farklı kıtalarda da bildirildiği görülmüştür. Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Amerika’dan bildirilen olgular, bu dermatofitin küresel ölçekte yayılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Uluslararası seyahat, göç hareketleri ve insan temasının artması bu yayılda önemli rol oynayan faktörler arasında değerlendirilmektedir (Cofone et al., 2025).

Son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşması, *T. indotineae*’nin doğru şekilde tanımlanmasına önemli katkı sağlamıştır. ITS gen bölgesine dayalı sekans analizleri ve diğer moleküler yöntemler sayesinde bu türün *T. mentagrophytes* kompleksinden genetik olarak ayrılabilirdiği gösterilmiştir. Bu gelişmeler, dermatofit taksonomisinin yeniden değerlendirilmesine ve klinik örneklerden izole edilen suşların daha doğru şekilde sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır (Rossi et al., 2025).

Günümüzde *T. indotineae* enfeksiyonları; artan antifungal direnç, kronik seyir ve geniş coğrafi yayılım potansiyeli nedeniyle dermatofit enfeksiyonları açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle yeni ortaya çıkan bu türün

epidemiyolojik özelliklerinin, bulaş yollarının ve antifungal duyarlılık paternlerinin daha iyi anlaşılması, dermatofitozis enfeksiyonlarının klinik yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır (Monsel & Jabet, 2026).

Küresel Epidemiyoloji

Son yıllarda *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksine ait bazı genotiplerin küresel ölçekte yayılım gösterdiği bildirilmektedir. Özellikle genotip VII enfeksiyonları başlangıçta Avrupa'da tanımlanmış ve kısa sürede farklı ülkelerden bildirilen vakalarla dikkat çekmiştir. Fransa, Almanya ve Birleşik Krallık başta olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde bildirilen olgular, bu genotipin özellikle anogenital dermatofitozis ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Jabet et al., 2023; Müller et al., 2024).

Daha sonraki yıllarda Avrupa dışından da benzer enfeksiyonların bildirilmeye başlanması, *T. mentagrophytes* genotip VII'nin küresel yayılım potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve çeşitli Avrupa ülkelerinden bildirilen vakalar, bu dermatofitin farklı coğrafi bölgelerde ortaya çıkabildiğini göstermektedir (Zucker et al., 2024; Abdolrasouli et al., 2025; Lapa et al., 2025).

Epidemiyolojik çalışmalar, bu enfeksiyonların özellikle erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) arasında daha sık görüldüğünü ve anogenital bölgede lokalize dermatofitozis ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum, bazı olgularda cinsel temasın bulaş yolu olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Descalzo et al., 2025; Mehta et al., 2025; Anand et al., 2025).

Sonuç olarak, son yıllarda bildirilen epidemiyolojik veriler, *Trichophyton mentagrophytes* genotip VII enfeksiyonlarının farklı kıtalarda ortaya çıkan ve giderek daha sık bildirilen bir enfeksiyon etkeni haline geldiğini göstermektedir. Bu durum, dermatofit

enfeksiyonlarının küresel epidemiyolojisinde önemli bir değişime işaret etmektedir (Cofone et al., 2025).

Antifungal Direnç

Son yıllarda dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak antifungal direnç gelişimi dikkat çekmektedir. Özellikle *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksi içerisinde yer alan bazı genotiplerde terbinafine karşı artan direnç oranları bildirilmiştir. Terbinafin, uzun yıllar boyunca dermatofitozis tedavisinde en etkili sistemik ajanlardan biri olarak kabul edilmesine rağmen, son yıllarda farklı coğrafi bölgelerden bildirilen çalışmalar tedavi başarısızlıklarının giderek arttığını göstermektedir (Gold & Lockhart, 2025).

Terbinafin direncinin gelişiminde en önemli mekanizmalardan biri, squalene epoxidase (SQLE) geninde meydana gelen mutasyonlardır. Bu gen, ergosterol biyosentez yolunda önemli bir rol oynamakta olup terbinafinin hedef enzimini kodlamaktadır. SQLE geninde ortaya çıkan bazı nokta mutasyonlarının enzimin yapısını değiştirerek ilaca duyarlılığı azalttığı ve klinik direnç gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Mohammadi et al., 2024). Bu mutasyonların özellikle *T. mentagrophytes* / *T. interdigitale* tür kompleksine ait bazı genotiplerde daha yüksek oranda saptandığı bildirilmektedir.

Avrupa'da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar da dermatofitlerde antifungal direnç oranlarının giderek arttığını ortaya koymuştur. Özellikle *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* ve *T. indotineae* izolatlarında terbinafin direncinin daha sık bildirildiği ve bu durumun klinik tedavi yaklaşımlarını zorlaştırdığı belirtilmektedir (Sacheli et al., 2025). Bu dirençli suşların varlığı, kronik ve tedaviye yanıt vermeyen dermatofitozis olgularında alternatif antifungal tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Artan antifungal direnç yalnızca tedavi başarısını etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda dermatofit enfeksiyonlarının epidemiyolojisini de değiştirmektedir. Dirençli suşların yayılması, özellikle kronik ve rekürren enfeksiyonların görülme sıklığını artırabilmektedir. Bu nedenle dermatofit enfeksiyonlarında antifungal duyarlılık testlerinin yapılması, direnç mekanizmalarının izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi giderek daha büyük önem kazanmaktadır (Gold & Lockhart, 2025).

Tanı

Dermatofit enfeksiyonlarının tanısında klinik bulgular önemli olmakla birlikte, kesin tanı için mikolojik inceleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Tanıda en yaygın kullanılan yöntemler direkt mikroskopik inceleme ve kültüredir. Klinik örneklerden elde edilen deri kazıntısı, saç veya tırnak örnekleri potasyum hidrosit (KOH) preparatı ile incelenerek mantar hiflerinin varlığı değerlendirilebilir. Direkt mikroskopi hızlı ve pratik bir yöntem olmakla birlikte, etken türün kesin olarak belirlenmesine olanak sağlamamaktadır (Plangsiri et al., 2025).

Dermatofit enfeksiyonlarında tür düzeyinde tanı için kültür yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Sabouraud dekstroza agar gibi besiyerlerinde yapılan kültürler sayesinde dermatofitlerin koloni morfolojisi, pigment özellikleri ve mikroskopik yapıları değerlendirilebilmektedir. Bununla birlikte, özellikle *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksi içerisinde yer alan türlerin morfolojik olarak birbirine oldukça benzer olması, yalnızca kültür temelli yöntemlerle kesin tür ayrımını zorlaştırabilmektedir (Klinger et al., 2021).

Son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı, dermatofit türlerinin daha doğru ve hızlı şekilde tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Ribozomal DNA'nın iç transkripsiyonlu

aralayıcı (internal transcribed spacer, ITS) bölgesinin sekans analizi, dermatofitlerin genotip düzeyinde tanımlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem sayesinde *T. mentagrophytes* tür kompleksine ait farklı genotiplerin ayırt edilmesi mümkün hale gelmiştir (Rossi et al., 2025).

Buna ek olarak, son yıllarda MALDI-TOF kütle spektrometrisi gibi modern tanı yöntemleri de dermatofitlerin hızlı ve güvenilir şekilde tanımlanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler ve proteomik temelli bu yaklaşımlar, dermatofitlerin epidemiyolojik araştırmalarında ve klinik örneklerde etken türün doğru şekilde belirlenmesine önemli katkılar sağlamaktadır (Plangsiri et al., 2025).

Tedavi ve klinik yaklaşımlar

Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde lezyonun yaygınlığı, enfeksiyonun lokalizasyonu ve etken dermatofit türü tedavi yaklaşımını belirleyen temel faktörlerdir. Sınırlı ve yüzeysel dermatofitozis olgularında genellikle topikal antifungal ajanlar yeterli olmakla birlikte, yaygın veya kronik enfeksiyonlarda sistemik antifungal tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir. Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan sistemik antifungal ajanlar terbinafin, itrakonazol ve daha nadir olarak flukonazoldür (Monsel & Jabet, 2026).

Terbinafin, uzun yıllardır dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen ajanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda özellikle *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksine ait bazı genotiplerde terbinafine karşı artan direnç oranları bildirilmektedir. Bu durum, bazı olgularda tedavi başarısızlığına ve enfeksiyonun kronikleşmesine yol açabilmektedir (Mohammadi et al., 2024; Sacheli et al., 2025). Dirençli dermatofit enfeksiyonlarında alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu olgularda

itrakonazol tedavisi sıklıkla tercih edilen alternatif sistemik antifungal ajanlardan biridir. Bazı klinik çalışmalarda, özellikle terbinafine yanıt vermeyen dermatofitozis olgularında itrakonazolün etkili bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (Kämmerer et al., 2025).

Son yıllarda bildirilen bazı *T. mentagrophytes* genotip VII enfeksiyonlarının özellikle anogenital bölgede lokalize olduğu ve bazı olgularda cinsel temas ile bulaşabileceği düşünülmektedir. Bu tür enfeksiyonlarda yalnızca antifungal tedavi değil, aynı zamanda bulaşın önlenmesine yönelik hijyen önlemleri ve partner değerlendirmesi gibi yaklaşımlar da klinik yönetimde önem taşımaktadır (Monsel & Jabet, 2026).

Sonuç olarak dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde antifungal ajan seçimi, etken dermatofit türü ve antifungal duyarlılık paternleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Artan antifungal direnç nedeniyle özellikle kronik ve tedaviye dirençli dermatofitozis olgularında uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi ve hastaların yakından izlenmesi önem taşımaktadır.

Sonuç

Son yıllarda dermatofit enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde önemli değişiklikler bildirilmektedir. Özellikle *Trichophyton mentagrophytes* tür kompleksine ait bazı genotiplerin ortaya çıkışı ve küresel ölçekte bildirilen yeni olgular, bu dermatofitin giderek artan klinik önemini ortaya koymaktadır. Moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşması sayesinde dermatofitlerin genotip düzeyinde tanımlanması mümkün hale gelmiş ve bu durum dermatofit enfeksiyonlarının epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

Bununla birlikte, özellikle *T. mentagrophytes* tür kompleksinde bildirilen artan antifungal direnç, dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Terbinafine karşı gelişen direnç ve buna bağlı tedavi başarısızlıkları, alternatif antifungal tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Ayrıca bazı genotiplerin özellikle anogenital dermatofitozis olgularında ve cinsel temasla ilişkili enfeksiyonlarda rol oynayabileceğinin gösterilmesi, bu enfeksiyonların bulaş dinamiklerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Kaynakça

Abdolrasouli, A., Curtis, C., Macrae, B., Oroz, C., Cunningham, M., Gkini, M. A., Tan, X. L., Lambourne, J., Haus, A., & Borman, A. M. (2025). Emerging *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII in the United Kingdom. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 39(10), e944–e946. <https://doi.org/10.1111/jdv.20803>

Anand, P., Quilter, L. A. S., Penney, J., Polgreen, P. M., Beekmann, S. E., & Gold, J. A. W. (2025). Emerging sexual transmission of *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII infections, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 31(10), 2064–2066. <https://doi.org/10.3201/eid3110.251056>

Cofone, L., Paglione, L., Grassi, F., Patania, F., Pindinello, I., Quarantiello, A., & Sabato, M. (2025). *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII, an emerging infection: A systematic review. *Annali di Igiene*, 37(5), 676–683. <https://doi.org/10.7416/ai.2025.2686>

Descalzo, V., Martín, M. T., Álvarez-López, P., García-Pérez, J. N., Alcázar-Fuoli, L., López-Pérez, L., Téllez-Velasco, D., Carrillo, A., Sulleiro, E., Falcó, V., & Arando, M. (2025). *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII and sexually transmitted tinea: An observational study in Spain. *Mycoses*, 68(4), e70049. <https://doi.org/10.1111/myc.70049>

Gold, J. A. W., & Lockhart, S. R. (2025). Scratching the surface: The rise of antifungal-resistant dermatophytes. *Clinical Microbiology Newsletter*, 51, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2025.04.003>

