TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE GÜNCEL KONULAR:

Moleküler Mekanizmalardan Klinik Yaklaşımlara

Editör:
Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm KAYA



BİDGE Yayınları

Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Konular: Moleküler Mekanizmalardan Klinik Yaklaşımlara

Editör: Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm KAYA

ISBN: 978-625-5057-28-0

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
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

Tıbbi mikrobiyoloji, mikroorganizmaların biyolojik özelliklerinden patogenez mekanizmalarına, enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinden halk sağlığına kadar geniş bir bilimsel alanı kapsamaktadır. Son yıllarda moleküler biyoloji, genomik teknolojiler ve mikrobiyota araştırmalarındaki gelişmeler, mikroorganizmaların konak ile etkileşimlerinin daha kapsamlı biçimde anlaşılmasını sağlamış ve tıbbi mikrobiyolojiye yeni bakış açıları kazandırmıştır.

"Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Konular: Moleküler Mekanizmalardan Klinik Yaklaşımlara" başlıklı bu kitap, tıbbi mikrobiyolojinin farklı alanlarındaki güncel bilimsel bilgileri bir araya getirmek ve temel mikrobiyolojik mekanizmalar ile klinik uygulamalar arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla hazırlanmıştır. Eserde; prematüre bebeklerde mikrobiyota gelişimi, rozaseada *Demodex* ve deri mikrobiyotası arasındaki etkileşimler, ürolojik enfeksiyonlarda biyofilm oluşumu ve antimikrobiyal direnç, invaziv aspergillozun mikolojik tanısı, bruselloz ve zoonotik bakteriyel ajanların genomik sürveyansı gibi konular ele alınmaktadır.

Bu eser, tıbbi mikrobiyoloji alanında çalışan araştırmacılar, klinisyenler, akademisyenler ve öğrenciler için temel bilgilerin pekiştirilmesine ve güncel bilimsel gelişmelerin bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Alanında uzman akademisyenlerin bilimsel birikim ve deneyimleriyle hazırlanan kitabın, tıbbi mikrobiyoloji alanında güvenilir bir başvuru kaynağı olması ve gelecekte yürütülecek bilimsel çalışmalara katkı sunması hedeflenmektedir.

Bu eserin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle katkı sunan tüm bölüm yazarlarına ve yayımlanma sürecinde emeği geçen herkese teşekkür eder, kitabın tıbbi mikrobiyoloji alanındaki bilimsel bilgi birikimine katkı sağlamasını dileriz.

Dr. Öğretim Üyesi Gülsüm Kaya

İÇİNDEKİLER

PREMATÜRE BEBEKLERDE MİKROBİYOTA GELİŞİMİ 1
FİLİZ KİBAR

DEMODEX AS A HOLOBIONT IN ROSACEA: PATHOGENIC INTERACTIONS BETWEEN MITES AND THE SKIN MICROBIOME 30
FİLİZ KİBAR

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLARDA BİYOFİLM OLUŞUMU VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: MİKROBİYOLOJİK MEKANİZMALAR VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR 56
GÜLSÜM KAYA, MUSA KARABULUT

İNVAZİV ASPERGİLLOZ TANISINDA GALAKTOMANNAN VE DİĞER MİKOLOJİK YÖNTEMLER 66
DEMET TİMUR

BRUSELLOZ 83
AHMET BASUTÇU

LABORATUVAR HAYVANLARINDA ZOONOTİK POTANSİYELE SAHİP BAKTERİYEL AJANLARIN GENOMİK SÜRVEYANSI VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ 114
ASUDE GÜLÇE ORYAŞIN, ERMAN ORYAŞIN

BÖLÜM 1

PREMATÜRE BEBEKLERDE MİKROBİYOTA GELİŞİMİ

FİLİZ KİBAR[1]

Giriş

İnsan organizması, doğumdan itibaren mukozal ve kutanöz yüzeyleri kaplayan dinamik bir mikrobiyal ekosistemle simbiyotik bir ilişki kurar (Tamburini et al., 2016). Bağırsak mikrobiyotası, taşıdığı kolektif gen havuzu aracılığıyla konakçı fizyolojisini modüle eden bir "metabolik organ" gibi işlev görür. Bu ekosistemin erken yaşamdaki gelişimi, mukoza ilişkili lenfoid dokunun matürasyonu, sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin ekspresyonu, biyoaktif metabolit üretimi ve nörogelişimsel sinyal yolaklarının uyarılması bakımından kritik bir pencere oluşturur (Milani et al., 2017). Yaşamın ilk 1000 gününü kapsayan bu kritik pencerede kurulan ekolojik denge, yalnızca neonatal dönemi değil, ilerleyen yaşlardaki immün toleransı ve metabolik profili de etkileyebilmektedir.

Zamanında ve vajinal yolla doğan yenidoğanlar, maternal vajinal ve fekal flora ile doğrudan temas ederek bağırsak

[1] Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-2983-2399

ekosisteminin temelini atar (Dominguez-Bello et al., 2010). Oksijence zengin ilk lümende fakültatif anaerobların oksijeni tüketmesiyle oluşan indirgenmiş ortam, Bifidobacterium ve Bacteroides türlerinin çoğalmasına izin verir. Buna karşılık, anatomik, fonksiyonel ve immünolojik olarak immatür bir bariyerle doğan prematüre bebeklerde bu süreç dramatik biçimde kesintiye uğrar. Sezaryen doğum, ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri, enteral beslenmenin gecikmesi, total parenteral nütrisyon ve nazogastrik/endotrakeal tüpler üzerinde gelişen biyofilmler, prematüre bağırsak mikrobiyotasını doğal gelişim rotasından saptırır (Chen & Shi, 2023; Thänert et al., 2024).

Literatürde bağırsak mikrobiyotasındaki bu sapma "neonatal bağırsak disbiyozisi" olarak tanımlanmaktadır (Arboleya et al., 2015; Dobbler et al., 2017). Disbiyotik bir prematüre bağırsak, düşük alfa çeşitliliği (düşük mikrobiyal çeşitlilik), bireyler arası aşırı yapısal varyasyon ve koruyucu zorunlu anaerobların eksikliğine karşılık fırsatçı Gram-negatif bakterilerin aşırı çoğalmasıyla karakterizedir (Claud et al., 2013). Epitel bariyeri olgunlaşmamış, müsin tabakası ince ve sekretuvar IgA üretimi yetersiz olan prematüre bebeklerde bu patobiyont (fırsatçı patojen) baskınlığı intestinal inflamasyonu tetikler; Nekrotizan Enterokolit (NEK), bakteriyel translokasyonla gelişebilen geç başlangıçlı sepsis (GBS) ve sistemik inflamasyona bağlı ensefalopati ile ilişkilendirilmiştir (Neu & Pammi, 2017; Pammi et al., 2017).

Prematüre Bebeklerde Mikrobiyal Kolonizasyon Süreci ve Dinamikleri

İntrauterin Dönem Tartışması ve Mekonyum Aşamasındaki İlk Tohumlama

Geleneksel öğreti, insan uterusunun steril olduğunu ve fetüsün mikroorganizmalarla ilk kez doğum sırasında karşılaştığını kabul etmekteydi. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin

yaygınlaşmasıyla plasentada, amniyotik sıvıda ve fetal mekonyumda düşük yoğunluklu mikrobiyal DNA sinyalleri rapor edilmiş ve "plasental mikrobiyota" hipotezi gündeme gelmiştir. Ancak bu bulgular, düşük biyokütleli örneklerde laboratuvar reaktiflerinden ve doğum sırasındaki temastan kaynaklanan kontaminasyon nedeniyle ciddi biçimde sorgulanmaktadır.

Bu noktada literatürdeki eğilim, hipotezin aleyhine dönmüştür. Geniş ölçekli bir çalışma, insan plasentasında tutarlı bir mikrobiyota bulunmadığını, saptanan sinyallerin büyük ölçüde reaktif kaynaklı olduğunu göstermiştir (de Goffau et al., 2019). Aynı doğrultuda, 15 kamuya açık 16S rRNA veri setini standart bir analiz hattı kullanarak yeniden analiz eden bir çalışmada, teknik kontrollerle plasental örneklerin baskın amplikon dizi varyantlarını paylaştığı ve olası kontaminantlar çıkarıldığında plasental "mikrobiyota" sinyalinin ortadan kalktığı ortaya konmuştur (Panzer et al., 2023). Dolayısıyla güncel kanıtlar, fizyolojik koşullarda anlamlı bir intrauterin kolonizasyondan ziyade, sınırlı ve büyük ölçüde metodolojik kökenli bir sinyalin varlığına işaret etmektedir. Bu tartışmanın prematürite açısından önemi, koryoamniyonit gibi patolojik durumlarda gerçek mikrobiyal invazyonun ayrı bir olgu olarak değerlendirilmesi gerekliliğidir.

Doğumdan sonra alınan prematüre mekonyum örneklerinde, term yenidoğanlara kıyasla daha düşük taksonomik zenginlik bildirilmiştir (Moles et al., 2013). Bununla birlikte, mekonyum düşük biyokütleli bir örnek olduğundan kontaminasyon riski yüksektir; gestasyon yaşıyla çeşitlilik ve belirli taksonlar arasındaki ilişkiler bu metodolojik sınırlılık gözetilerek yorumlanmalıdır. Bulgular, prematüre yenidoğanın hastane florasına karşı kolonizasyon direnci düşük bir bağırsak ekosistemiyle yaşama başlayabileceğini düşündürmektedir.