Jabet, A., Dellièvre, S., Seang, S., Chermak, A., Schneider, L., Chiarabini, T., Teboul, A., Hickman, G., Bozonnat, A., Brin, C., Favier, M., Tamzali, Y., Chasset, F., Barete, S., Hamane, S., Benderdouche, M., Moreno-Sabater, A., Dannaoui, E., Hennequin, C., Fekkar, A., Piarroux, R., Normand, A. C., & Monsel, G. (2023). Sexually transmitted *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII infection among men who have sex with men. *Emerging Infectious Diseases*, 29(7), 1411–1414. <https://doi.org/10.3201/eid2907.230025>

Kämmerer, K., Huynh, J., Deutsch, C., May, S., Uyar, S., Nast, A., Zeyen, C., & Werner, R. N. (2025). *Trichophyton mentagrophytes* type VII: Cohort study on patient characteristics, clinical features, disease course, and treatment. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 23(12), 1566–1573. <https://doi.org/10.1111/ddg.15837>

Klinger, M., Theiler, M., & Bosshard, P. P. (2021). Epidemiological and clinical aspects of *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* infections in the Zurich area: A retrospective study using genotyping. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35(4), 1017–1025. <https://doi.org/10.1111/jdv.17106>

Lapa, T., Banerji, A., Kus, J., & Billick, K. (2025). First reported Canadian case of *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII infection among men who have sex with men (MSM). *Canada Communicable Disease Report*, 51(9), 359–363. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v51i09a05>

Mehta, H., Bishnoi, A., Rudramurthy, S. M., & Dogra, S. (2025). The rise of sexually acquired *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII infections. *International Journal of Dermatology*, 64(9), 1538–1541. <https://doi.org/10.1111/ijd.17876>

Mohammadi, L. Z., Shams-Ghahfarokhi, M., Salehi, Z., & Razzaghi-Abyaneh, M. (2024). Increased terbinafine resistance among clinical genotypes of *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale* species complex harboring squalene epoxidase gene mutations. *Journal of Mycology and Medical Mycology*, 34(3), 101495. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2024.101495>

Monsel, G., & Jabet, A. (2026). Sexually transmitted dermatophytosis: What do we know about epidemiology, transmission, and treatment of this emerging class of STI? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 39(1), 51–60. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000001171>

Müller, V. L., Kreuter, A., Uhrlaß, S., & Nenoff, P. (2024). *Trichophyton mentagrophytes* Genotyp VII als zunehmender Auslöser anogenitaler Infektionen. *Dermatologie*, 75(1), 48–54. <https://doi.org/10.1007/s00105-023-05275-7>

Plangsiri, S., Arenas, R., & Rattananukrom, T. (2025). Zoonotic and anthropophilic *Trichophyton mentagrophytes* complex infection in human: An update and narrative review. *Mycoses*, 68(6), e70082. <https://doi.org/10.1111/myc.70082>

Rossi, L., Sorrentino, A., Signoretto, P. C., & Gaibani, P. (2025). Genome characterization of *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII strain PG12DES from Italy. *Medical Mycology*, 63(6), myaf054. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaf054>

Sacheli, R., Egrek, S., El Moussaoui, K., Kurt, B., Machowski, E., Harag, S., & Hayette, M. P. (2025). National

Belgian study on terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale/mentagrophytes/indotineae* (2022–2023): Epidemiology and molecular features. *Journal of Fungi*, 11(9), 676. <https://doi.org/10.3390/jof11090676>

Zucker, J., Caplan, A. S., Gunaratne, S. H., Gallitano, S. M., Zampella, J. G., Otto, C., Sally, R., Chaturvedi, S., O'Brien, B., Todd, G. C., Anand, P., Quilter, L. A. S., Smith, D. J., Chiller, T., Lockhart, S. R., Lyman, M., Pathela, P., & Gold, J. A. W. (2024). Notes from the field: *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII—New York City, April–July 2024. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 73(43), 985–988. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7343a5>

BÖLÜM 5

PREEKLAMPSİ VE MİKROBİYOM: ANNE-BEBEK SAĞLIĞINDA MİKROBİYAL VE METABOLİK ETKİLEŞİMLER

Gülsüm KAYA¹

Giriş

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize, hem maternal hem de fetal sağlığı ciddi biçimde tehdit eden önemli bir obstetrik acil durumdur (Brown et al., 2018; ACOG, 2020). Küresel ölçekte gebeliklerin yaklaşık %4'ünü etkileyen bu sendrom, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Wu et al., 2017). Preeklampsi yalnızca gebelik sürecinde akut komplikasyonlara yol açmakla kalmayıp, uzun vadede de anne ve çocuk sağlığı üzerinde kalıcı etkiler bırakmaktadır. Annelerde serebrovasküler olaylar, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik hipertansiyon riski artarken; yenidoğanlarda prematürite, düşük doğum ağırlığı ve ileri yaşam dönemlerinde metabolik ve nörogelişimsel bozuklukların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Garovic et al., 2020; Wu et al., 2009; Brown et al., 2013).

Preeklampsinin dünya genelinde gebeliklerin %2–8'ini etkilediği tahmin edilmekle birlikte, güncel bir meta-analizde

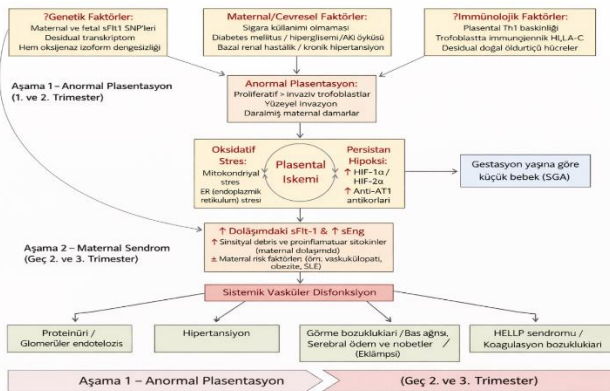
¹ Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yalova, Türkiye. ORCID ID: 0000-0003-2517-5512, e-posta: gulsumkaya@yalova.edu.tr

küresel prevalansın %4,43 (95% GA: 3,73–5,20) olduğu bildirilmiştir (Vera-Ponce t al., 2025; Ishimwe et al., 2021). Bununla birlikte, hastalık yükü coğrafi ve sosyoekonomik farklılıklara bağlı olarak belirgin değişkenlik göstermekte; özellikle Sahra Altı Afrika ve Latin Amerika gibi düşük gelirli bölgelerde daha yüksek prevalans oranları rapor edilmektedir. Nitekim Tanzanya’da %14,49 ve Peru’da %13,01’e ulaşan oranlar, preeklampsinin bu bölgelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır (Vera-Ponce t al., 2025). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre preeklampsi, her yıl yaklaşık 76.000 maternal ve 500.000 neonatal ölüme neden olmakta ve yaklaşık 10 milyon kadını etkilemektedir (WHO, 2026; Soni et al., 2024). Bu yönüyle preeklampsi, küresel ölçekte hem mortalite hem de morbidite açısından ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, preeklampsi ve ilişkili hipertansif gebelik bozukluklarının sağlık sistemleri üzerindeki ekonomik etkileri de dikkat çekicidir. Kaliforniya’da gerçekleştirilen 2022 tarihli bir kohort çalışmasında, eklampsili kadınlarda medyan hastane maliyetinin 25.437 ABD doları olduğu, buna karşın hipertansiyonsuz gebelerde bu maliyetin 11.720 ABD dolarına düştüğü gösterilmiştir (Hersh et al., 2021). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri’nde preeklampsi tanısı alan anne ve yenidoğanlar için doğum sonrası ilk 12 aylık bakım maliyetinin ortalama 41.790 ABD doları olduğu; komplikasyonsuz gebeliklerde ise bu tutarın 13.187 ABD doları düzeyinde kaldığı bildirilmiştir (Chang et al., 2023). Ayrıca, HCUP verilerine dayalı analizlerde, preeklampsi/eklampsili ile doğum yapan kadınların hastane maliyetleri ve yatış sürelerinin diğer gebelere kıyasla yaklaşık %70 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır (HCUP, 2014). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, preeklampsinin yalnızca maternal ve neonatal sağlık üzerindeki olumsuz etkileriyle değil, aynı zamanda sağlık sistemlerine getirdiği yüksek ekonomik yük nedeniyle de öncelikli olarak ele alınması gereken kritik bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmaktadır (HCUP, 2014).

Preeklampsi tanısı, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen yeni başlangıçlı hipertansiyonun, proteinüri veya bir ya da daha fazla organ sisteminde disfonksiyon ile birlikte saptanmasına

dayanmaktadır. Güncel klinik rehberler, proteinüri bulunmaksızın organ hasarı varlığında da preeklampsia tanısının konulabileceğini vurgulamaktadır (ACOG, 2023; Brown et al., 2018; NICE, 2023). Hastalık, akut dönemde ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olurken, uzun vadede annede kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskini, çocukta ise kardiyometabolik ve nörogelişimsel sorunlara yatkınlığı artırmaktadır (Garovic et al., 2020; Wu et al., 2017).

Preeklampsinin patofizyolojisi multifaktöriyel ve karmaşık olup; plasental gelişim bozuklukları, endotelyal disfonksiyon, inflammatuar süreçler ve genetik yatkınlık gibi birçok mekanizmanın etkileşimi ile şekillenmektedir (Rana et al., 2019; Staff et al., 2019). Temel patojenetik süreç, erken gebelikte trofoblast invazyonunun yetersizliği ve spiral arterlerin fizyolojik yeniden şekillenmesindeki bozukluk sonucu uteroplazental perfüzyonun azalmasıdır. Bu durum, plasental hipoksi ve oksidatif stres gelişimine yol açmakta; ardından anti-anjiyojenik faktörlerin (özellikle sFlt-1 ve sEng) maternal dolaşıma salınımı ile sistemik endotelyal disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Günümüzde sFlt-1/PlGF oranı gibi biyobelirteçler tanı ve risk öngörüsünde kullanılmakla birlikte, hastalığın tetikleyici mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Rana et al., 2019; Staff et al., 2019) (Şekil 1).



Şekil 1: Preeklampsia patogenezinde yer alan temel mekanizmaların özeti (Rana et al., 2019 kaynaktan modifiye edilmiştir)

Mikrobiyota ve Mikrobiyom: Temel Kavramlar

İnsan ve mikroorganizmalar, evrimsel süreç boyunca birlikte şekillenerek karşılıklı etkileşim ve bağımlılık içeren bir sistem oluşturmuştur. Mikrobiyota; insan vücudunda bulunan bakteri, virüs, mantar ve tek hücreli ökaryotlardan meydana gelen, oldukça karmaşık ve sürekli değişim gösteren bir ekosistemi ifade ederken, mikrobiyom bu mikroorganizmaların toplam genetik içeriğini tanımlamaktadır (Lloyd-Price ve ark., 2016; Kurilshikov ve ark., 2017). İnsan organizması, kendi hücre sayısından daha fazla mikrobiyal hücre barındırmakta olup, güncel veriler bu sayının yaklaşık $3,8 \times 10^{13}$ düzeyinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca mikrobiyal genlerin sayısı, insan genomuna kıyasla katbekat fazladır (Sender ve ark., 2016; Lloyd-Price ve ark., 2016).

Bağırsak mikrobiyotası yaklaşık 1–2 kg ağırlığında olup, 100 trilyondan fazla mikroorganizmayı içerir ve yaklaşık 400 m²'lik geniş bir yüzey alanına yayılır (Integrative HMP Research Network Consortium, 2019). Bu kompleks yapı, bireyler arasında farklılık göstererek adeta kişiye özgü bir “mikrobiyal imza” oluşturur. Mikrobiyota kompozisyonu; yaş, genetik yapı, beslenme alışkanlıkları, doğum şekli, coğrafi koşullar, yaşam tarzı ve antibiyotik kullanımı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (Kurilshikov ve ark., 2017; Kumbhare ve ark., 2019).

Gebelik ve mikrobiyota

Maternal mikrobiyota, gebelik süreci boyunca ve doğum sonrasında hem annenin fizyolojik dengesinin sürdürülmesinde hem de yenidoğanın immünolojik ve metabolik gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Güncel çalışmalar, gebelik süresince maternal mikrobiyota kompozisyonunda belirgin değişimlerin meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Özellikle gebeliğin üçüncü trimesterine doğru ilerledikçe, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* gibi bazı bakteriyel grupların göreceli olarak arttığı, buna karşın mikrobiyal çeşitlilikte bir azalma olduğu, ancak toplam genetik çeşitliliğin büyük ölçüde korunduğu bildirilmektedir (Koren ve ark., 2012; Crusell ve ark., 2018). Gebelikte bağırsak mikrobiyotasında

gözlenen bu yeniden düzenlenmenin, annenin artan enerji gereksinimlerinin karşılanması ve immün sistemde meydana gelen değişikliklere uyum sağlanması açısından adaptif bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Nuriel-Ohayon ve ark., 2016; Stanislawski ve ark., 2017).

Bununla birlikte, gebelik mikrobiyotasının bireyler arasında farklılık göstermesinde; maternal beslenme alışkanlıkları, gebelik öncesi beden kitle indeksi, gebelik süresince kilo artışı, antibiyotik ve probiyotik kullanımı ile gestasyonel diyabet ve obezite gibi klinik durumlar belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (Stanislawski ve ark., 2017; Zuo ve ark., 2025).

Plasenta ve intrauterin mikrobiyota

Gebelik süresince plasenta, fetüsün immün sistem açısından anne organizmasından korunmasını sağlayan ve aynı zamanda maternofetal düzeyde moleküler alışverişin gerçekleştiği yüksek derecede özelleşmiş bir organdır. Son yıllarda, plasentanın mikrobiyal bir topluluğa sahip olup olmadığı konusu mikrobiyom araştırmalarında önemli bir tartışma alanı haline gelmiştir. Geleneksel olarak steril kabul edilen intrauterin ortamın aksine, bazı güncel çalışmalar amniyotik sıvı, plasenta dokusu, göbek kordonu kanı ve mekonyumda bakteriyel DNA'nın ve hatta canlı mikroorganizmaların varlığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, mikrobiyal kolonizasyonun doğum öncesi dönemde başlayabileceğine işaret etmektedir (Aagaard ve ark., 2014; Rackaityte ve ark., 2020; Mishra ve ark., 2021).

Bununla birlikte, düşük biyokütleli örneklerde kontaminasyon riski ve kullanılan reaktiflerin içerdiği, “kitom” olarak adlandırılan mikrobiyal DNA varlığı nedeniyle elde edilen sonuçların güvenilirliği tartışmalı olmaya devam etmektedir (de Goffau ve ark., 2019; Sterpu ve ark., 2021). Plasenta ve amniyotik sıvıda tanımlanan bakteriyel profillerin, çoğunlukla oral ve vajinal mikrobiyotada yaygın olarak bulunan *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumları ile benzerlik gösterdiği bildirilmektedir. Öte yandan, maternal bağırsak mikrobiyotasından türeyen kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal metabolitlerin

plasenta aracılığıyla fetüse taşındığı ve fetal immün sistemin gelişimini etkileyebileceği gösterilmiştir (Vuong ve ark., 2020; Koren ve ark., 2012).

Anne Sütü ve Mikrobiyota

Doğum sonrası dönemde ise, anne sütü aracılığıyla aktarılan mikrobiyota, yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasının oluşumunda ve bağışıklık sisteminin gelişiminde kritik bir işleve sahiptir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi faydalı bakterilerin kolonizasyon sürecine katkı sağladığı ve immün yanıtın şekillenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Milani ve ark., 2017; Walker ve ark., 2015). Anne sütüyle taşınan bu mikroorganizmaların, patojenlere karşı koruyucu etki göstererek neonatal sağlığın desteklenmesinde önemli bir unsur olduğu bildirilmektedir (Walker ve ark., 2015; Zuo ve ark., 2025).

Mikrobiyota ve Preeklampsi Risk Faktörleri

Gebelik sürecinde mikrobiyota kompozisyonunda genel olarak çeşitlilik ve zenginlikte azalma gözlenirken, özellikle Proteobacteria ve Actinobacteria gruplarında artış ve toplam mikrobiyal yükte yükselme dikkati çekmektedir. Bu değişimlerin, gebeliğin özgün metabolik ve immünolojik gereksinimlerine uyum sağlamaya yönelik fizyolojik bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir (Koren ve ark., 2012; DiGiulio ve ark., 2015; Mishra ve ark., 2021).

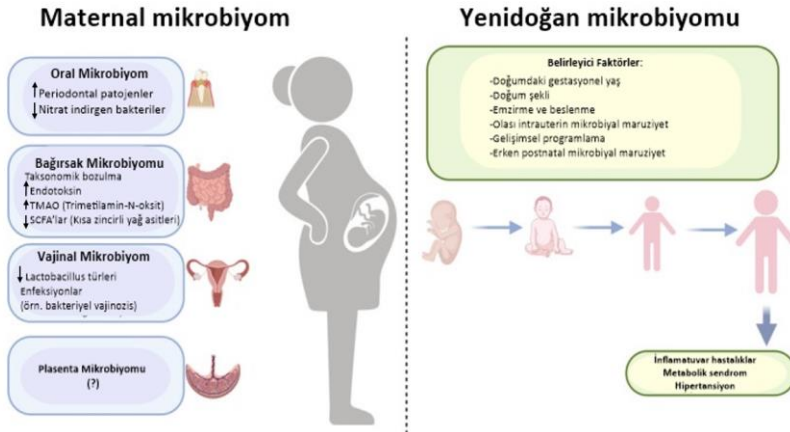
Son yıllarda yapılan araştırmalar, mikrobiyom kompozisyonunda meydana gelen bozulmaların obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi preeklampsi için önemli risk faktörlerinin patogeneğinde etkili olabileceğini göstermektedir (Gomez-Arango et al., 2017; Pasolli et al., 2019). Özellikle bağırsak mikrobiyotası, metabolik ve kardiyovasküler sağlık üzerinde belirleyici bir rol oynadığı için en kapsamlı şekilde incelenen mikrobiyal topluluklardan biridir. Son dönem hayvan ve insan çalışmaları, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu yoluyla hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur (Verhaar et

al., 2020; O'Donnell et al., 2023). Ayrıca, dışkı mikrobiyotasının hipertansif bireylerden normotansif hayvanlara nakliyle kan basıncında anlamlı artış gözlemlenmesi, mikrobiyal değişimin hastalık gelişiminde nedensel rol oynayabileceğini desteklemektedir (Toral et al., 2019; Li et al., 2017). Son teknolojik ilerlemeler sayesinde, bakteriler dışında virom ve mikrobiyom gibi diğer mikrobiyal toplulukların da, özellikle enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere, insan sağlığındaki önemine dikkat çekilmiştir (Shkoporov & Hill, 2019; Vemuri et al., 2020). Özellikle bağırsak viromunun, hipertansiyonlu bireylerde anlamlı şekilde farklılık gösterdiği ve fenotip ayrımında bakteriyel profillere göre daha hassas olduğu tespit edilmiştir (Han et al., 2018; Gregory et al., 2020).

Preeklampsi ve mikrobiyota

Preeklampsi, sadece anne sağlığını değil, aynı zamanda yenidoğanın mikrobiyotasını da önemli ölçüde etkileyebilen sistemik bir gebelik komplikasyonudur. Preeklampsik gebeliklerde, plasental disfonksiyon ve intrauterin ortamda meydana gelen inflamatuvar değişiklikler, fetusun mikrobiyal kolonizasyon sürecini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Gomez-Arango et al., 2017; Deady et al., 2024). Son araştırmalar, preeklampsiye bağlı olarak doğan yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyotasının zenginlik ve çeşitlilik açısından azaldığı, özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi faydalı bakteri gruplarının oranında düşüş olduğu, potansiyel patobiyotların ise arttığı yönünde bulgular ortaya koymuştur (Qing et al., 2021; Chen et al., 2025). Ayrıca, preeklampsik gebeliklerde sezaryen doğumun daha yüksek oranda gerçekleşmesi ve prematüre doğum riskinin artması da, yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı gelişimini ek olarak engelleyebilmektedir (Shao et al., 2019; Li et al., 2022). Bu değişikliklerin, yenidoğanda bağışıklık fonksiyonlarının zayıflamasına, enfeksiyon riskinin artmasına ve ilerleyen yaşlarda metabolik ve inflamatuvar hastalıklara yatkınlık gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Gomez-Arango et al., 2017; Li et al., 2022).

Maternal mikrobiyomun farklı anatomik bölgelerdeki (oral, bağırsak, vajinal ve plasenta) bileşenlerini ve bu bölgelerde meydana gelen mikrobiyal değişikliklerin, fetüsün ve ilerleyen dönemde çocuğun mikrobiyomu üzerindeki potansiyel etkileri Şekil 2’de özetlemektedir. Anne mikrobiyomunda; periodontal patojenlerin ve nitrat redükte eden bakterilerin artışı, bağırsak mikrobiyotasında taksonomik dengenin bozulması, endotoksin ve trimetilamin-N-oksit (TMAO) düzeylerinde yükselme, kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) gibi mikrobiyal metabolitlerde değişiklikler gözlemlenmektedir. Vajinal mikrobiyomda ise laktobasillerin azalması ve buna bağlı enfeksiyon riskinde artış öne çıkmaktadır. Plasenta mikrobiyomu ise halen tam olarak aydınlatılamamış olup, bu konuya dair bilgiler sınırlıdır. Doğum sonrası dönemde ise yenidoğanın mikrobiyom gelişimi; gebelik süresi, doğum şekli, emzirme ve diyet, antibiyotik kullanımı, intrauterin mikrobiyal maruziyet, gelişimsel programlama ve erken postnatal mikrobiyal temasa bağlı olarak şekillenmektedir. Tüm bu süreçlerin sonucunda, çocuğun ilerleyen yaşlarda inflamatuvar hastalıklar, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi kronik sağlık sorunlarına yatkınlığında, erken dönem mikrobiyal maruziyetin önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmaktadır (Ishimwe, 2021).



Şekil 2: Maternal mikrobiyom ile yenidoğan mikrobiyomu arasındaki etkileşim ve uzun dönem sağlık sonuçları (Ishimwe, 2021 kaynaktan modifiye edilmiştir)

Sonuç ve gelecek perspektifi

Preeklampsi, yalnızca maternal ve fetal vasküler, immün ve metabolik süreçleri etkileyen kompleks bir obstetrik sendrom olmakla kalmayıp, aynı zamanda maternal ve neonatal mikrobiyom ile metabolom üzerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Güncel veriler, preeklampitik gebeliklerde bağırsak, vajinal ve anne sütü mikrobiyotasında disbiyoz ve metabolik değişikliklerin ortaya çıktığını, bunun da fetüsün intrauterin mikrobiyal maruziyetini ve doğum sonrası mikrobiyom gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir. Yenidoğanlarda gözlenen mikrobiyal çeşitlilik kaybı ve patobiyotik bakteri artışı, immün fonksiyonlar, metabolik olgunlaşma ve uzun dönem kardiyometabolik sağlık açısından potansiyel risk oluşturabilmektedir. Bu bağlamda, preeklampsiye özgü mikrobiyom ve metabolom profillerinin tanımlanması; erken dönem biyobelirteçlerin belirlenmesi, yenidoğan sağlığının korunması ve anne-bebek sağlığını iyileştirecek yenilikçi müdahalelerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(237), 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*, 135(6), e237-e260. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia> (20.03.2026 tarihinde erişildi)

Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., ... International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice.