Postnatal Ekolojik Süksesyonun Evreleri

Sağlıklı bağırsak florasının kurulması, belirli bakteri sınıflarının zaman ayarlı biçimde birbirini izlediği rastlantısal olmayan bir ekolojik süksesyon modeline dayanır (Stewart et al., 2016). Prematüre bebeklerde bu süksesyonun belirleyicileri çok faktörlü ve karmaşıktır (Chen & Shi, 2023). Term bebeklerde günler içinde ilerleyen süreç, prematürelerde haftalarca uzayan ve sıklıkla duraklayan bir sürece dönüşür. Postnatal bağırsak matürasyonu, postmenstrüel yaşa bağlı olarak üç ana evrede incelenebilir:

Evre 1 — Bacilli baskınlığı (ilk günler). Lümende hâlen oksijen bulunurken ilk yerleşen mikroorganizmalar fakültatif anaerobik Bacilli sınıfı üyeleridir (La Rosa et al., 2014). Bu dönemde Staphylococcus (özellikle koagülaz-negatif stafilokoklar), Streptococcus ve Enterococcus geçici bir hakimiyet kurar. Bu bakterilerin temel ekolojik işlevi, lümendeki oksijeni tüketerek zorunlu anaerobların yerleşebileceği indirgenmiş bir redoks ortamı oluşturmaktır (Korpela et al., 2018).

Evre 2 — Gammaproteobacteria genişlemesi (ilerleyen Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi - YYBÜ - haftaları). Term bebeklerde bu evre hızla anaerobik fermentatif bakterilere devredilirken, prematürelerde klinik müdahalelerin etkisiyle Gammaproteobacteria, özellikle Enterobacteriaceae familyası belirgin bir ekspansiyon gösterir (Sim et al., 2015; Thänert et al., 2024). Lümen Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterobacter cloacae ve Citrobacter türlerince kolonize edilir. Bu Gram-negatif patobiyontların (flora kaynaklı fırsatçı patojenler) hücre duvarındaki lipopolisakkarit (LPS), bağırsağı sürekli bir proinflamatuar baskı altında tutar. Bazı suşlar ise doğrudan sitotoksik etki gösterebilir; NEK'li prematürelerin dışkısında sitotoksin üreten Klebsiella oxytoca suşlarının görece yüksek bollukta saptanması bu mekanizmaya örnektir (Paveglio et al., 2020).

Evre 3 — Gecikmiş anaerobik geçiş. Zorunlu anaerobik kommensaller olan Clostridia üyeleri ve Bifidobacteriales takımının

stabil yerleşimi, prematürelerde genellikle 32–36. postmenstrüel haftadan önce gerçekleşmez (Korpela et al., 2018; Milani et al., 2017). Bu gecikme, kompleks oligosakkaritlerin işlenme kapasitesini sınırlar ve bütirat gibi koruyucu metabolitlerin üretimini asgari düzeyde tutar.

Alfa ve Beta Çeşitlilik Dinamikleri

Prematüre bağırsak mikrobiyotasının en tipik ekolojik bulgusu düşük alfa çeşitliliğidir (Shannon indeksi ve Chao1 zenginliğinde düşüklük) (Grier et al., 2017). Buna karşılık beta çeşitliliği, prematüre bebekler arasında yüksek varyasyon ve instabilite sergiler; aynı ünitede yatan, benzer gestasyon yaşındaki iki bebeğin florası birbirinden belirgin biçimde farklı olabilir. Yoğun örnekleme yapılan boylamsal çalışmalar, antibiyotik uygulaması veya beslenme değişikliği gibi tek bir müdahalenin fekal mikrobiyotayı kısa sürede yeniden yapılandırabildiğini göstermektedir (Thänert et al., 2024). Bu durum, prematüre bağırsak ekosisteminin dış uyaranlara karşı direncinin (resilience) ve homeostatik tamponlama kapasitesinin düşük olduğuna işaret eder. Bu bulgular, prematüre bağırsak ekosisteminin dış uyaranlara karşı dayanıklılığının ve homeostatik tamponlama kapasitesinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Burada tartışılan term ve prematüre yenidoğanların erken kolonizasyon özellikleri Tablo 1'de karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Tablo 1. Term ve prematüre yenidoğanlarda erken kolonizasyon özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	**Term yenidoğan**	**Prematüre yenidoğan**
Baskın ilk kaynak	Maternal vajinal/fekal flora	YYBÜ ortamı, cilt florası, tıbbi cihazlar
Alfa çeşitliliği	Hızlı artış	Belirgin düşük, yavaş artış
Beta çeşitliliği	Bireyler arası göreli benzerlik	Bireyler arası yüksek varyasyon
Bifidobacterium yerleşimi	İlk günler–haftalar	Sıklıkla 32–36. postmenstrüel hafta sonrası

Özellik	Term yenidoğan	Prematüre yenidoğan
Baskın patobiyont	Sınırlı	Enterobacteriaceae, Enterococcus, Staphylococcus
Fekal KZYA (asetat, bütirat)	Erken ve yüksek	Geç ve düşük
Ekosistem stabilitesi	Yüksek	Düşük; müdahalelere duyarlı

Kaynak: Bölümde atıf yapılan çalışmalardan yararlanılarak yazar tarafından derlenmiştir.

Mikrobiyota Gelişimini Etkileyen Perinatal ve Postnatal Faktörler

Prematüre bağırsak mikrobiyom mimarisi, genetik arka plandan çok maruz kalınan tıbbi ekosistem tarafından şekillendirilmektedir. Tablo 1'de özetlenen ekolojik farklılıkların büyük bölümü, aşağıda ele alınan perinatal ve postnatal değişkenlerin bileşik etkisiyle açıklanmaktadır.

Doğum Şekli

Doğum şekli, yenidoğanın mukozal yüzeylerine ekilen ilk mikrobiyal inokulumu belirler (Dominguez-Bello et al., 2010; Reyman et al., 2019). Vajinal doğumda yenidoğan, maternal vajinal ve fekal materyalle temas ederek Lactobacillus, Bifidobacterium ve Bacteroides cinslerine ait öncü suşları edinir. Prematüre doğumlar ise sıklıkla plasenta dekolmanı, preeklampsi, fetal distres veya preterm erken membran rüptürü gibi obstetrik aciller nedeniyle sezaryenle gerçekleştirilir.

Sezaryenle doğan bebeklerde maternal suş aktarımı belirgin biçimde bozulur (Shao et al., 2019). 596 term yenidoğandan alınan 1.679 örnekle yürütülen metagenomik çalışmada, sezaryen doğumda maternal Bacteroides suşlarının aktarımının kesintiye uğradığı ve hastane ortamıyla ilişkili fırsatçı patojenlerin yüksek düzeyde kolonizasyona yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, doğum şekline bağlı bu farklılıkların yaşamın ilk yılı boyunca izlenebildiği belirtilmiştir (Reyman et al., 2019). Bu bulguların

büyük bölümünün term kohortlardan elde edildiği; prematürelerde ise sezaryen etkisinin antibiyotik maruziyeti, rezistom ve YYBÜ ortamıyla iç içe geçtiği ve tek başına ayrıştırılmasının güç olduğu vurgulanmalıdır (Chen & Shi, 2023).

Antibiyotik Maruziyeti ve Rezistom

Prematüre bebekler, "Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi"ne kabullerinin ilk saatlerinden itibaren olası erken neonatal enfeksiyona karşı ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklere (sıklıkla ampisilin + gentamisin, kimi merkezlerde üçüncü kuşak sefalosporin veya karbapenem) maruz kalmaktadır (Zhu et al., 2017). Kültür negatif olsa dahi tedaviler klinik şüpheyle uzatılabilmektedir. Antibiyotikler, hedef patojenlerin yanı sıra kommensal mikrobiyota üzerinde de geniş bir taksonomik daralmaya yol açar.

Uzamış ampirik maruziyet, duyarlı kommensalleri elimine ederek dirençli Gammaproteobacteria ve Enterococcaceae üyelerinin rekabetsiz biçimde çoğalmasına zemin hazırlar. Daha da önemlisi, prematüre bağırsağını geniş bir rezistom havuzuna dönüştürür: metagenomik bir çalışmada, antibiyotik alan prematürelerin fekal örneklerinde plazmid ve integronlar üzerinde taşınan, yatay gen transferiyle yayılabilen direnç genlerinin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir (Gibson et al., 2016). 236 prematüre bebekte 2.512 dışkı örneğini kapsayan shotgun metagenomik ve metatranskriptomik analiz, antibiyotiklerin yanı sıra antibiyotik dışı ilaçlar ve klinik girişimleri de içeren YYBÜ eksposomunun, mikrobiyota kurulumunu ve fonksiyonel matürasyonunu şekillendirdiğini ortaya koymuştur (Thänert et al., 2024). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin yarattığı ve "YYBÜ eksposomu" olarak adlandırılan bu yoğun çevresel ve farmakolojik baskı, bebeklerin mikrobiyal çeşitliliğini kısıtlayarak rezistom (antibiyotik direnç genleri havuzu) dinamiklerini ve erken dönem bağışıklık gelişimini kökten değiştirmektedir.

Beslenme Stratejileri

Postnatal dönemde bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonel evrimini yöneten en güçlü modifiye edilebilir faktör beslenme şeklidir (Zanella et al., 2019). Çiğ anne sütüyle beslenen prematürelerin mikrobiyom yapısı, formül mama ile beslenenlere kıyasla daha stabildir ve daha yüksek oranda Bifidobacterium içerir. Bu durum, anne sütünün biyoaktif profilinden kaynaklanır. Anne sütü, konakçı tarafından sindirilemeyen ancak faydalı bakteriler için spesifik substrat işlevi gören insan sütü oligosakkaritleri (HMO) açısından zengindir (Walsh et al., 2020). Örneğin 2′-fukozillaktoz (2′-FL) ve lakto-N-neotetraoz Bifidobacterium longum subsp. infantis gibi suşlar tarafından özgül taşıma sistemleri ve intrasellüler glikozidazlar aracılığıyla kullanılır (Lawson et al., 2020). Bu çalışma, tek bir bebeğin ekosistemi içinde bile suşlar arasında HMO kullanım kapasitesinin farklılaştığını ve çapraz beslenme ilişkilerinin kurulduğunu göstermiştir. Fermantasyon sonucunda asetat, laktat ve bütirat birikir, lüminal pH düşer ve asidik ortam bazı patojenlerin üremesini kısıtlar.

Anne sütü ayrıca sekretuvar IgA, laktoferrin ve lizozim gibi biyoaktif proteinler aracılığıyla patobiyontların (flora kaynaklı fırsatçı patojenler) epitele adezyonunu sınırlar. Donör sütü, pastörizasyon nedeniyle hücresel bileşenlerini ve süt mikrobiyomunu büyük ölçüde yitirse de yapısal HMO içeriği korunduğundan formül mamalara kıyasla daha elverişlidir. Yalnızca formül mama ile beslenen prematürelerde ise anaerobik geçiş gecikir ve "Proteobacteria" ile "Clostridium sensu stricto" baskınlığı pekişir (Wydau-Dematteis et al., 2022; Zanella et al., 2019).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) Ortamı ve İnvaziv Girişimler

Prematüre bebekler haftalarca, mikrobiyal açıdan yapay bir kuvöz ekosisteminde yaşarlar. YYBÜ ortamı, dezenfektan baskısı

altında seçilmiş, antibiyotiklere dirençli ve hastane ortamına adapte klonal suşların rezervuarıdır; suş düzeyinde izleme çalışmaları, aynı ünitede eş zamanlı veya farklı zamanlarda yatan bebekler arasında ortak suşların paylaşıldığını göstermektedir (Thänert et al., 2024).

Emme-yutma koordinasyonu gelişmemiş bebeklerde kullanılan nazogastrik/orogastrik tüpler, polimer yüzeylerde bakteriyel biyofilm oluşumuna elverişlidir ve tüpten geçen besin, mikrobiyal kümeleri doğrudan bağırsağa taşıyabilir. Benzer şekilde, H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri üst gastrointestinal asit bariyerini zayıflatarak kolonizasyon paternini değiştirir ve neonatal mikrobiyom çeşitliliğinde azalmayla ilişkilendirilmektedir (Chen & Shi, 2023; Robertson et al., 2025).

Klinik Patolojiler ve Mikrobiyal Disbiyozis İlişkisi

Nekrotizan Enterokolit (NEK)

NEK, prematüre bebeklerin en ölümcül gastrointestinal acilidir. Klasik olarak iskemi ve enteral beslenme suçlansa da, güncel patofizyoloji anlayışında, bozulmuş mikrobiyota-konakçı etkileşimi merkezî halkadır. Prospektif metagenomik çalışmalarda NEK tanısından yaklaşık bir-iki hafta önce dışkı örneklerinde tekrarlayan bir taksonomik imza saptanmıştır: Bacillota (Firmicutes) ve Bacteroidota (Bacteroidetes) üyelerinde azalmaya eşlik eden Pseudomonadota (Proteobacteria), özellikle Enterobacteriaceae baskınlığı (Olm et al., 2019; Sim et al., 2015; Warner et al., 2016). Sistematik derleme ve meta-analiz bu ilişkiyi doğrulamakla birlikte, çalışmalar arasında yöntemsel heterojenliğin yüksek olduğunu ve tek bir "NEK patojeni" tanımlanamadığını vurgulamaktadır (Pammi et al., 2017). NEK öncesinde bakteriyel replikasyon hızının ve fimbria kodlayan genlerin arttığını gösteren fonksiyonel bir çalışma ise taksonomik değişimin ötesinde bir boyut eklemiştir (Olm et al., 2019).

Moleküler düzeyde öne çıkan mekanizma, Gram-negatif patobiyont ekspansiyonuna bağlı LPS yükünün prematüre enterositlerinde yüksek düzeyde eksprese olan Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) üzerinden aşırı sinyalizasyon oluşturmasıdır. İntrauterin dönemde intestinal vasküler gelişim için gerekli olan ve normalde doğum sonrası aşağı regüle edilmesi beklenen TLR4, prematüre bağırsağında görece yüksek kalır. Kronik TLR4 aktivasyonu enterositlerde apoptozu artırır, intestinal kök hücre proliferasyonunu baskılayarak mukozal yenilenmeyi bozar ve klaudin-1 ile okludin gibi sıkı bağlantı proteinlerinin bütünlüğünü zayıflatır (Denning & Prince, 2018; Golubkova & Hunter, 2023). Sonuçta epitel bariyeri bozulur; lüminal bakteriler lamina propriaya geçerek mikrovasküler vazokonstriksiyon, iskemik nekroz, pnömatozis intestinalis ve nihayetinde perforasyon ile septik şoka yol açabilir.

Geç Başlangıçlı Sepsis (GBS) ve Bakteriyel Translokasyon

Geç başlangıçlı sepsis, doğumdan 72 saat sonra gelişen ve prematürelerde uzun dönem nörolojik sekellerle ilişkilendirilen sistemik enfeksiyon tablosudur. Geleneksel olarak kateter ilişkili deri florası sorumlu tutulmuşsa da, güncel suş düzeyindeki veriler bağırsağın önemli bir rezervuar olduğunu göstermektedir.

Çok merkezli, boylamsal bir olgu–kontrol çalışmasında, sepsis öncesinde bağırsak mikrobiyotasında patojene özgü belirgin değişiklikler saptanmıştır (el Manouni el Hassani et al., 2021). 32 çok düşük doğum ağırlıklı prematüreyi kapsayan prospektif kohortta, sepsise yol açan izolatların genom analizi ve PCR doğrulaması ile bağırsaktan kana translokasyon lehine bulgular elde edilmiştir (Lee et al., 2021). En kapsamlı kanıt, suş çözünürlüklü metagenomik ile kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan suşların, enfeksiyondan haftalar önce aynı bebeğin bağırsağında kolonize olduğunu ve antibiyotik maruziyetinin bu suşların göreli bolluğunu artırdığını gösteren çalışmadan gelmektedir (Schwartz et al., 2023).

Bu bulgular, prematüre bağırsağının GBS için önemli bir translokasyon kaynağı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Prematüre bebekte nötrofil fonksiyonlarının ve kompleman sisteminin yetersizliği, dolaşıma geçen bakterilerin hızla septisemiye ilerlemesini kolaylaştırır.

Mikrobiyota–Bağırsak–Beyin Aksı ve Beyaz Cevher Hasarı

Prematüre bebekler, kortikal ekspansiyon, sinaptogenez, dendritik arborizasyon ve oligodendrosit matürasyonu gibi üçüncü trimesterde tamamlanması gereken nörogelişimsel süreçleri YYBÜ'de yaşamak zorundadır. Son yıllarda bu süreçlerin bağırsak mikrobiyotasından gelen sinyallerle etkileşim içinde olduğu ileri sürülmektedir (Dai et al., 2025).

Kronik intestinal inflamasyonda mukozal bağışıklık hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler (IL-1β, IL-6, TNF-α) sistemik dolaşıma geçer. Prematüre bebeklerde kan–beyin bariyerinin immatür ve göreli geçirgen olması nedeniyle bu mediatörler serebral parankimi etkileyebilir; mikroglia proinflamatuvar fenotipe kayarak nöroinflamasyonu başlatır (Li et al., 2023; Seki et al., 2021). Beyin hasarı gelişen prematürelerde bağırsak–immün–beyin aksının aberan geliştiğini boylamsal ve multimodal bir çalışma göstermiştir (Seki et al., 2021).

Nöroinflamasyon ve eşlik eden oksidatif stresin başlıca hedefi, premiyelinize oligodendrosit progenitör hücreleridir (pre-OL). Deneysel çalışmalarda LPS'ye bağlı oligodendrosit hasarının TLR4 aracılı olduğu gösterilmiştir (Lehnardt et al., 2002). Pre-OL kaybı, miyelin üreten matür oligodendrositlere farklılaşmayı engelleyerek klinikte periventriküler lökomalazi ile ilişkili beyaz cevher hasarına yol açar. Bu tablo ilerleyen yıllarda serebral palsi, motor disfonksiyon ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, insan verilerinin ağırlıklı olarak

gözlemsel ve ilişkisel olduğu, nedenselliğin büyük ölçüde hayvan modellerine dayandığı açıkça belirtilmelidir (Dai et al., 2025).

Mikrobiyal Metabolitler ve Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Mikrobiyota–bağırsak–beyin iletişimi yalnızca sitokinler üzerinden değil, bakteriyel metabolitler aracılığıyla da yürür (Robertson et al., 2025). Anaerobik fermantasyon ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA; asetat, propiyonat ve bütirat) epigenetik ve nöroaktif modülatörlerdir (Robertson et al., 2025). Bütirat kolonositler için birincil enerji kaynağıdır ve sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu destekleyerek bariyeri güçlendirir. Asetat sistemik dolaşıma katılarak astrosit ve mikroglia metabolizmasını etkileyebilir.