Hypertension, 72(1), 24-43.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>

Brown, M. C., Best, K. E., Pearce, M. S., Waugh, J., Robson, S. C., & Bell, R. (2013). Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 28(1), 1-19.
<https://doi.org/10.1007/s10654-013-9762-6>

Chang, K. J., Seow, K. M., & Chen, K. H. (2023). Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 2994. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042994>

Chen, Y., Yi, Z. T., Yu, H. L., Wu, X. Y., Wang, J. P., Nie, C., ... Lv, L. J. (2025). Does preeclampsia impact the gut microbiota of preterm offspring during early infancy? *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06120-2>

Crusell, M. K. W., Hansen, T. H., Nielsen, T., Allin, K. H., Rühlemann, M. C., Damm, P., ... Pedersen, O. (2018). Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*, 6(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x>

de Goffau, M. C., Lager, S., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Peacock, S. J., ... Smith, G. C. S. (2019). Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*, 572(7769), 329-334. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>

Deady, C., McCarthy, F. P., Barron, A., McCarthy, C. M., O'Keeffe, G. W., & O'Mahony, S. M. (2024). An altered gut microbiome in pre-eclampsia: Cause or consequence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1352267. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1352267>

DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., ... Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

United States of America, 112(35), 11060-11065.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>

Garovic, V. D., White, W. M., Vaughan, L., Saiki, M., Parashuram, S., Garcia-Valencia, O., ... Mielke, M. M. (2020). Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2323-2334. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028>

Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., McIntyre, H. D., Callaway, L. K., Morrison, M., & Nitert, M. D. (2017). Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Scientific Reports*, 7(1), 2860. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03066-4>

Gregory, A. C., Zayed, A. A., Conceição-Neto, N., Temperton, B., Bolduc, B., Alberti, A., ... Sullivan, M. B. (2019). Marine DNA viral macro- and microdiversity from pole to pole. *Cell*, 177(5), 1109-1123.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.040>

Han, M., Yang, P., Zhong, C., & Ning, K. (2018). The human gut virome in hypertension. *Frontiers in Microbiology*, 9, 3150. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03150>

Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). (2014). Statistical Brief #173: Costs for Hospital Stays in the United States, 2012. Agency for Healthcare Research and Quality.

Hersh, A. R., Mischkot, B. F., Greiner, K. S., Garg, B., & Caughey, A. B. (2022). Maternal and infant hospitalization costs associated with hypertensive disorders of pregnancy in a California cohort. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(21), 4208-4220. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849096>

Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. (2019). The integrative human microbiome project. *Nature*, 569(7758), 641-648. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>

Ishimwe, J. A. (2021). Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health. *Physiological Reports*, 9(10), e14875. <https://doi.org/10.14814/phy2.14875>

Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., ... Ley, R. E. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), 470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>

Kumbhare, S. V., Patangia, D. V. V., Patil, R. H., Shouche, Y. S., & Patil, N. P. (2019). Factors influencing the gut microbiome in children: From infancy to childhood. *Journal of Biosciences*, 44(2), 49.

Kurilshikov, A., Wijmenga, C., Fu, J., & Zhernakova, A. (2017). Host genetics and gut microbiome: Challenges and perspectives. *Trends in Immunology*, 38(9), 633-647. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>

Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., ... Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 5(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>

Li, P., Wang, H., Guo, L., Gou, X., Chen, G., Lin, D., ... Liu, Z. (2022). Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: A two-sample Mendelian randomization study. *BMC Medicine*, 20(1), 443. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>

Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8, 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., ... Ventura, M. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4), e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>

Mishra, A., Lai, G. C., Yao, L. J., Aung, T. T., Shental, N., Rotter-Maskowitz, A., ... Ginhoux, F. (2021). Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell*, 184(13), 3394-3409.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.039>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023). Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management (NG133). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> (17.04.2023 tarihinde erişildi)

Notarbartolo, V., Giuffrè, M., Montante, C., Corsello, G., & Carta, M. (2022). Composition of human breast milk microbiota and its role in children's health. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 25(3), 194-210. <https://doi.org/10.5223/pghn.2022.25.3.194>

Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H., & Koren, O. (2016). Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1031. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>

O'Donnell, J. A., Zheng, T., Meric, G., & Marques, F. Z. (2023). The gut microbiome and hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 19(3), 153-167. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00654-0>

Pasolli, E., Asnicar, F., Manara, S., Zolfo, M., Karcher, N., Armanini, F., ... Segata, N. (2019). Extensive unexplored human microbiome diversity revealed by over 150,000 genomes from metagenomes spanning age, geography, and lifestyle. *Cell*, 176(3), 649-662.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.001>

Qing, W., Shi, Y., Zhou, H., & Chen, M. (2021). Gut microbiota dysbiosis in patients with preeclampsia: A systematic review. *Medicine in Microecology*, 10, 100047.

Rackaityte, E., Halkias, J., Fukui, E. M., Mendoza, V. F., Hayzelden, C., Crawford, E. D., ... Lynch, S. V. (2020). Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nature Medicine*, 26(4), 599-607. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-3>

Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*, 124(7), 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

Shao, Y., Forster, S. C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., ... Lawley, T. D. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*, 574(7776), 117-121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>

Shkoporov, A. N., & Hill, C. (2019). Bacteriophages of the human gut: The "known unknown" of the microbiome. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 195-209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>

Soni, V., Tomar, S. P., Gupta, P., & Devaliya, S. (2024). Maternal risk factors and birth outcomes of pregnancies complicated by preeclampsia: A case–control study in a tertiary care hospital of Central India. *Journal of Primary Care Specialties*, 5(3), 157-161. <https://doi.org/10.4103/jopcs.jopcs1324>

Staff, A. C. (2019). The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*, 134-135, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004>

Stanislawski, M. A., Dabelea, D., Wagner, B. D., Sontag, M. K., Lozupone, C. A., & Eggesbø, M. (2017). Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*, 5(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0332-0>

Sterpu, I., Fransson, E., Hugerth, L. W., Du, J., Pereira, M., Cheng, L., ... Schuppe-Koistinen, I. (2021). No evidence for a

placental microbiome in human pregnancies at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(3), 296.e1-296.e23. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.103>

Toral, M., Robles-Vera, I., de la Visitación, N., Romero, M., Yang, T., Sánchez, M., ... Duarte, J. (2019). Critical role of the interaction gut microbiota - sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Frontiers in Physiology*, 10, 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>

Vemuri, R., Shankar, E. M., Chieppa, M., Eri, R., & Kavanagh, K. (2020). Beyond just bacteria: Functional biomes in the gut ecosystem including virome, mycobiome, archaeome and helminths. *Microorganisms*, 8(4), 483. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040483>

Vera-Ponce, V. J., Loayza-Castro, J. A., Ballena-Caicedo, J., Valladolid-Sandoval, L. A. M., Zuzunaga-Montoya, F. E., & Gutierrez De Carrillo, C. I. (2025). Global prevalence of preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Reproductive Health*, 7, 1706009. <https://doi.org/10.3389/frph.2025.1706009>

Verhaar, B. J. H., Prodan, A., Nieuwdorp, M., & Muller, M. (2020). Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients*, 12(10), 2982. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>

BÖLÜM 6

BAĞIRSAK BARIYER DİSFONKSİYONUNUN DENEYSEL MODELLERİ: MEKANİSTİK YAKLAŞIMLAR VE TRANSLASYONEL YANSIMALAR

Necip Gökhan TAŞ¹

Giriş

Bağırsak bariyeri, dış çevre ile konağın iç ortamı arasında yer alan son derece özelleşmiş ve dinamik bir arayüzdür. Klasik olarak yalnızca pasif bir fiziksel engel olarak görülse de günümüzde bağırsak bariyerinin; epitel hücreleri, sıkı bağlantı (tight junction) kompleksleri, mukus tabakası, bağışıklık bileşenleri ve yerleşik mikrobiyotadan oluşan entegre bir sistem olduğu kabul edilmektedir (Dmytriv et al., 2024). Bu yapıların koordineli işleyişi, seçici geçirgenliğin düzenlenmesini, luminal antijen ve patojenlerin translokasyonunun engellenmesini ve sistemik immün homeostazın sürdürülmesini sağlar. Bu bütüncül yapının bozulması ise “bağırsak bariyer disfonksiyonu” ya da “artmış intestinal geçirgenlik” olarak tanımlanmakta ve birçok hastalığın temel patofizyolojik

1 Dr. Öğr. Üyesi. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-5429-3510

mekanizmalarından biri olarak öne çıkmaktadır (Odenwald and Turner, 2017).

Son yıllarda artan kanıtlar, bağırsak bariyer disfonksiyonunun yalnızca primer gastrointestinal hastalıklarla sınırlı olmadığını; aynı zamanda sistemik inflamatuvar durumlar, metabolik hastalıklar, ilaçlara bağlı toksisiteler ve kritik hastalık tablolarında da merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (Di Vincenzo et al., 2024). Sepsis, akut akciğer hasarı, kardiyovasküler disfonksiyon, nöroinflamasyon ve metabolik sendrom gibi klinik durumların tamamı, bağırsak bütünlüğündeki bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda bariyer fonksiyonunun kaybı, bakteri, endotoksin ve mikrobiyal metabolitlerin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırarak inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve çoklu organ disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (Bischoff et al., 2014). İnsanlarda bağırsak bariyer bozukluğunun mekanizmalarını ayrıntılı olarak incelemek önemli zorluklar içermektedir. Etik kısıtlılıklar, bireyler arası biyolojik farklılıklar ve intestinal doku örneklerine erişimin sınırlı olması, klinik çalışmalarda mekanistik analizleri büyük ölçüde kısıtlamaktadır. Bu nedenle deneysel hayvan modelleri, bağırsak bariyer disfonksiyonunun moleküler, hücresel ve fizyolojik temellerinin aydınlatılmasında vazgeçilmez araçlar haline gelmiştir.

Deneysel bağırsak bariyer disfonksiyonu modelleri genel olarak sepsis ilişkili, farmakolojik ve toksik ajanlara bağlı, metabolik ve inflamatuvar hastalık modelleri ile cerrahi ya da mekanik stres modelleri şeklinde sınıflandırılabilir. Bu modellerin her biri farklı patojenik tetikleyicileri yansıtmakta ve bariyer hasarının kendine özgü paternleri ile karakterize edilmektedir. Burada özellikle vurgulanması gereken önemli bir nokta, tüm deneysel modellerin primer bağırsak bariyer hasarı oluşturmadığıdır. Birçok durumda bariyer bozukluğu, sistemik inflamasyon, oksidatif stres veya farmakolojik maruziyetin ikincil bir sonucu olarak ortaya

çıkılmaktadır (Turner, 2009). Sepsis ilişkili deneysel modeller, klinik önemleri nedeniyle bağırsak bariyer disfonksiyonu çalışmalarında özel bir yere sahiptir. Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen düzensiz konak yanıtı ile karakterize olup, sıklıkla belirgin intestinal geçirgenlik artışı ile seyreder (Hausner et al., 2019). Çekum ligasyonu ve perforasyonu veya endotoksemi gibi deneysel sepsis modellerinde, erken dönemde epitel hasarı, sıkı bağlantı proteinlerinde bozulma ve artmış bakteriyel translokasyon tutarlı şekilde gösterilmiştir (Deitch, 2012).

Farmakolojik ve toksik ajanlarla oluşturulan modeller, bağırsak bariyer disfonksiyonunun farklı bir yönünü ortaya koymaktadır. Anestezikler, antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi birçok farmakolojik maddenin; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar sinyal yolları üzerinden intestinal bütünlüğü bozabildiği gösterilmiştir (Watanabe et al., 2020). Metabolik ve inflamatuvar hastalık modelleri ise sistemik patoloji ile bağırsak bütünlüğü arasındaki çift yönlü ilişkiyi ortaya koymaktadır. Yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite, insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyon, genellikle hafif ancak süreklilik gösteren intestinal geçirgenlik artışı ile ilişkilidir (Cani et al., 2007).

Bağırsak Bariyerinin Yapısı ve Fonksiyonu

Bağırsak bariyeri, organizmayı luminal içeriklere karşı koruyan çok katmanlı ve fonksiyonel olarak bütünleşmiş bir savunma sistemidir. Bu bariyer yalnızca fiziksel bir engel oluşturmamakta, aynı zamanda immün toleransın sürdürülmesi, patojenlerin elimine edilmesi ve metabolik homeostazın korunmasında aktif rol oynamaktadır. Yapısal ve fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde, bağırsak bariyeri epitel hücre tabakası, hücreler arası bağlantı kompleksleri, mukus tabakası, mukozal bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyotasından oluşan çok

bileşenli bir organizasyon sergiler (Odenwald and Turner, 2017). Bağırsak epitel tabakası, tek sıra halinde dizilmiş epitel hücrelerinden oluşur ve bariyerin temel fiziksel bileşenini temsil eder. Enterositler bu hücre popülasyonunun büyük kısmını oluştururken, goblet hücreleri mukus üretiminden, Paneth hücreleri antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasından ve enteroendokrin hücreler ise hormonal sinyallemeden. Bu hücreler arasındaki iş bölümü hem mekanik korumanın hem de bağışıklık ve metabolik yanıtların hassas bir şekilde düzenlenmesini sağlar (Peterson and Artis, 2014).

Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri (tight junctionlar), bağırsak bariyerinin seçici geçirgenliğini belirleyen en kritik yapılardır. Bu kompleksler; claudinler, occludin ve zonula occludens (ZO) proteinleri gibi transmembran ve sitoplazmik bileşenlerden oluşur (Günzel & Yu, 2013). Tight junction proteinleri, paracellular geçişi kontrol ederek iyonların, suyun ve küçük moleküllerin fizyolojik geçişine izin verirken, patojenler ve toksik maddelerin geçişini sınırlar. Bu yapıların ekspresyonu ve organizasyonu; inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve hücrel enerji durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Turner, 2009). Mukus tabakası, epitel yüzeyini kaplayan ve doğrudan luminal içerikle temas eden önemli bir savunma hattıdır. Goblet hücreleri tarafından salgılanan mukinlerden oluşan bu jel benzeri yapı, mekanik bir bariyer oluşturarak mikroorganizmaların epitel yüzeyine doğrudan temasını engeller (Peterson and Artis, 2014). Özellikle kolon bölgesinde organize mukus yapısı, kommensal bakteriler ile epitel arasındaki mesafenin korunmasında kritik rol oynar. Mukus tabakasının incilmesi veya yapısal bütünlüğünün bozulması, bakteriyel adezyonu ve inflamatuvar yanıtı kolaylaştırarak bariyer fonksiyonunu zayıflatmaktadır (Johansson et al., 2013).

Bağırsak bariyerinin önemli bir diğer bileşeni, mukozal bağışıklık sistemidir. Peyer plakları, lamina propria lenfositleri, dendritik hücreler ve sekretuar immünoglobulin A (IgA), mukozal immünitinin temel unsurlarını oluşturur (Mowat and Agace, 2014; Peterson and Artis, 2014). Bu yapı, patojenlere karşı etkili bir savunma sağlarken, kommensal mikrobiyotaya karşı toleransın sürdürülmesine de olanak tanır. Bariyer bütünlüğünün korunması, bu hassas immün denge ile doğrudan ilişkilidir; zira aşırı immün aktivasyon epitel hasarını artırabilirken, yetersiz yanıt patojen geçişini kolaylaştırabilmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası, günümüzde bağırsak bariyerinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir. Kommensal mikroorganizmalar; kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitler üreterek epitel hücrelerinin enerji ihtiyacını desteklemekte, tight junction proteinlerinin ekspresyonunu düzenlemekte ve inflamatuvar yanıtı modüle etmektedir (Liu et al., 2024). Mikrobiyota kompozisyonundaki bozulmalar (disbiyozis), mukus üretiminin azalması, epitel bütünlüğünün zayıflaması ve artmış intestinal geçirgenlik ile yakından ilişkilidir (Johansson et al., 2013; Odenwald and Turner, 2017; Liu et al., 2024). Fonksiyonel açıdan bakıldığında bağırsak bariyeri, selektif geçirgenlik ilkesine göre çalışır. Besin maddeleri ve elektrolitler kontrollü bir şekilde emilirken, patojenler ve zararlı moleküller engellenir. Aynı zamanda bağırsak bariyeri, sistemik bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde aktif rol oynayarak tolerans ile inflamasyon arasındaki dengeyi korur. Bu nedenle bariyer fonksiyonundaki bozulmalar yalnızca lokal bağırsak patolojilerine değil, sistemik inflamasyon ve çoklu organ etkilenimine de zemin hazırlamaktadır (Odenwald and Turner, 2017; Peterson and Artis, 2014).

Sonuç olarak, bağırsak bariyeri yapısal ve fonksiyonel açıdan son derece karmaşık bir sistem olup, bütün bileşenlerinin koordineli çalışması organizmanın sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

Epitel hücreleri, hücreler arası bağlantılar, mukus tabakası, immün sistem ve mikrobiyota arasındaki etkileşimlerin bozulması, bağırsak bariyer disfonksiyonunun temelini oluşturur. Bu çok katmanlı yapı ve işlevsel düzenin anlaşılması, deneysel hayvan modellerinde gözlenen bariyer bozukluklarının doğru yorumlanması ve terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından vazgeçilmezdir

Bağırsak Bariyer Disfonksiyonunun Patofizyolojik Mekanizmaları

Bağırsak bariyer disfonksiyonu, çok sayıda moleküler ve hücresel sürecin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan karmaşık bir patolojik durumdur. Bu süreçler genellikle tek bir mekanizma ile sınırlı olmayıp, inflamasyon, oksidatif stres, mikrobiyota değişiklikleri ve hücresel enerji metabolizmasındaki bozuklukların eş zamanlı katkısıyla ilerler (Odenwald and Turner, 2017; Liu et al., 2024; Di Vincenzo et al., 2024). Deneysel hayvan modellerinde gözlenen bariyer hasarı, bu patofizyolojik yolların kontrollü koşullar altında incelenmesine olanak sağlamaktadır (González-González et al., 2019).

İnflamasyon, bağırsak bariyer disfonksiyonunun en temel tetikleyici mekanizmalarından biridir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler, epitel hücre bütünlüğünü doğrudan etkileyerek sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu ve organizasyonunu bozabilmektedir (Turner, 2009; Odenwald and Turner, 2017). Bu sitokinler, hücre içi sinyal yollarını aktive ederek tight junction komplekslerinin internalizasyonuna veya parçalanmasına yol açmakta ve paracellular geçirgenliği artırmaktadır. Deneysel sepsis, endotoksemi ve inflamatuvar hastalık modellerinde bu mekanizma tutarlı biçimde gösterilmiştir (Haussner et al., 2019).

Oksidatif stres, inflamatuvar yanıtla yakından ilişkili olup bariyer disfonksiyonunun ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin artışı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına neden olarak epitel hücre fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (Bhattacharyya et al., 2014). Oksidatif stres ayrıca mitokondriyal fonksiyonları bozarak hücresel enerji üretimini azaltmakta ve epitel bütünlüğünü zayıflatmaktadır. Bu durum, özellikle ilaç maruziyeti ile oluşturulan deneysel modellerde daha belirgin hale gelmektedir (Wallace, 2013).

Bağırsak epitel hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon, bariyer bütünlüğünün kaybında giderek daha fazla önem kazanan bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Enterositler yüksek enerji gereksinimine sahip hücrelerdir ve mitokondriyal bozukluklar, hücresel homeostazın sürdürülmesini zorlaştırmaktadır (Rath et al., 2018). Enerji üretimindeki azalma, tight junction proteinlerinin sentezini ve hücresel onarım süreçlerini olumsuz etkileyerek bariyer fonksiyonunun zayıflamasına katkıda bulunmaktadır (Suzuki, 2013; Rath et al., 2018). Bağırsak mikrobiyotası ile epitel bariyer arasındaki karşılıklı ilişki, patofizyolojik süreçlerin merkezinde yer almaktadır. Kommensal bakteriler tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, epitel hücre proliferasyonunu desteklerken ve inflamasyonu baskımlarken; disbiyozis durumunda bu koruyucu etki ortadan kalkmaktadır (Liu et al., 2024). Mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler, mukus tabakasının incelmeye, epitel yüzeyinin patojenlere daha açık hale gelmesine ve artmış intestinal geçirgenliğe yol açmaktadır (Johansson et al., 2013).

Endotoksin translokasyonu, bağırsak bariyer disfonksiyonunun hem sonucu hem de güçlendirici bir faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bariyer bütünlüğünün bozulması ile lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel bileşenler sistemik dolaşıma geçmekte ve toll-like reseptörler aracılığıyla güçlü inflamatuvar yanıtları tetiklemektedir (Cani et al., 2007; Haussner et al., 2019).

Bu durum, sistemik inflamasyonun şiddetlenmesine ve bariyer hasarının daha da derinleşmesine yol açan kısır bir döngü oluşturmaktadır. Özellikle sepsis ve çoklu organ disfonksiyonu modellerinde bu döngü belirgin şekilde gözlenmektedir.

Apoptoz ve hücre döngüsü bozuklukları da bağırsak bariyer disfonksiyonuna katkıda bulunan önemli mekanizmalardır. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres, epitel hücrelerinde apoptozu artırarak epitel bütünlüğünün sürekliliğini bozmaktadır (Günther et al., 2013). Aynı zamanda kök hücre nişinin etkilenmesi, epitel yenilenme kapasitesini azaltarak bariyer hasarının kalıcı hale gelmesine neden olabilmektedir. Deneysel modellerde artmış kaspaz aktivitesi ve apoptotik belirteçler, bu sürecin biyokimyasal yansımaları olarak sıklıkla rapor edilmektedir (Barker, 2014; Günther et al., 2013).

Nöroendokrin ve hormonal sinyaller de bağırsak bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Stres yanıtı ile ilişkili kortikosteroidler, sempatik aktivasyon ve bağırsak motilitesindeki değişiklikler, epitel hücre fonksiyonlarını dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Rodiño-Janeiro et al., 2015). Deneysel stres ve farmakolojik modeller, bu sinyallerin bariyer bütünlüğü üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak, bağırsak bariyer disfonksiyonu; inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal hasar, mikrobiyota değişiklikleri ve hücre ölüm mekanizmalarının bir araya gelmesiyle ortaya çıkan çok boyutlu bir patolojidir. Deneysel hayvan modelleri, bu mekanizmaların zamansal ve nedensel ilişkilerini çözümlemeye benzersiz bir avantaj sunmaktadır. Bu patofizyolojik süreçlerin ayrıntılı olarak anlaşılması, uygun model seçimi ve etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından temel bir gerekliliktir.

Bağırsak Bariyer Disfonksiyonunun İncelenmesinde Deneysel Hayvan Modelleri

Bağırsak bariyer disfonksiyonunun mekanizmalarını anlamada deneysel hayvan modelleri temel bir araştırma aracıdır. Bu modeller, patofizyolojik süreçlerin kontrollü koşullar altında tetiklenmesine, zamanlamasının belirlenmesine ve yapısal, fonksiyonel ve moleküler değişikliklerin eş zamanlı olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Ancak her deneysel model, bağırsak bariyerini farklı yollarla etkiler ve oluşturduğu bariyer bozukluğu primer ya da sekonder nitelik taşıyabilir. Bu nedenle model seçimi, araştırma sorusu ile doğrudan uyumlu olacak şekilde yapılmalıdır (Chelakkot et al., 2018).

Sepsis İlişkili Modeller

Sepsis ilişkili modeller, bağırsak bariyer disfonksiyonunun incelenmesinde en sık kullanılan ve klinik açıdan en yüksek translasyonel değere sahip yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu modellerde bağırsak hem inflamasyonun kaynağı hem de hedef organlardan biri olarak merkezi bir rol üstlenmektedir.