Prematüre bebeklerde Bifidobacterium ve zorunlu anaerobik Clostridia eksikliği nedeniyle fekal KZYA düzeyleri düşük seyretmekte ve geç yükselmektedir; eşleştirilmiş mikrobiyota–metabolom analizi, taksonomik gelişim ile metabolik olgunlaşmanın paralel seyrettiğini göstermiştir (Stewart et al., 2016). Bu metabolitlerin klinik önemine dair doğrudan kanıt da mevcuttur: 28 gestasyon haftasından küçük 72 prematürede fekal asetik asit düzeyi ile bronkopulmoner displazi riski arasında ters bir ilişki saptanmış (14. gün için OR 0,41; %95 GA 0,18–0,83; 28. gün için OR 0,28; %95 GA 0,09–0,64), böylece bağırsak–akciğer ekseni için de bir kanıt sunulmuştur (Frazer et al., 2022). KZYA eksikliğinin miyelinizasyon üzerindeki etkisi ise başlıca preklinik verilere dayanmakta olup, insanda nedensellik kanıtlanmış değildir.

Mikrobiyota Odaklı Erken Müdahale Stratejileri

Disbiyozisin klinik ağırlığının anlaşılmasıyla birlikte, prematüre bağırsak ekosistemini yönlendirmeye yönelik dört ana müdahale sınıfı geliştirilmiştir: probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler ve postbiyotikler. Bu stratejilerin Nekrotizan Enterokolit sonlanımı açısından etki büyüklükleri ve kanıt

kesinlikleri Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak sunulmuş olup aşağıdaki alt bölümlerde ayrıntılandırılmıştır.

Probiyotikler: Etkinlik ve Güvenlik

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Prematürelerde profilaktik kullanım, mikrobiyom müdahaleleri içinde en geniş kanıt tabanına sahip yaklaşımdır.

Güncel Cochrane derlemesi 60 randomize çalışma ve 11.156 bebeği kapsamaktadır (Sharif, Meader, et al., 2023). Bu analizde probiyotiklerin Nekrotizan Enterokolit riskini azaltabileceği (RR 0,54; %95 GA 0,46–0,65; I^2 = %17; 57 çalışma, 10.918 bebek) ancak kanıt kesinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir. Mortalite üzerindeki etki orta kesinlikte ve daha küçüktür (RR 0,77; %95 GA 0,66–0,90; NNTB 50; %95 GA 50–100). Buna karşılık geç başlangıçlı invaziv enfeksiyon üzerinde etki çok sınırlıdır (RR 0,89; %95 GA 0,82–0,97; orta kesinlik) ve nörogelişimsel bozukluk üzerinde anlamlı bir etki gösterilememiştir (RR 1,03; %95 GA 0,84–1,26; düşük kesinlik). Kanıt kesinliğinin düşüklüğü, çalışmaların çoğunun küçük ölçekli olması (ortanca 145 bebek), randomizasyon ve körlemenin çalışmaların yaklaşık yarısında belirsiz bildirilmesi ve yayın yanlılığı işaretlerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere ilişkin veriler sınırlıdır.

Bu değerlendirmeye eklenmesi gereken kritik bir nokta, etkinin suşa özgü olmasıdır: çok prematüre bebeklerde yürütülen bir çalışma, probiyotiklerin mikrobiyom gelişimi üzerindeki etkilerinin suş düzeyinde belirgin biçimde farklılaştığını göstermiştir (Beck et al., 2022); dolayısıyla "probiyotik" başlığı altındaki heterojen ürünlerin sonuçlarının birbirine genellenmesi metodolojik olarak hatalıdır.

Bu koruyucu mekanizmalar temel olarak patojenlerin epitel reseptörlerine yarışmalı bağlanmasının engellenmesi, laktat ve asetat

üretimiyle lüminal pH'nın düşürülmesi, müsin sekresyonunun artırılması, sıkı bağlantı bütünlüğünün desteklenmesi ve regülatör T hücreleri üzerinden inflamatuar sinyalizasyonun frenlenmesidir.

Güvenlik açısından, prematüre bebeğin geçirgen bariyeri ve immün immatüritesi nedeniyle uygulanan canlı bakterilerin translokasyonu ve probiyotik sepsisi kuramsal bir risk oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi, 2023 yılında ölümcül bir olguyu izleyerek prematüre bebeklerde probiyotik ürünlerin rutin kullanımına karşı uyarıda bulunmuştur. Bu riskin büyüklüğünü niceleyen bir meta-analizde, 63 çalışmada 20.323 maruz kalan bebek arasında yalnızca 8 probiyotik sepsisi olgusu saptanmış (%0,04); yazarlar önlenen her bir probiyotik sepsisi olgusuna karşılık maruz kalmayan grupta yaklaşık 62 ek NEK, 42 ek ölüm ve 92 ek klinik sepsis olgusu beklendiğini hesaplamıştır (Feldman et al., 2025). Riskin en yüksek olduğu alt grup, aşırı düşük doğum ağırlıklı ve translokasyona yatkın bebeklerdir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ile Avrupa Yenidoğan Sağlığı Vakfı (EFCNI), bu risk–yarar dengesini gerekçe göstererek FDA uyarısının yeniden değerlendirilmesini savunan ortak bir bildiri yayımlamış; farmasötik kalitede üretilmiş, suş kimliği ve saflığı belgelenmiş ürünlerin bilgilendirilmiş onam ve yakın klinik izlem altında kullanılabileceğini önermiştir (van den Akker et al., 2024).

Prebiyotikler ve Sinbiyotikler

Canlı bakteri uygulamasının risklerinden kaçınmayı amaçlayan prebiyotikler (galakto-oligosakkaritler, fruktooligosakkaritler), endojen Bifidobacterium popülasyonunu seçici olarak destekleyen fermente edilebilir substratlardır (Mounir et al., 2022). Ancak klinik sonlanımlar açısından kanıt zayıftır: Cochrane derlemesi (7 çalışma, 705 bebek), prebiyotiklerin Nekrotizan Enterokolit riskinde anlamlı bir azalma sağlamadığını

bildirmiştir (RR 0,97; %95 GA 0,60–1,56; düşük kesinlik) (Sharif, Oddie, et al., 2023). Bu nedenle prebiyotiklerin tek başına NEK profilaksisi amacıyla rutin kullanımı önerilmemektedir.

Probiyotik ve prebiyotiğin birlikte uygulandığı sinbiyotiklerde ise sinyal daha güçlü görünmektedir. Cochrane derlemesinde (6 çalışma, 925 bebek) sinbiyotiklerin NEK riskini azaltabileceği (RR 0,18; %95 GA 0,09–0,40) ve mortaliteyi düşürebileceği (RR 0,53; %95 GA 0,33–0,85) bildirilmiştir; ancak her iki sonuç için de kanıt kesinliği düşük bulunmuştur (Sharif et al., 2022). Etki büyüklüğünün olağandışı yüksekliği ve örneklem sınırlılığı, bu bulguların doğrulayıcı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Postbiyotikler ve Gelecek Perspektifler

Postbiyotikler, konakçıya sağlık yararı sağlayan inaktive mikroorganizmalar ve/veya bileşenlerinden oluşan preparatlardır. Saf mikrobiyal metabolitler tek başına postbiyotik olarak sınıflandırılmaz; ancak preparatta inaktive hücrelerle birlikte bulunabilir (Salminen et al., 2021). Kuramsal üstünlükleri, canlı organizma kaynaklı bakteriyemi riski taşımaksızın konakçı yanıtlarını modüle edebilme olasılığıdır. Bununla birlikte, prematüre bebeklerde postbiyotiklerin nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis veya nörogelişim üzerindeki etkilerini değerlendiren yeterli güçte randomize çalışma bulunmamaktadır; mevcut kanıtlar büyük ölçüde prekliniktir. Erken yaşam mikrobiyota müdahalelerini nörogelişimsel sonlanımlar açısından inceleyen güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, sağlıklı bebeklerde probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik uygulamalarının nörogelişimsel sonlanımları anlamlı biçimde değiştirmediğini bildirmiştir (Carnazzo et al., 2026). Bu bulgu, mikrobiyota modülasyonundan beklenen nörogelişimsel kazanımlar konusunda temkinli olunması gerektiğini göstermektedir.

Tanısal alanda ise metabolomik yaklaşımlar umut vadetmektedir. Fekal uçucu organik bileşiklerin gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi veya elektronik burun sistemleriyle analizi, NEK ve GBS öncesinde lüminal kimyasal değişimleri yakalayabilmektedir; ancak bu yöntemlerin tanısal doğruluğu merkezler arasında değişkendir ve standardizasyon ile prospektif dış doğrulama gerektirmektedir (Sarafidis et al., 2024).

Maternal fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile vajinal mikrobiyota aktarımı (vajinal seeding) araştırma aşamasındaki yaklaşımlardır. Bir kavram kanıtı çalışması, sezaryenle doğan term bebeklerde oral maternal FMT'nin mikrobiyota gelişimini normalleştirebildiğini göstermiştir (Korpela et al., 2020). Ayrıca, bu yaklaşımı çift kör, randomize bir tasarımla test etmek üzere bir çalışma protokolü yayımlanmıştır (Carpén et al., 2022). Bu uygulamaların tamamı term veya elektif sezaryen popülasyonlarında yürütülmüş olup, prematüre bebeklerde enfeksiyöz güvenlik nedeniyle henüz rutin dışıdır.

Yukarıda tartışılan dört müdahale sınıfının NEK sonlanımına ilişkin nicel kanıt özeti Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde, etki büyüklüğü ile kanıt kesinliğinin birbirinden bağımsız olduğu dikkat çekmektedir: sinbiyotiklerde bildirilen görece büyük etkiye karşın kanıt kesinliği, probiyotiklerdekiyle aynı düzeyde düşüktür.