Çekum ligasyonu ve perforasyonu (CLP), polimikrobiyal sepsisi en iyi taklit eden deneysel modellerden biri olarak kabul edilmektedir. CLP modeli, bağırsak florasının periton boşluğuna geçişini sağlayarak sistemik inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu süreçte erken dönemde epitel hasarı, tight junction proteinlerinin redistribüsyonu ve artmış intestinal geçirgenlik gözlenmektedir (Deitch, 2012; Haussner et al., 2019; Turner, 2009). Tekli ve çiftli ponksiyon teknikleri, sepsis şiddetinin ayarlanmasına olanak tanırken, bariyer hasarının derecesi de bu parametrelere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Endotoksemi modelleri ise genellikle lipopolisakkarit (LPS) uygulamasına dayanmaktadır. Bu modellerde doğrudan bağırsak lümenine zarar verilmemesine rağmen, sistemik inflamasyon ve sitokin fırtınası sonucunda sekonder bağırsak bariyer disfonksiyonu gelişmektedir. Bu yönüyle endotoksemi modelleri, inflamasyonun

bağırsak üzerindeki dolaylı etkilerini incelemek için uygun bir çerçeve sunmaktadır (Cani et al., 2007; Haussner et al., 2019).

Farmakolojik ve Toksik Ajanlarla Oluşturulan Modeller

Farmakolojik ajanlara veya toksik maddelere bağlı deneysel modeller, bağırsak bariyer disfonksiyonunun ilaç maruziyetine bağlı mekanizmalarını ortaya koymak açısından önemlidir. Bu modellerde bariyer bozukluğu çoğunlukla doğrudan epitel toksisitesinden ziyade, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar sinyalleme nin ikincil etkileri sonucu gelişmektedir (Watanabe et al., 2020; Wallace, 2013; Bhattacharyya et al., 2014; Rath et al., 2018).

Anestezik ajanlar, özellikle tekrarlayan veya yüksek doz maruziyetlerde bağırsak bütünlüğünü etkileyebilmektedir. Bu tür modellerde epitel hücre yenilenmesinde azalma, tight junction protein ekspresyonunda değişiklikler ve mukozal inflamasyon ön plana çıkmaktadır. Benzer şekilde antibiyotik uygulamaları, mikrobiyota kompozisyonunu bozarak disbiyozise yol açmakta ve dolaylı olarak mukus tabakası ile epitel bariyerin zayıflamasına neden olmaktadır.

Kemoterapötik ajanlar ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile oluşturulan modellerde ise epitel hücre apoptozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgin hale gelmektedir. Bu modeller, özellikle subklinik veya kronik bariyer disfonksiyonunun incelenmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır (Watanabe et al., 2020; Wallace, 2013; Günther et al., 2013).

Metabolik ve İnflamatuvar Hastalık Modelleri

Metabolik hastalık modelleri, bağırsak bariyer disfonksiyonunun kronik ve düşük dereceli inflamasyonla ilişkili yönlerini ortaya koymaktadır. Yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite ve insülin direnci modellerinde, bağırsak geçirgenliğinde hafif ancak süreklilik gösteren artışlar rapor edilmiştir. Bu durum,

metabolik endotoksemiye zemin hazırlayarak sistemik inflamasyonu beslemektedir.

Kronik inflamatuvar hastalık modellerinde ise bağırsak bariyeri hem inflamasyonun hedefi hem de sürdürücüsü konumundadır. Bu modeller, bariyer disfonksiyonunun zamana bağlı gelişimini ve epitel–immün sistem etkileşimlerini incelemek için uygun bir platform sağlamaktadır. Özellikle bu modellerde gözlenen bariyer bozukluğu, genellikle primer olmaktan ziyade metabolik ve inflamatuvar stresin ikincil bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Cerrahi ve Mekanik Stres Modelleri

Cerrahi ve mekanik stres modelleri, bağırsak bariyerinin fizyolojik sınırlarının aşılmasıyla oluşan hasarları incelemek amacıyla kullanılmaktadır. İskemi–reperfüzyon modelleri, bağırsak kan akımındaki geçici kesintilerin epitel hücre bütünlüğü üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Bu modellerde oksidatif stres, epitel dökülmesi ve tight junction yıkımı belirgin mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır (Bhattacharyya et al., 2014; Odenwald and Turner, 2017; Turner, 2009). Ayrıca parsiyel rezeksiyon veya cerrahi stres modelleri, postoperatif dönemde gelişen bariyer bozukluklarının değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşımlar, özellikle yoğun bakım ve cerrahi sonrası komplikasyonlarla ilişkili bağırsak disfonksiyonunun anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (Deitch, 2012; Haussner et al., 2019).

Model Seçiminde Temel İlkeler

Deneysel hayvan modeli seçimi, çalışmanın amacı ve hedeflenen mekanizma doğrultusunda yapılmalıdır. Primer bağırsak bariyer hasarının incelendiği çalışmalarda doğrudan epitel bütünlüğünü etkileyen modeller tercih edilirken, sekonder bariyer bozukluklarının araştırıldığı durumlarda sistemik inflamasyon veya farmakolojik maruziyete dayalı modeller daha uygun olmaktadır. Ayrıca modelin süresi, hayvan türü, dozlama stratejileri ve

değerlendirme zaman noktaları, elde edilecek verilerin yorumlanmasında belirleyici rol oynamaktadır. Bu parametrelerin standartlaştırılması, deneysel sonuçların karşılaştırılabilirliğini ve translasyonel değerini artırmaktadır.

Sonuç olarak, deneysel hayvan modelleri bağırsak bariyer disfonksiyonunun çok yönlü doğasını anlamada vazgeçilmez araçlar sunmaktadır. Ancak her modelin sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalı ve elde edilen bulgular, seçilen modelin patofizyolojik bağlamı içinde değerlendirilmelidir

Bağırsak Bariyer Bütünlüğünün Değerlendirilmesi

Bağırsak bariyer bütünlüğünün doğru ve güvenilir biçimde değerlendirilmesi, deneysel hayvan modellerinden elde edilen verilerin yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Bariyer disfonksiyonu tek bir parametre ile tanımlanamayacak kadar karmaşık bir süreç olup, yapısal, fonksiyonel ve moleküler düzeylerde çok yönlü değerlendirme gerektirir. Bu nedenle deneysel çalışmalarda histopatolojik incelemeler, biyokimyasal belirteçler ve moleküler analizlerin birlikte kullanılması önerilmektedir

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme, bağırsak bariyer bütünlüğünün doğrudan ve görsel olarak değerlendirilmesini sağlayan temel yöntemlerden biridir. Hematoksilen-eozin (H&E) boyaması ile epitel bütünlüğü, villus yapısı, kript derinliği, ödem, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlendirilebilir (González-González et al., 2019). Özellikle villus/kript oranındaki değişiklikler ve epitel dökülmesi, bariyer hasarının erken göstergeleri arasında yer almaktadır (González-González et al., 2019; Haussner et al., 2019).

Mukus tabakasının değerlendirilmesinde Periodik Asit-Schiff (PAS) boyaması sıklıkla kullanılmakta olup, goblet hücre yoğunluğu ve mukus dağılımı hakkında bilgi sağlamaktadır

(Johansson et al., 2013). Mukus tabakasındaki inceltme veya yapısal bütünlüğünün bozulması, mikrobiyal temasın artmasına ve epitel hasarının ilerlemesine zemin hazırlamaktadır. Histolojik skorlamalar genellikle yarı-kantitatif sistemler kullanılarak yapılmakta ve körleme esasına göre değerlendirilmesi önerilmektedir.

Sıkı Bağlantı (Tight Junction) Proteinlerinin Analizi

Bağırsak bariyerinin seçici geçirgenliğini belirleyen tight junction proteinleri, bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesinde kilit moleküler hedeflerdir. Claudinler, occludin ve zonula occludens (ZO-1, ZO-2) gibi proteinlerin ekspresyon düzeyleri ve hücre içi lokalizasyonları, bariyer fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtmaktadır (Günzel and Yu, 2013; Odenwald and Turner, 2017).

İmmünohistokimyasal boyamalar, bu proteinlerin epitel hücre membranındaki dağılımını görsel olarak ortaya koyarken; Western blot ve kantitatif PCR analizleri ekspresyon düzeylerinin nicel değerlendirilmesine olanak tanır (Chelakkot et al., 2018). Deneysel bariyer disfonksiyonu modellerinde tight junction proteinlerinin düzensiz dağılımı veya ekspresyon azalması sıklıkla rapor edilmektedir

Fonksiyonel Geçirgenlik Testleri

Fonksiyonel değerlendirmeler, bağırsak bariyerinin gerçek zamanlı geçirgenlik özelliklerini ortaya koymaktadır. Hayvan modellerinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri, floresan işaretli dekstranların (örneğin FITC-dextran) oral yolla verilmesini takiben serum düzeylerinin ölçülmesidir. Serumda artmış floresan sinyali, intestinal geçirgenliğin arttığını göstermektedir (Gerkins et al., 2022). Bu yöntem, bariyer disfonksiyonunun derecesinin kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlasa da deneysel koşullara ve uygulama zamanlamasına duyarlıdır. Bu nedenle histolojik ve moleküler bulgularla birlikte yorumlanması önerilmektedir.

Serum ve Doku Biyokimyasal Belirteçleri

Bağırsak bariyer disfonksiyonuna eşlik eden sistemik ve lokal biyokimyasal değişiklikler, dolaylı değerlendirme yöntemleri arasında yer almaktadır. Diamin oksidaz (DAO), zonulin ve lipopolisakkarit (LPS) düzeyleri, artmış intestinal geçirgenliğin dolaşımdaki göstergeleri olarak kullanılmaktadır (Bischoff et al., 2014; Di Vincenzo et al., 2024). Özellikle zonulin, tight junction düzenlenmesinde rol oynayan bir protein olup, serum düzeylerindeki artış bariyer bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir.

Doku düzeyinde ise oksidatif stres belirteçleri (malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz) ve inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) sıklıkla ölçülmektedir. Bu parametreler, bariyer hasarının altında yatan patofizyolojik süreçler hakkında dolaylı ancak önemli bilgiler sunmaktadır.

Apoptoz ve Hücre Yenilenme Belirteçleri

Epitel hücre bütünlüğünün sürdürülebilmesi, hücre yenilenme ve apoptoz arasındaki dengeye bağlıdır. Deneysel bariyer disfonksiyonu modellerinde artmış apoptoz, epitel sürekliliğinin bozulmasına katkı sağlamaktadır. Kaspaz-3 aktivitesi, TUNEL boyaması ve proapoptotik/antiapoptotik protein oranları, bu sürecin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Günther et al., 2013; Barker, 2014).

Aynı zamanda proliferasyon belirteçleri (örn. Ki-67), epitel yenilenme kapasitesi hakkında bilgi vermekte ve bariyer onarımının etkinliğini yansıtmaktadır (Goodlad and Wright, 2017). Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, bariyer hasarının dinamik doğasının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Çok Parametrelili Yaklaşımın Önemi

Bağırsak bariyer disfonksiyonu, tek bir ölçümle tanımlanamayacak kadar çok boyutlu bir olgudur. Bu nedenle deneysel çalışmalarda histolojik, fonksiyonel ve moleküler değerlendirmelerin birlikte kullanılması önerilmektedir. Çok parametrelili yaklaşımlar, bariyer bozukluğunun hem derecesini hem de altında yatan mekanizmaları daha güvenilir biçimde ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bağırsak bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesi; yapısal hasarın gösterilmesi, fonksiyonel geçirgenliğin ölçülmesi ve moleküler değişikliklerin analizini içeren bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Bu yöntemlerin deneysel hayvan modellerine uygun şekilde entegre edilmesi, elde edilen verilerin doğruluğunu ve translasyonel değerini önemli ölçüde artırmaktadır.

Bağırsak Mikrobiyotasının Bariyer Disfonksiyonundaki Rolü

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında temel bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir. Trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan bu kompleks ekosistem, epitel hücre fonksiyonlarını, mukus üretimini, bağışıklık yanıtlarını ve metabolik süreçleri doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle mikrobiyota ile bağırsak bariyeri arasındaki ilişki, tek yönlü bir etkileşimden ziyade karşılıklı ve dinamik bir dengeye dayanmaktadır. Fizyolojik koşullar altında kommensal mikroorganizmalar, epitel hücrelerinin enerji gereksinimini destekleyen kısa zincirli yağ asitleri (özellikle bütirat) üretmektedir. Bu metabolitler, enterosit proliferasyonunu artırmakta, tight junction proteinlerinin ekspresyonunu düzenlemekte ve inflamatuvar yanıtları baskılamaktadır (Liu et al., 2024). Böylece mikrobiyota, bağırsak bariyerinin hem fiziksel bütünlüğünü hem de immün toleransını sürdürmesine katkı sağlamaktadır.

Mikrobiyota kompozisyonundaki bozulmalar, yani disbiyozis, bağırsak bariyer disfonksiyonunun gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Disbiyozis durumunda koruyucu bakteri popülasyonlarının azalması ve potansiyel patojenlerin artışı, mukus tabakasının incelmeye ve epitel yüzeyinin doğrudan mikrobiyal temasına yol açmaktadır (Johansson et al., 2013). Bu durum, tight junction bütünlüğünün bozulmasını kolaylaştırmakta ve intestinal geçirgenliği artırmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde antibiyotik uygulamaları veya diyetle indüklenen disbiyozis, bu sürecin mekanistik olarak incelenmesine olanak sağlamıştır.

Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda mukozal bağışıklık sisteminin şekillenmesinde kritik rol oynamaktadır. Kommensal mikroorganizmalar, immün hücrelerle etkileşime girerek tolerojenik yanıtların gelişimini desteklerken, disbiyozis durumunda proinflamatuvar yanıtlar baskın hale gelmektedir (Mowat and Agace, 2014). Artmış sitokin üretimi ve immün hücre infiltrasyonu, epitel hasarını derinleştirerek bariyer disfonksiyonunu pekiştirmektedir. Bu mekanizma özellikle sepsis, metabolik hastalıklar ve kronik inflamatuvar modellerde belirgin şekilde gözlenmektedir.

Mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin bariyer fonksiyonu üzerindeki etkileri, son yıllarda artan ilgi odağı olmuştur. Kısa zincirli yağ asitlerinin yanı sıra safra asidi türevleri, indol bileşikleri ve mikrobiyal peptidler, epitel hücre sinyal yollarını modüle ederek bariyer bütünlüğünü etkilemektedir (Liu et al., 2024). Özellikle triptofan metabolizması üzerinden oluşan mikrobiyota türevli indollerin aril hidrokarbon reseptörü (AhR) üzerinden bariyer ve immün yanıtı şekillendirdiği; bu eksenin bozulmasının inflamasyon ve bariyer disfonksiyonunu kolaylaştırabildiği bildirilmektedir (Dong et al., 2020). Bu metabolit profilindeki değişiklikler, disbiyozis ile bariyer disfonksiyonunun biyokimyasal zeminini oluşturmaktadır.

Bağırsak bariyer disfonksiyonu ile mikrobiyota arasındaki ilişki çift yönlüdür. Bariyer bütünlüğünün bozulması, bakteriyel translokasyonu ve mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşıma geçişini kolaylaştırırken, bu durum sistemik inflamasyonu artırarak mikrobiyota kompozisyonunu daha da bozabilmektedir. Böylece bağırsak bariyeri ile mikrobiyota arasında kendini besleyen bir kısır döngü oluşmaktadır. Deneysel sepsis ve endotoksemi modellerinde bu döngü açık biçimde ortaya konmuştur.

Hayvan modelleri, mikrobiyotanın bariyer disfonksiyonundaki rolünü incelemek için benzersiz olanaklar sunmaktadır. Germ-free hayvanlar, antibiyotikle mikrobiyotası baskılanmış modeller ve probiyotik veya prebiyotik müdahaleler, mikrobiyota-bariyer etkileşiminin nedensel ilişkilerinin anlaşılmasını sağlamaktadır (Kennedy et al., 2018). Ayrıca germ-free koşullarda mukus organizasyonunun ve bariyer özelliklerinin değişebildiği; mikrobiyal kolonizasyon ile bu özelliklerin yeniden şekillendiği gösterilmiştir. Bu yaklaşımlar, mikrobiyotanın yalnızca eşlik eden bir faktör değil, bariyer fonksiyonunun aktif bir belirleyicisi olduğunu açıkça ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında ve bariyer disfonksiyonunun gelişiminde merkezi bir role sahiptir. Mikrobiyota kompozisyonu, metabolik aktivitesi ve immün sistemle etkileşimi, bariyer fonksiyonunu doğrudan şekillendirmektedir. Deneysel hayvan modelleri, bu karmaşık ilişkilerin ayrıntılı olarak çözülmesine ve mikrobiyota hedefli terapötik stratejilerin geliştirilmesine güçlü bir zemin hazırlamaktadır.

Deneysel Modellerde Test Edilen Terapötik Yaklaşımlar

Deneysel hayvan modelleri, bağırsak bariyer disfonksiyonunun yalnızca mekanizmalarının anlaşılmasına değil,

aynı zamanda potansiyel terapötik stratejilerin etkinliğinin değerlendirilmesine de olanak tanımaktadır. Bariyer bütünlüğünün korunması veya yeniden yapılandırılması hedefiyle geliştirilen yaklaşımlar; mikrobiyota modülasyonu, antiinflamatuvar ve antioksidan ajanlar ile farmakolojik müdahaleleri içermektedir (Fay et al., 2022; Suzuki, 2020). Bu stratejiler, bariyer disfonksiyonunun primer ya da sekonder olduğu farklı patofizyolojik bağlamlarda test edilmiştir.

Probiyotik, Prebiyotik ve Postbiyotik Yaklaşımlar

Probiyotikler, bağırsak bariyer fonksiyonunun desteklenmesinde en yaygın çalışılan terapötik ajanlar arasında yer almaktadır. Deneysel modellerde probiyotik uygulamaları; mukus üretiminin artırılması, tight junction protein ekspresyonunun düzenlenmesi ve inflamatuvar sitokin yanıtlarının baskılanması gibi mekanizmalar üzerinden bariyer bütünlüğünü iyileştirebilmektedir (Di Vincenzo et al., 2024; Liu et al., 2024). Özellikle sepsis, antibiyotikle indüklenen disbiyozis ve metabolik hastalık modellerinde probiyotiklerin bariyer koruyucu etkileri gösterilmiştir (Di Vincenzo et al., 2024).

Prebiyotikler ise kommensal mikroorganizmaların büyümesini ve metabolik aktivitesini destekleyerek dolaylı yoldan bariyer fonksiyonunu güçlendirmektedir. Bu yaklaşımlar, kısa zincirli yağ asidi üretimini artırarak epitel hücre enerji metabolizmasını desteklemekte ve inflamasyonu baskılamaktadır. Son yıllarda postbiyotik kavramı da öne çıkmış; mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin veya inaktif bakteri bileşenlerinin doğrudan uygulanmasıyla bariyer fonksiyonunun iyileştirilebileceği gösterilmiştir (Wang et al., 2024).

Doğal Bileşikler ve Antioksidan Ajanlar

Doğal kaynaklı bileşikler, bağırsak bariyer disfonksiyonuna yönelik terapötik yaklaşımlar arasında giderek daha fazla ilgi

görmektedir. Polifenoller, flavonoidler ve bitkisel ekstraktlar; antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde epitel hasarını sınırlayabilmektedir (Yang et al., 2017). Deneysel hayvan modellerinde bu ajanların, oksidatif stres belirteçlerini azalttığı, tight junction proteinlerini stabilize ettiği ve inflamatuvar sinyal yollarını baskıladığı rapor edilmiştir.

Antioksidan ajanlar, özellikle oksidatif stresin baskın olduğu toksik ve farmakolojik modellerde öne çıkmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin azaltılması, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve hücresel yenilenmenin desteklenmesi, bariyer bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli katkılar sağlamaktadır (Bhattacharyya et al., 2014). Bu yaklaşımlar, bariyer disfonksiyonunun ikincil geliştiği durumlarda özellikle etkili görünmektedir.

Antiinflamatuvar ve İmmün Modülatör Tedaviler

İnflamasyonun bariyer disfonksiyonundaki merkezi rolü göz önüne alındığında, antiinflamatuvar stratejiler önemli bir terapötik hedef oluşturmaktadır. Deneysel modellerde sitokin baskılayıcı ajanlar, inflamatuvar sinyal yollarını modüle eden moleküller ve immün yanıtı dengeleyen tedaviler, epitel bütünlüğünü koruyucu etkiler göstermiştir. Bu yaklaşımlar özellikle sepsis ve kronik inflamatuvar hastalık modellerinde değerlendirilmiş; sistemik inflamasyonun baskılanmasının bağırsak bariyer hasarını da ikincil olarak azalttığı gösterilmiştir (Haussner et al., 2019). Ancak aşırı immün baskılanmanın enfeksiyon riskini artırabileceği göz önünde bulundurularak, bu tedavilerin dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Farmakolojik ve Destekleyici Müdahaleler

Bazı farmakolojik ajanlar, bağırsak bariyer fonksiyonunu dolaylı olarak destekleyebilmektedir. Epitel hücre proliferasyonunu artıran, mukozal kan akımını iyileştiren veya hücresel enerji metabolizmasını destekleyen ajanlar, bariyer onarım süreçlerine

katkı sağlamaktadır. Deneysel modellerde bu tür destekleyici yaklaşımlar, özellikle cerrahi stres ve iskemi–reperfüzyon modellerinde olumlu sonuçlar vermiştir (Rath et al., 2018; Odenwald and Turner, 2017). Bununla birlikte, farmakolojik müdahalelerin bariyer üzerindeki etkileri model bağımlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı ajanlar belirli koşullarda koruyucu etki gösterirken, farklı doz veya uygulama sürelerinde bariyer fonksiyonunu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu durum, deneysel tasarımın ve dozlama stratejilerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Kombine Terapötik Yaklaşımlar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, tek bir hedefe yönelik tedavilerin çoğu zaman yeterli olmadığını ve kombine yaklaşımların daha etkili sonuçlar sağlayabileceğini göstermektedir. Probiyotiklerin antioksidan veya antiinflamatuvar ajanlarla birlikte kullanılması, bariyer bütünlüğünün farklı düzeylerde eş zamanlı olarak desteklenmesine olanak tanımaktadır (Di Vincenzo et al., 2024). Deneysel hayvan modelleri, bu kombinasyonların etkinliğini ve güvenilirliğini test etmek için ideal bir platform sunmaktadır.

Sonuç olarak, deneysel hayvan modellerinde test edilen terapötik yaklaşımlar, bağırsak bariyer disfonksiyonunun önlenmesi ve tedavisine yönelik önemli ipuçları sunmaktadır. Mikrobiyota temelli stratejiler, doğal bileşikler, antiinflamatuvar ajanlar ve destekleyici farmakolojik müdahaleler, bariyer bütünlüğünün korunmasında farklı ancak tamamlayıcı mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir. Bu bulgular, gelecekte geliştirilecek translasyonel ve klinik uygulamalar için güçlü bir temel oluşturmaktadır.

Translasyonel Önemi ve Sınırlılıklar

Deneysel hayvan modelleri, bağırsak bariyer disfonksiyonunun mekanistik temellerinin anlaşılmasında ve

potansiyel terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır. Bu modeller sayesinde, insan çalışmalarında etik veya teknik nedenlerle incelenmesi güç olan süreçler ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir (González-González et al., 2019). Ancak deneysel bulguların klinik uygulamalara aktarılabilmesi, translasyonel geçerliliğin doğru şekilde değerlendirilmesine ve model sınırlılıklarının göz önünde bulundurulmasına bağlıdır.