Tablo 2. Mikrobiyota odaklı müdahalelerde NEK sonlanımı için kanıt özeti

Müdahale	**Kaynak**	**Etki**	**Kanıt kesinliği**
Probiyotik	(Sharif, Meader, et al., 2023)	RR 0,54 (0,46–0,65)	Düşük
Prebiyotik	(Sharif, Oddie, et al., 2023)	RR 0,97 (0,60–1,56)	Düşük
Sinbiyotik	(Sharif et al., 2022)	RR 0,18 (0,09–0,40)	Düşük

Müdahale	Kaynak	Etki	Kanıt kesinliği
Postbiyotik	—	Yeterli randomize veri yok	—

Not: RR: risk oranı; parantez içindeki değerler %95 güven aralığıdır.

Kaynak: "Kaynak" sütununda belirtilen Cochrane sistematik derlemelerinden yazar tarafından derlenmiştir.

Sınırlılıklar ve Metodolojik Çekinceler

Prematüre mikrobiyota literatürü hızla büyümekle birlikte, kanıtların yorumlanmasında birkaç yapısal kısıt gözetilmelidir. Birincisi, çalışmaların büyük çoğunluğu gözlemsel ve ilişkiseldir; disbiyozisin Nekrotizan Enterokolit veya beyin hasarının nedeni mi yoksa erken bir belirteci mi olduğu çoğu bağlamda ayrıştırılamamıştır. İkincisi, 16S rRNA amplikon dizileme ile shotgun metagenomik arasındaki çözünürlük farkı, hedeflenen hipervariabl bölge seçimi, biyoinformatik analiz hatları ve örnek saklama koşulları çalışmalar arasında karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Üçüncüsü, düşük biyokütleli örneklerde kontaminasyon kontrolü — plasental mikrobiyota tartışmasının açıkça gösterdiği gibi — sonuçları kökten değiştirebilmektedir. Dördüncüsü, prematüre bebeklerde gestasyon yaşı, doğum şekli, antibiyotik maruziyeti ve beslenme birbirine güçlü biçimde bağımlı değişkenlerdir; tekil etkilerin ayrıştırılması yeterli örneklem ve uygun istatistiksel modelleme gerektirir. Son olarak, müdahale çalışmalarında ürün heterojenliği ve suş bildiriminin yetersizliği, meta-analizlerde birleştirilen etki tahminlerinin klinik olarak yorumlanabilirliğini sınırlamaktadır.

Sonuç

Prematüre bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının kurulması, konakçı immatüritesi, YYBÜ'deki tıbbi girişimler ve çevresel maruziyetlerin yönlendirdiği, kırılgan ve patolojik sapmalara açık bir ekolojik süreçtir. Neonatal intestinal disbiyozis, basit bir

mikrobiyal dengesizlikten öte, Toll-benzeri reseptör 4 aktivasyonu, epitelyal apoptoz, mukozal bariyer bozulması ve sistemik inflamatuar sinyalizasyon ile karakterize çok katmanlı bir patofizyolojik ağdır. Bu ağ, bebeği Nekrotizan Enterokolit ve geç başlangıçlı sepsis gibi akut tehditlerle karşı karşıya bırakmakta, mikrobiyota–bağırsak–beyin aksı üzerinden nörogelişimsel sonlanımlarla da ilişkilendirilmektedir.

Klinik pratik açısından en güçlü ve en az tartışmalı araçlar, mikrobiyom bilimi öncesinde de bilinen müdahalelerdir: kendi anne sütünün önceliklendirilmesi ve HMO içeriğinin korunması, ampirik antibiyotik protokollerinin süre ve spektrum açısından rasyonelleştirilmesi, gereksiz asit süpresyonundan kaçınılması ve enteral beslenmeye erken geçiş. Probiyotikler, NEK insidansını azaltma potansiyeli taşıyan ancak kanıt kesinliği düşük, etkisi suşa özgü ve güvenlik profili alt gruplara göre değişen bir seçenektir; kullanım kararı ünite düzeyinde risk–yarar analizi, farmasötik kalite güvencesi ve yakın izlemle birlikte verilmelidir. Prebiyotiklerin tek başına NEK profilaksisindeki yeri gösterilememiştir; sinbiyotikler ve postbiyotikler ise doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç duyan gelecek vadeden alanlar olarak durmaktadır.

Önümüzdeki dönemde çoklu omik veri entegrasyonu, uçucu organik bileşik analitiği ve yapay zekâ destekli biyobelirteç modellemeleri, hasta başında erken uyarı sistemlerinin kapısını aralayabilir. Ancak bu araçların klinik standarda dönüşmesi, standardizasyon ve prospektif dış doğrulama gerektirmektedir. Prematüre bağırsak ekosisteminin erken dönemde doğru yapılandırılması, yalnızca yoğun bakım sürecinde sağkalımı değil, uzun dönemde immünolojik, metabolik ve nörolojik sağlık sermayesini de iyileştirme potansiyeli taşımaktadır.

Kaynakça

Arboleya, S., Sánchez, B., Milani, C., Duranti, S., Solís, G., Fernández, N., de los Reyes-Gavilán, C. G., Ventura, M., Margolles, A., & Gueimonde, M. (2015). Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *The Journal of Pediatrics*, *166*(3), 538–544. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.041

Beck, L. C., Masi, A. C., Young, G. R., Vatanen, T., Lamb, C. A., Smith, R., Coxhead, J., Butler, A., Marsland, B. J., Embleton, N. D., Berrington, J. E., & Stewart, C. J. (2022). Strain-specific impacts of probiotics are a significant driver of gut microbiome development in very preterm infants. *Nature Microbiology*, *7*(10), 1525–1535. https://doi.org/10.1038/s41564-022-01213-w

Carnazzo, S. M., Allia, F., Foti, A., Briglia, M., Maida, M., Graziano, A. C. E., & Praticò, A. D. (2026). Early-life microbiota modulation and neurodevelopment in infants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cells*, *15*(7), Article 638. https://doi.org/10.3390/cells15070638

Carpén, N., Brodin, P., de Vos, W. M., Salonen, A., Kolho, K.-L., Andersson, S., & Helve, O. (2022). Transplantation of maternal intestinal flora to the newborn after elective cesarean section (SECFLOR): Study protocol for a double blinded randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *22*(1), Article 565. https://doi.org/10.1186/s12887-022-03609-3

Chen, X., & Shi, Y. (2023). Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Molecular Medicine*, *29*(1), Article 90. https://doi.org/10.1186/s10020-023-00689-4

Claud, E. C., Keegan, K. P., Brulc, J. M., Lu, L., Bartels, D., Glass, E., Chang, E. B., Meyer, F., & Antonopoulos, D. A. (2013). Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*, *1*(1), Article 20. https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-20

Dai, K., Ding, L., Yang, X., Wang, S., & Rong, Z. (2025). Gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: Mechanistic insights and prospects for clinical translation. *Microorganisms*, *13*(9), Article 2213. https://doi.org/10.3390/microorganisms13092213

de Goffau, M. C., Lager, S., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Peacock, S. J., Parkhill, J., Charnock-Jones, D. S., & 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

Denning, N.-L., & Prince, J. M. (2018). Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Molecular Medicine*, *24*(1), Article 4. https://doi.org/10.1186/s10020-018-0002-0

Dobbler, P. T., Procianoy, R. S., Mai, V., Silveira, R. C., Corso, A. L., Rojas, B. S., & Roesch, L. F. W. (2017). Low microbial diversity and abnormal microbial succession is associated with necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Frontiers in Microbiology*, *8*, Article 2243. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02243

Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.

Proceedings of the National Academy of Sciences, *107*(26), 11971–11975. https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107

el Manouni el Hassani, S., Niemarkt, H. J., Berkhout, D. J. C., Peeters, C. F. W., Hulzebos, C. V., van Kaam, A. H., Kramer, B. W., van Lingen, R. A., Jenken, F., de Boode, W. P., Benninga, M. A., Budding, A. E., van Weissenbruch, M. M., de Boer, N. K. H., & de Meij, T. G. J. (2021). Profound pathogen-specific alterations in intestinal microbiota composition precede late-onset sepsis in preterm infants: A longitudinal, multicenter, case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(1), e224–e232. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1635

Feldman, K., Noel-MacDonnell, J. R., Pappas, L. B., Romald, J. H., Olson, S. L., Oschman, A., Cuna, A. C., & Sampath, V. (2025). Incidence of probiotic sepsis and morbidity risk in premature infants: A meta-analysis. *Pediatric Research*. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41390-025-04072-3

Frazer, L. C., Yakah, W., & Martin, C. R. (2022). Decreased acetic acid in the stool of preterm infants is associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Nutrients*, *14*(12), Article 2412. https://doi.org/10.3390/nu14122412

Gibson, M. K., Wang, B., Ahmadi, S., Burnham, C.-A. D., Tarr, P. I., Warner, B. B., & Dantas, G. (2016). Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nature Microbiology*, *1*(4), Article 16024. https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.24

Golubkova, A., & Hunter, C. J. (2023). Development of the neonatal intestinal barrier, microbiome, and susceptibility to

NEC. *Microorganisms*, *11*(5), Article 1247. https://doi.org/10.3390/microorganisms11051247

Grier, A., Qiu, X., Bandyopadhyay, S., Holden-Wiltse, J., Kessler, H. A., Gill, A. L., Hamilton, B., Huyck, H., Misra, S., Mariani, T. J., Ryan, R. M., Scholer, L., Scheible, K. M., Lee, Y.-H., Caserta, M. T., Pryhuber, G. S., & Gill, S. R. (2017). Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*, *5*(1), Article 158. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0377-0

Korpela, K., Blakstad, E. W., Moltu, S. J., Strømmen, K., Nakstad, B., Rønnestad, A. E., Brække, K., Iversen, P. O., Drevon, C. A., & de Vos, W. (2018). Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Scientific Reports*, *8*(1), Article 2453. https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x

Korpela, K., Helve, O., Kolho, K.-L., Saisto, T., Skogberg, K., Dikareva, E., Stefanovic, V., Salonen, A., Andersson, S., & de Vos, W. M. (2020). Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: A proof-of-concept study. *Cell*, *183*(2), 324–334.e5. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047

La Rosa, P. S., Warner, B. B., Zhou, Y., Weinstock, G. M., Sodergren, E., Hall-Moore, C. M., Stevens, H. J., Bennett, W. E., Shaikh, N., Linneman, L. A., Hoffmann, J. A., Hamvas, A., Deych, E., Shands, B. A., Shannon, W. D., & Tarr, P. I. (2014). Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(34), 12522–12527. https://doi.org/10.1073/pnas.1409497111

Lawson, M. A. E., O'Neill, I. J., Kujawska, M., Gowrinadh Javvadi, S., Wijeyesekera, A., Flegg, Z., Chalklen, L., & Hall, L. J. (2020). Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem. *The ISME Journal*, *14*(2), 635–648. https://doi.org/10.1038/s41396-019-0553-2

Lee, C.-C., Feng, Y., Yeh, Y.-M., Lien, R., Chen, C.-L., Zhou, Y.-L., & Chiu, C.-H. (2021). Gut dysbiosis, bacterial colonization and translocation, and neonatal sepsis in very-low-birth-weight preterm infants. *Frontiers in Microbiology*, *12*, Article 746111. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.746111

Lehnardt, S., Lachance, C., Patrizi, S., Lefebvre, S., Follett, P. L., Jensen, F. E., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., & Vartanian, T. (2002). The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *The Journal of Neuroscience*, *22*(7), 2478–2486. https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-07-02478.2002

Li, L., Yang, J., Liu, T., & Shi, Y. (2023). Role of the gut-microbiota-metabolite-brain axis in the pathogenesis of preterm brain injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *165*, Article 115243. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115243

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., & 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), Article e00036-17. https://doi.org/10.1128/mmbr.00036-17

Moles, L., Gómez, M., Heilig, H., Bustos, G., Fuentes, S., de Vos, W., Fernández, L., Rodríguez, J. M., & Jiménez, E. (2013). Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLOS ONE*, *8*(6), Article e66986. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066986

Mounir, M., Ibijbijen, A., Farih, K., Rabetafika, H. N., & Razafindralambo, H. L. (2022). Synbiotics and their antioxidant properties, mechanisms, and benefits on human and animal health: A narrative review. *Biomolecules*, *12*(10), Article 1443. https://doi.org/10.3390/biom12101443

Neu, J., & Pammi, M. (2017). Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Seminars in Perinatology*, *41*(1), 29–35. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.015

Olm, M. R., Bhattacharya, N., Crits-Christoph, A., Firek, B. A., Baker, R., Song, Y. S., Morowitz, M. J., & Banfield, J. F. (2019). Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Science Advances*, *5*(12), Article eaax5727. https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5727

Pammi, M., Cope, J., Tarr, P. I., Warner, B. B., Morrow, A. L., Mai, V., Gregory, K. E., Kroll, J. S., McMurtry, V., Ferris, M. J., Engstrand, L., Lilja, H. E., Hollister, E. B., Versalovic, J., & Neu, J. (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome*, *5*(1), Article 31. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8

Panzer, J. J., Romero, R., Greenberg, J. M., Winters, A. D., Galaz, J., Gomez-Lopez, N., & Theis, K. R. (2023). Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of

published placental microbiota datasets. *BMC Microbiology*, *23*(1), Article 76. https://doi.org/10.1186/s12866-023-02764-6

Paveglio, S., Ledala, N., Rezaul, K., Lin, Q., Zhou, Y., Provatas, A. A., Bennett, E., Lindberg, T., Caimano, M., & Matson, A. P. (2020). Cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* in the preterm gut and its association with necrotizing enterocolitis. *Emerging Microbes & Infections*, *9*(1), 1321–1329. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773743

Reyman, M., van Houten, M. A., van Baarle, D., Bosch, A. A. T. M., Man, W. H., Chu, M. L. J. N., Arp, K., Watson, R. L., Sanders, E. A. M., Fuentes, S., & Bogaert, D. (2019). Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nature Communications*, *10*(1), Article 4997. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7

Robertson, K. M., Cermack, K., Woodruff, T., Carter, S. R., Jala, V. R., & Buonpane, C. (2025). Review: Microbial metabolites – A key to address gut inflammation and barrier dysfunction in the premature infant. *Gut Microbes*, *17*(1), Article 2551117. https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2551117

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *18*(9), 649–667. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6

Sarafidis, K., Agakidou, E., Kontou, A., Agakidis, C., & Neu, J. (2024). Struggling to understand the NEC spectrum—Could the integration of metabolomics, clinical-laboratory data, and other emerging technologies help diagnosis? *Metabolites*, *14*(10), Article 521. https://doi.org/10.3390/metabo14100521

Schwartz, D. J., Shalon, N., Wardenburg, K., DeVeaux, A., Wallace, M. A., Hall-Moore, C., Ndao, I. M., Sullivan, J. E., Radmacher, P., Escobedo, M., Burnham, C.-A. D., Warner, B. B., Tarr, P. I., & Dantas, G. (2023). Gut pathogen colonization precedes bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. *Science Translational Medicine*, *15*(694), Article eadg5562. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg5562

Seki, D., Mayer, M., Hausmann, B., Pjevac, P., Giordano, V., Goeral, K., Unterasinger, L., Klebermaß-Schrehof, K., De Paepe, K., Van de Wiele, T., Spittler, A., Kasprian, G., Warth, B., Berger, A., Berry, D., & Wisgrill, L. (2021). Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host & Microbe*, *29*(10), 1558–1572.e6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.004

Shao, Y., Forster, S. C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., Kumar, N., Stares, M. D., Rodger, A., Brocklehurst, P., Field, 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

Sharif, S., Heath, P. T., Oddie, S. J., & McGuire, W. (2022). Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews, *2022*(3), Article CD014067. https://doi.org/10.1002/14651858.cd014067.pub2

Sharif, S., Meader, N., Oddie, S. J., Rojas-Reyes, M. X., & McGuire, W. (2023). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2023*(7), Article CD005496. https://doi.org/10.1002/14651858.cd005496.pub6

Sharif, S., Oddie, S. J., Heath, P. T., & McGuire, W. (2023). Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2023*(6), Article CD015133. https://doi.org/10.1002/14651858.cd015133.pub2

Sim, K., Shaw, A. G., Randell, P., Cox, M. J., McClure, Z. E., Li, M. S., Haddad, M., Langford, P. R., Cookson, W. O. C. M., Moffatt, M. F., & Kroll, J. S. (2015). Dysbiosis anticipating necrotizing enterocolitis in very premature infants. *Clinical Infectious Diseases*, *60*(3), 389–397. https://doi.org/10.1093/cid/ciu822

Stewart, C. J., Embleton, N. D., Marrs, E. C. L., Smith, D. P., Nelson, A., Abdulkadir, B., Skeath, T., Petrosino, J. F., Perry, J. D., Berrington, J. E., & Cummings, S. P. (2016). Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. *Microbiome*, *4*(1), Article 67. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0216-8

Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: Implications for health outcomes.

Nature Medicine, *22*(7), 713–722. https://doi.org/10.1038/nm.4142

Thänert, R., Schwartz, D. J., Keen, E. C., Hall-Moore, C., Wang, B., Shaikh, N., Ning, J., Rouggly-Nickless, L. C., Thänert, A., Ferreiro, A., Fishbein, S. R. S., Sullivan, J. E., Radmacher, P., Escobedo, M., Warner, B. B., Tarr, P. I., & Dantas, G. (2024). Clinical sequelae of gut microbiome development and disruption in hospitalized preterm infants. *Cell Host & Microbe*, *32*(10), 1822–1837.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.07.027

van den Akker, C. H. P., Embleton, N. D., Lapillonne, A., Mihatsch, W. A., Salvatore, S., Canani, R. B., Dinleyici, E. C., Domellöf, M., Guarino, A., Gutiérrez-Castrellón, P., Hojsak, I., Indrio, F., Mosca, A., Orel, R., van Goudoever, J. H. B., Weizman, Z., Mader, S., Zimmermann, L. J. I., Shamir, R., . . . Szajewska, H. (2024). Reevaluating the FDA's warning against the use of probiotics in preterm neonates: A societal statement by ESPGHAN and EFCNI. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *78*(6), 1403–1408. https://doi.org/10.1002/jpn3.12204

Walsh, C., Lane, J. A., van Sinderen, D., & Hickey, R. M. (2020). Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. *Journal of Functional Foods*, *72*, Article 104074. https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104074

Warner, B. B., Deych, E., Zhou, Y., Hall-Moore, C., Weinstock, G. M., Sodergren, E., Shaikh, N., Hoffmann, J. A., Linneman, L. A., Hamvas, A., Khanna, G., Rouggly-Nickless, L. C., Ndao, I. M., Shands, B. A., Escobedo, M., Sullivan, J. E., Radmacher, P. G., Shannon, W. D., & Tarr, P. I. (2016). Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low

birthweight infants: A prospective case-control study. *The Lancet*, *387*(10031), 1928–1936. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00081-7