Translasyonel açıdan bakıldığında, deneysel hayvan modelleri bağırsak bariyer disfonksiyonunun nedensel ilişkilerini ortaya koyma konusunda önemli avantajlar sunmaktadır. Kontrollü deney koşulları altında spesifik tetikleyicilerin uygulanabilmesi, zamanlamanın net biçimde belirlenmesi ve çoklu parametrelerin eş zamanlı değerlendirilmesi, mekanizmaların çözülmesine olanak tanımaktadır. Özellikle sepsis, metabolik hastalıklar ve ilaç ilişkili toksisite modelleri, klinik tablolarla yüksek düzeyde örtüşen patofizyolojik özellikler sergilemektedir. Bununla birlikte, hayvan modellerinde gözlenen bariyer disfonksiyonunun insan hastalıklarını birebir yansıtmadığı durumlar da mevcuttur. Türler arası bağırsak anatomisi, epitel hücre yenilenme hızı, immün yanıt profili ve mikrobiyota kompozisyonundaki farklılıklar, elde edilen sonuçların klinik ortama aktarılmasını zorlaştırabilmektedir (González-González et al., 2019). Örneğin kemirgenlerde bağırsak epitelinin yenilenme kapasitesi insanlara kıyasla daha yüksektir ve bu durum bariyer onarım süreçlerinin farklı seyretmesine neden olabilmektedir. Bir diğer önemli sınırlılık, deneysel modellerin çoğunda bağırsak bariyer disfonksiyonunun akut veya subakut süreçler üzerinden değerlendirilmesidir. Oysa klinik pratikte birçok hastalık, uzun süreli ve kronik bariyer bozuklukları ile karakterizedir. Bu nedenle kısa süreli deneysel protokoller, kronik hastalıkların patofizyolojisini tam olarak yansıtmayabilir. Uzun dönemli ve tekrarlayan maruziyetleri içeren modellerin

geliştirilmesi, bu boşluğun doldurulması açısından önem taşımaktadır.

Deneysel tasarımlardaki heterojenlik de translasyonel yorumları sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır. Kullanılan hayvan türü, cinsiyet, yaş, diyet, uygulanan dozlar ve değerlendirme zaman noktaları, çalışmalar arası karşılaştırmaları güçleştirebilmektedir (González-González et al., 2019; Chelakkot et al., 2018). Ayrıca bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin standart olmaması, sonuçların yorumlanmasında tutarsızlıklara yol açabilmektedir. Bu durum, alanda ortak metodolojik yaklaşımlara duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Terapötik müdahalelerin translasyonel değerlendirilmesinde de benzer zorluklar söz konusudur. Deneysel modellerde etkili bulunan birçok ajan, klinik çalışmalarda aynı başarıyı gösterememektedir. Bu durum; doz farklılıkları, biyoyararlanım sorunları, eşlik eden hastalıklar ve hasta heterojenliği gibi faktörlerle ilişkilidir (Bischoff et al., 2014). Ayrıca deneysel koşullarda erken dönemde uygulanan tedaviler, klinikte genellikle daha geç evrelerde başlanan müdahalelerle birebir örtüşmemektedir. Bununla birlikte, deneysel hayvan modellerinin translasyonel değeri tamamen sınırlı olarak değerlendirilmemelidir. Aksine, bu modeller doğru bağlamda kullanıldığında ve sınırlılıkları dikkate alındığında, klinik araştırmalar için güçlü hipotezler üretme potansiyeline sahiptir. Özellikle bariyer disfonksiyonunun primer mi yoksa sekonder bir olay mı olduğunun ayırt edilmesi, terapötik hedeflerin belirlenmesinde kritik bir avantaj sağlamaktadır.

Gelecekte translasyonel değerin artırılması için, kombine ve çoklu model yaklaşımlarının benimsenmesi önemlidir. Akut ve kronik süreçleri birlikte değerlendiren deneysel protokoller, cinsiyet ve yaş farklılıklarını dikkate alan tasarımlar ve mikrobiyota analizlerinin entegre edilmesi, klinik gerçekliğe daha yakın sonuçlar

elde edilmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca hayvan modellerinden elde edilen bulguların, insan kaynaklı in vitro sistemler ve klinik biyobelirteçlerle desteklenmesi, translasyonel köprünün güçlendirilmesine yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, deneysel hayvan modelleri bağırsak bariyer disfonksiyonunun anlaşılmasında güçlü araçlar sunmakla birlikte, bu modellerin sınırlılıkları göz ardı edilmemelidir. Translasyonel başarının anahtarı, uygun model seçimi, dikkatli deneysel tasarım ve elde edilen bulguların eleştirel bir bakış açısıyla yorumlanmasında yatmaktadır. Bu yaklaşım, deneysel verilerin klinik uygulamalara daha güvenilir biçimde aktarılmasına zemin hazırlayacaktır.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Bağırsak bariyer disfonksiyonu, yalnızca lokal gastrointestinal bir sorun olmanın ötesinde, sistemik inflamasyon, metabolik bozukluklar ve çoklu organ disfonksiyonu ile yakından ilişkili karmaşık bir patofizyolojik süreçtir. Bu bağlamda deneysel hayvan modelleri, bariyer bütünlüğünün bozulmasına yol açan mekanizmaların anlaşılması ve potansiyel terapötik yaklaşımların değerlendirilmesi açısından vazgeçilmez bir araştırma alanı sunmaktadır.

Bu bölümde ele alınan çalışmalar, bağırsak bariyerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün; epitel hücreleri, sıkı bağlantı proteinleri, mukus tabakası, bağışıklık sistemi ve mikrobiyota arasındaki hassas dengeye bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (Odenwald and Turner, 2017; Peterson and Artis, 2014). Deneysel modeller, bu dengeyi bozan inflamatuvar, oksidatif, metabolik ve farmakolojik stres faktörlerinin bariyer fonksiyonu üzerindeki etkilerini ayrıntılı biçimde inceleme olanağı sağlamaktadır. Özellikle sepsis ve sistemik inflamasyon modellerinde, bağırsak bariyerinin çoklu organ disfonksiyonunun merkezinde yer aldığı giderek daha net bir şekilde anlaşılmaktadır.

Bununla birlikte, deneysel hayvan modellerinin sunduğu verilerin klinik uygulamalara aktarılabilmesi, model seçiminin doğruluğuna ve elde edilen bulguların bağlam içinde yorumlanmasına bağlıdır. Bariyer disfonksiyonunun primer ya da sekonder bir olay olup olmadığının ayırt edilmesi hem mekanistik çıkarımların hem de terapötik hedeflerin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu ayrımın göz ardı edilmesi, translasyonel uyumsuzluklara ve klinik başarısızlıklara yol açabilmektedir.

Geleceğe yönelik olarak, bağırsak bariyer disfonksiyonunun daha gerçekçi ve kapsamlı biçimde incelenebilmesi için çoklu ve kombine deneysel yaklaşımların benimsenmesi gerekmektedir. Akut ve kronik süreçleri bir arada değerlendiren modeller, cinsiyet ve yaş farklılıklarını dikkate alan deneysel tasarımlar ve mikrobiyota analizlerinin daha derinlemesine entegrasyonu, elde edilecek verilerin translasyonel değerini artıracaktır (González-González et al., 2019; Di Vincenzo et al., 2024). Ayrıca omik teknolojiler, ileri görüntüleme yöntemleri ve insan kaynaklı in vitro sistemlerle hayvan verilerinin desteklenmesi, klinik gerçekliğe daha yakın sonuçların elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, deneysel hayvan modelleri bağırsak bariyer disfonksiyonunun anlaşılmasında güçlü ve vazgeçilmez araçlar olmaya devam etmektedir. Ancak bu modellerin etkin kullanımı, metodolojik titizlik, eleştirel değerlendirme ve translasyonel farkındalık gerektirmektedir. Bu yaklaşım benimsendiğinde, deneysel çalışmalar yalnızca mekanistik bilgi üretmekle kalmayacak, aynı zamanda bağırsak bariyerini hedef alan yenilikçi ve etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesine de sağlam bir zemin oluşturacaktır.

Kaynakça/References

Barker N. (2014). Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(1), 19–33. <https://doi.org/10.1038/nrm3721>

Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329–354. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>

Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., Tilg, H., Watson, A., & Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*, 14, 189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>

Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & molecular medicine*, 50(8), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>

Deitch E. A. (2012). Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 10(6), 350–356. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2012.03.003>

Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Internal and emergency medicine*, 19(2), 275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>

Dmytriv, T. R., Storey, K. B., & Lushchak, V. I. (2024). Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Frontiers in physiology*, 15, 1380713. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1380713>

Dong, F., Hao, F., Murray, I. A., Smith, P. B., Koo, I., Tindall, A. M., Kris-Etherton, P. M., Gowda, K., Amin, S. G., Patterson, A. D., & Perdew, G. H. (2020). Intestinal microbiota-derived tryptophan metabolites are predictive of Ah receptor activity. *Gut microbes*, 12(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1788899>

Gerkins, C., Hajjar, R., Oliero, M., & Santos, M. M. (2022). Assessment of Gut Barrier Integrity in Mice Using Fluorescein-Isothiocyanate-Labeled Dextran. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (189), 10.3791/64710. <https://doi.org/10.3791/64710>

González-González, M., Díaz-Zepeda, C., Eyzaguirre-Velásquez, J., González-Arancibia, C., Bravo, J. A., & Julio-Pieper, M. (2019). Investigating Gut Permeability in Animal Models of Disease. *Frontiers in physiology*, 9, 1962. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01962>

Goodlad R. A. (2017). Quantification of epithelial cell proliferation, cell dynamics, and cell kinetics in vivo. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 6(4), 10.1002/wdev.274. <https://doi.org/10.1002/wdev.274>

Günther, C., Neumann, H., Neurath, M. F., & Becker, C. (2013). Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the

intestinal epithelium. *Gut*, 62(7), 1062–1071.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301364>

Günzel, D., & Yu, A. S. (2013). Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiological reviews*, 93(2), 525–569.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2012>

Haussner, F., Chakraborty, S., Halbgebauer, R., & Huber-Lang, M. (2019). Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis. *Frontiers in immunology*, 10, 891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00891>

Johansson, M. E., Sjövall, H., & Hansson, G. C. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(6), 352–361.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.35>

Kennedy, E. A., King, K. Y., & Baldridge, M. T. (2018). Mouse Microbiota Models: Comparing Germ-Free Mice and Antibiotics Treatment as Tools for Modifying Gut Bacteria. *Frontiers in physiology*, 9, 1534. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01534>

Liu, H., Lu, H., Wang, Y., Yu, C., He, Z., & Dong, H. (2024). Unlocking the power of short-chain fatty acids in ameliorating intestinal mucosal immunity: a new porcine nutritional approach. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14, 1449030. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1449030>

Mowat, A. M., & Agace, W. W. (2014). Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature reviews. Immunology*, 14(10), 667–685. <https://doi.org/10.1038/nri3738>

Odenwald, M. A., & Turner, J. R. (2017). The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 9–21. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169>

Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature*

reviews. Immunology, 14(3), 141–153.
<https://doi.org/10.1038/nri3608>

Rath, E., Moschetta, A., & Haller, D. (2018). Mitochondrial function - gatekeeper of intestinal epithelial cell homeostasis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(8), 497–516.
<https://doi.org/10.1038/s41575-018-0021-x>

Rodiño-Janeiro, B. K., Alonso-Cotoner, C., Pigrau, M., Lobo, B., Vicario, M., & Santos, J. (2015). Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 21(1), 33–50.
<https://doi.org/10.5056/jnm14084>

Suzuki T. (2013). Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 70(4), 631–659. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>

Turner J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 9(11), 799–809.
<https://doi.org/10.1038/nri2653>

Wang, S., Wang, P., Wang, D., Shen, S., Wang, S., Li, Y., & Chen, H. (2025). Postbiotics in inflammatory bowel disease: efficacy, mechanism, and therapeutic implications. *Journal of the science of food and agriculture*, 105(2), 721–734.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.13721>

Wallace J. L. (2013). Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World journal of gastroenterology*, 19(12), 1861–1876.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i12.1861>

Watanabe, T., Fujiwara, Y., & Chan, F. K. L. (2020). Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *Journal of*

gastroenterology, 55(5), 481–495. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01657-8>

Yang, G., Bibi, S., Du, M., Suzuki, T., & Zhu, M. J. (2017). Regulation of the intestinal tight junction by natural polyphenols: A mechanistic perspective. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(18), 3830–3839. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.115223>