Wydau-Dematteis, S., Delannoy, J., Téolis, A.-C., Giuseppi, A., Campeotto, F., Lapillonne, A., Butel, M.-J., & Aires, J. (2022). Isolation and characterization of commensal bifidobacteria strains in gut microbiota of neonates born preterm: A prospective longitudinal study. *Microorganisms*, *10*(3), Article 654. https://doi.org/10.3390/microorganisms10030654

Zanella, A., Silveira, R. C., Roesch, L. F. W., Corso, A. L., Dobbler, P. T., Mai, V., & Procianoy, R. S. (2019). Influence of own mother's milk and different proportions of formula on intestinal microbiota of very preterm newborns. *PLOS ONE*, *14*(5), Article e0217296. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217296

Zhu, D., Xiao, S., Yu, J., Ai, Q., He, Y., Cheng, C., Zhang, Y., & Pan, Y. (2017). Effects of one-week empirical antibiotic therapy on the early development of gut microbiota and metabolites in preterm infants. *Scientific Reports*, *7*(1), Article 8025. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08530-9

BÖLÜM 2

DEMODEX AS A HOLOBIONT IN ROSACEA: PATHOGENIC INTERACTIONS BETWEEN MITES AND THE SKIN MICROBIOME

FİLİZ KİBAR[1]

Introduction

Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis that substantially diminishes patients' health-related quality of life and can cause social anxiety and psychological distress because of persistent facial erythema (Baldwin et al., 2019). Its estimated global prevalence is approximately 5.46%, while the inflammatory lesions have traditionally been attributed to vascular hyperreactivity and dysregulation of innate immunity (Asees et al., 2025; Gether et al., 2018). Emerging evidence also points to an important relationship between *Demodex* overpopulation, the local cutaneous ecosystem, and host responses in rosacea pathogenesis (Baldwin et al., 2019; H. S. Kim, 2020).

Rosacea develops through a highly complex and multifactorial pathogenesis encompassing neurovascular dysregulation, barrier dysfunction, and an exaggerated innate

[1] Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-2983-2399

immune response mediated by endogenous or exogenous environmental insults (Chen et al., 2023; Wang & Zhou, 2026). Central to this pro-inflammatory environment is the inappropriate activation of Toll-like receptor 2 in both keratinocytes and macrophages (Reinholz et al., 2012; Zhang et al., 2021). Kallikrein-related peptidase 5, a serine protease that cleaves the inactive precursor cathelicidin (hCAP18) to its active pro-inflammatory fragment LL-37 (Sánchez-Pellicer et al., 2024; Tu et al., 2024), is upregulated by TLR2 activation. This peptide induces angiogenesis and also provides chemotactic signals for cells that lead to a self-sustaining inflammatory cycle (Reinholz et al., 2012; Tu et al., 2024).

Among the potential biological triggers of this pathway, proliferation of *Demodex* mites within pilosebaceous units is prominent. Two species colonize human skin: *Demodex folliculorum*, which usually occurs in clusters within hair follicles, and *D. brevis*, which resides more deeply and typically singly within sebaceous and meibomian glands (Yun et al., 2017; Zeytun & Yazıcı, 2024). These mites are common commensals in healthy adults (Sánchez-Pellicer et al., 2024), but their density can be markedly greater in rosacea and may exceed the commonly used demodicosis threshold of >5 mites/cm² (Forton & Seys, 1993; Zhao et al., 2011).

For decades, *Demodex* was considered principally an opportunistic ectoparasite whose effects were limited to physical obstruction and tissue injury (Jasso Olivares et al., 2014; H. S. Kim, 2020). This reductionist view, however, does not fully explain persistent inflammation or the strong cellular responses elicited by mite-associated bacterial antigens (Baima & Sticherling, 2002; Kubiak et al., 2018). Next-generation sequencing and genomic studies show that *Demodex* exists within a complex microbial ecosystem (I. Kim et al., 2026; Kowalczyk et al., 2022; Smith et al., 2022). The term holobiont is used here as a conceptual framework

for the mite together with its associated microbial community, including the mite-associated bacterium *Heyndrickxia oleronia* (formerly *Bacillus oleronius*) (I. Kim et al., 2026; Smith et al., 2022). This review summarizes current evidence for that framework, with emphasis on mite–microbe interactions, host immune activation, diagnostic implications, and therapeutic opportunities in rosacea.

Epidemiology and Clinical Phenotypes

The global prevalence of rosacea varies substantially with geographic region, study design, and skin phototype; pooled estimates in adults are approximately 5.4% (Gether et al., 2018; H. S. Kim, 2020). The disease has often been reported more frequently in northern European populations and in individuals with lighter Fitzpatrick skin phototypes, although under-recognition in darker skin may influence comparisons (Jarmuda et al., 2012; Wang & Zhou, 2026). Rosacea can occur at any age but most commonly presents between 30 and 50 years of age (Jarmuda et al., 2012). Women are diagnosed more often in many cohorts, whereas men are more likely to develop severe phymatous changes, including rhinophyma (Jarmuda et al., 2012; Wang & Zhou, 2026).

Demodex mite density correlates positively with clinical subtypes and is a critical diagnostic adjunct. Quantification of these ectoparasites is based on standardized skin surface biopsy performed in the standard manner and examined microscopically (Forton & De Maertelaer, 2021; Yun et al., 2017). In healthy skin, mite density is usually lower than 5 mites/cm² whereas patients with rosacea have a density that can be up to 30 times higher (Yun et al., 2017; Zeytun & Yazıcı, 2024).

Erythematotelangiectatic phenotype: Characterized by persistent centrofacial erythema and telangiectasia. Some patients show increased mite density relative to healthy controls, suggesting that *Demodex* proliferation may begin before papulopustular disease

becomes clinically apparent (Murillo et al., 2014; Thoemmes et al., 2014).

Papulopustular phenotype: Commonly associated with high *Demodex* density and with immune reactivity to mite-associated *Heyndrickxia oleronia* antigens (Jarmuda et al., 2012; Murillo et al., 2014). Inflammatory papules and pustules may partly reflect host responses to mite- and microbe-associated antigens (Jarmuda et al., 2012).

Phymatous phenotype: Characterized by tissue thickening and irregular surface nodularity. It is generally associated with longstanding inflammation and most often affects men (Jarmuda et al., 2012).

Ocular phenotype: Ocular involvement has been reported in 58%–72% of patients in some clinical series and may manifest as blepharitis, conjunctival hyperemia, and meibomian-gland dysfunction (Murillo et al., 2014; Rhee et al., 2023). *Demodex* mites are frequently detected in affected eyelash follicles, although prevalence varies according to the population and diagnostic method (Murillo et al., 2014).

The *Demodex* Holobiont Paradigm: From Ectoparasite to Host-Associated Symbiont

The traditional view of *Demodex* as an isolated opportunistic parasite is challenged by a holobiont model that considers the mite and its associated microbiota as an interacting ecological unit (Smith et al., 2022). This framework may help explain why clinical inflammation does not always parallel mite density and why mite-associated bacterial antigens can remain relevant after acaricidal treatment (Jarmuda et al., 2012; Kubiak et al., 2018). The genomic characteristics of the mite, its associated microbiota, and the major immunogenic triggers proposed within this model are summarized in Table 1.

Table 1. Key components of the Demodex holobiont framework and their proposed contributions to rosacea.

Component	**Key characteristic**	**Proposed pathogenic contribution or mechanism**	**References**
Demodex folliculorum	51.5-Mb genome; approximately 9,707 protein-coding genes; reduced but present anal opening.	May cause follicular injury, carry associated microorganisms, and expose the host to mite-derived material when disrupted. Direct TLR2 activation by chitin in human rosacea remains incompletely established.	(Jarmuda et al., 2012; Lacey et al., 2009; Smith et al., 2022)
Heyndrickxia oleronia	Mite-associated bacterium; strain EISK28 has a 5.1-Mb circular chromosome and 35.1% GC content.	Produces immunogenic 62- and 83-kDa proteins associated with inflammatory-cell and serum responses in subsets of patients with rosacea.	(Asees et al., 2025; I. Kim et al., 2026; Lacey et al., 2007; Murillo et al., 2014)
Associated microbiota	Includes variable bacterial and fungal signals detected by culture and sequencing; *S. epidermidis* and other skin taxa may be present.	May contribute to follicular dysbiosis and inflammatory stimulation; stable symbiosis and in vivo biofilm roles require further confirmation.	(El-Moamly & El-Swify, 2025; Jarmuda et al., 2012; Whitfeld et al., 2011)

Component	Key characteristic	Proposed pathogenic contribution or mechanism	References
Host immune pathways	TLR2/MyD88/NF-κB, KLK5/cathelicidin, inflammasome-related signaling, ILC2/IL-13 homeostasis.	Can promote LL-37 accumulation, cytokine release, neutrophil recruitment, angiogenesis, and loss of immune homeostasis.	(Chen et al., 2023; Margalit et al., 2016; Reinholz et al., 2012; Ricardo-Gonzalez et al., 2022; Zhang et al., 2021)
Dermal response	Neutrophil proteases and matrix metalloproteinases, particularly MMP-9.	May enhance cathelicidin processing, extracellular-matrix injury, vascular change, and tissue remodeling.	(Jarmuda et al., 2012; Margalit et al., 2016)

Source: Compiled by the author from the studies cited in the References column.

Genomic Reduction and Evolutionary Adaptation

Recent genomic sequencing has strengthened the view that *Demodex folliculorum* is highly adapted to permanent life within human follicles. Its exceptionally compact 51.5-Mb genome contains approximately 9,707 protein-coding genes—the lowest number reported for a panarthropod at the time of publication—and shows losses affecting several DNA-repair and metabolic pathways (Smith et al., 2022). The study also documented extreme anatomical and cellular simplification and, contrary to older assumptions, identified a reduced posterior opening consistent with an anus (Smith et al., 2022). Such genomic reduction is compatible with increasing dependence on the host follicular environment; however, direct metabolic dependence on particular bacterial partners has not yet been demonstrated and remains an important hypothesis for future functional studies (Smith et al., 2022; Suri et al., 2025).

Microbial Diversity Associated with *Demodex*

Culture-independent studies indicate that human *Demodex* mites can harbor a taxonomically diverse microbial community. Using 16S rRNA and internal transcribed spacer sequencing, Han et al. detected 159 bacterial operational taxonomic units spanning 14 phyla and 94 genera, together with a diverse fungal signal, in human mites (Han et al., 2024). Earlier culture-dependent work and subsequent sequencing studies identified additional mite-associated taxa, but the composition varied markedly with sampling, extraction, and analytical methods (Han et al., 2024; Kowalczyk et al., 2022; Murillo et al., 2014). These findings support the existence of a mite-associated microbiota, while the extent to which it is stable, vertically maintained, or distinct from transient follicular contamination remains unresolved.

Heyndrickxia oleronia and Putative Pathogenic Synergy

Heyndrickxia oleronia (formerly *Bacillus oleronius*) is the best-studied bacterium associated with the *Demodex*–rosacea hypothesis. Whole-genome sequencing of strain EISK28 isolated from human facial skin identified a circular chromosome of approximately 5.1 Mb, a GC content of 35.1%, and 5,082 predicted protein-coding genes (I. Kim et al., 2026). Earlier work identified 62- and 83-kDa bacterial proteins that stimulated peripheral-blood mononuclear-cell proliferation in 16 of 22 patients with papulopustular rosacea (73%), compared with 5 of 17 controls (29%) (Jarmuda et al., 2012; Lacey et al., 2007). Subsequent studies also reported serum reactivity to these proteins, supporting immunogenicity but not proving that the organism alone causes rosacea. The mite may protect and transport associated bacteria within the follicle; whether *H. oleronia* supplies metabolites essential for mite survival remains hypothetical (Jarmuda et al., 2012; I. Kim et al., 2026; Murillo et al., 2014).

Sebocyte Modulation and Mechanical Vectoring

Pathogenicity attributed to the holobiont is not limited to a single bacterium. *Demodex* mites can directly modulate Toll-like-receptor signaling and cytokine secretion in cultured sebocytes in a density- and time-dependent manner (Lacey et al., 2018). They may also act as mechanical vectors for cutaneous bacteria. *Staphylococcus epidermidis* has been isolated from papulopustular rosacea lesions and may behave differently in the deeper, warmer follicular environment; nevertheless, direct in vivo evidence that *Demodex* transports this organism or promotes clinically relevant biofilms remains limited (Whitfeld et al., 2011; Zhu et al., 2023).

Host–Mite Interactions and Immune Responses

The transition from asymptomatic *Demodex* colonization to a pathogenic inflammatory trigger is associated with dysregulation of cutaneous innate immunity. Pattern-recognition receptors, antimicrobial peptides, proteases, inflammasome-related signals, and neuroimmune pathways can interact to sustain chronic inflammation. Together, mite overgrowth, mite-associated microbial products, barrier injury, and host susceptibility form an integrated pathogenic framework; several proposed connections remain biologically plausible but require direct mechanistic confirmation in human rosacea.

Toll-Like Receptor 2 Signaling and Pattern Recognition

The interaction of the *Demodex*-associated ecosystem with the host is linked to increased Toll-like receptor 2 expression in keratinocytes and macrophages in rosacea lesions (Chen et al., 2023; Zhang et al., 2021). Potential stimuli include mite-derived structural material, tissue damage, and microbial products; however, not all receptor–ligand relationships have been demonstrated directly in human disease.

Mite-derived material: Chitin and other structural components can function as inflammatory stimuli whose effects depend on particle size and cellular context. They may be sensed through several pattern-recognition pathways, but direct *Demodex*-chitin activation of TLR2 or NLRP3 in human rosacea remains incompletely defined (Reinholz et al., 2012; Suri et al., 2025).

Bacterial antigens: Mite-associated bacterial proteins—most notably the 62- and 83-kDa proteins attributed to *H. oleronia*—stimulate inflammatory-cell responses and may amplify innate signaling. Direct binding of these proteins to TLR2 has not been established; they should therefore be described as candidate microbial stimuli rather than confirmed TLR2 ligands (Jarmuda et al., 2012; Murillo et al., 2014; Sánchez-Pellicer et al., 2024).

TLR2/MyD88 signaling promotes NF-κB nuclear translocation and transcription of multiple inflammatory mediators (Margalit et al., 2016; Zhang et al., 2021). Experimental inhibition of macrophage TLR2 signaling has therefore been proposed as a host-directed strategy, although clinical efficacy depends on the drug, dose, phenotype, and contribution of parallel inflammatory pathways (Zhang et al., 2021).

Aberrant Cathelicidin Processing and Protease-Cascade Dysregulation

A hallmark of rosacea pathogenesis is aberrant processing of the antimicrobial peptide precursor hCAP18. In healthy skin, regulated proteolysis generates LL-37 and related peptides that contribute to host defense. In rosacea, increased TLR2 activity and protease imbalance favor excessive and atypical cathelicidin processing, thereby amplifying inflammation (Reinholz et al., 2012; Tu et al., 2024).

KLK5 overexpression: Activation of TLR2 can increase kallikrein-related peptidase 5, the serine protease that cleaves

hCAP18 into active cathelicidin peptides (Reinholz et al., 2012; Sánchez-Pellicer et al., 2024).

LL-37 overproduction: Increased KLK5 activity promotes accumulation of LL-37 and related pro-inflammatory peptide fragments (Reinholz et al., 2012). LL-37 activates endothelial and immune cells, promotes angiogenesis, and recruits neutrophils and mast cells, thereby helping to establish a self-sustaining cycle of inflammation and tissue injury (Reinholz et al., 2012; Tu et al., 2024).

NLRP3 Inflammasome Activation and Interleukin-1β

NLRP3 inflammasome activation provides a plausible link between innate priming and papulopustular inflammation in rosacea (Chen et al., 2023). Within the *Demodex* holobiont model, this is best regarded as a proposed two-signal mechanism rather than a mite-specific pathway established directly in patients.

Priming: TLR2/MyD88/NF-κB signaling can increase transcription of NLRP3 and pro-IL-1β.

Activation: Follicular injury, reactive oxygen species, ionic stress, and microbial or damage-associated signals may promote inflammasome assembly and caspase-1 activation. Evidence specifically attributing this second signal to *Demodex*-associated bacterial toxins remains limited.

This sequence culminates in maturation and secretion of IL-1β, a mediator relevant to papulopustular inflammation (Chen et al., 2023). IL-1β can amplify local inflammation and support Th17 differentiation, thereby contributing to an imbalanced cutaneous immune response (Margalit et al., 2016).

Neuroinflammation and Sebocyte Modulation

A prominent feature of rosacea is neurovascular hypersensitivity. *Demodex*-associated inflammation may amplify a cutaneous milieu in which TRPV1 and TRPA1 channels are overexpressed or readily activated by established triggers such as heat and chemical irritants (Tu et al., 2024; Wang & Zhou, 2026). Sensory nerves then release neuropeptides, particularly substance P and calcitonin gene-related peptide, causing vasodilation, plasma extravasation, burning, and stinging (Ahn & Huang, 2018; Tu et al., 2024). *Demodex* mites can also modulate sebocyte Toll-like-receptor signaling and cytokine release, providing another route by which follicular events may reinforce neurovascular inflammation (Lacey et al., 2018).

Neutrophil Recruitment and Matrix Metalloproteinases

Together, these pathways promote neutrophil recruitment into and around the pilosebaceous unit. In response to IL-8 and microbial stimuli, neutrophils release reactive oxygen species, proteases, and matrix metalloproteinases, including MMP-9; MMP activity can further enhance KLK5-dependent cathelicidin processing (Jarmuda et al., 2012; Margalit et al., 2016). Proteolytic injury to the extracellular matrix and vascular endothelium may contribute to persistent telangiectasia and, during prolonged inflammation, tissue remodeling associated with phymatous change (Jarmuda et al., 2012; Margalit et al., 2016).

Diagnosis and Therapeutic Strategies Targeting the Holobiont

Effective management requires balancing reduction of excessive *Demodex* burden with control of the host inflammatory pathways and microbial dysbiosis associated with the follicular ecosystem. Accurate diagnosis and phenotype-directed, multi-target therapy may therefore be more informative than treating the mite or inflammation in isolation.

Diagnostic Modalities and Density Thresholds

Demodex is a common commensal; therefore, detection alone does not establish pathogenicity. Quantification, distribution, compatible clinical findings, and response to therapy should be interpreted together when assessing its contribution.

Standardized skin surface biopsy: SSSB is a widely used quantitative method in which cyanoacrylate adhesive samples the superficial horny layer and follicular contents from a defined 1-cm² area (El-Moamly & El-Swify, 2025; Litwin et al., 2017). A density >5 mites/cm² is commonly used as a diagnostic threshold for demodicosis, although performance depends on the sampled site and technique (Forton & Seys, 1993; Zhao et al., 2011).

Two-consecutive SSSB method: Two biopsies obtained consecutively from the same site improve sampling of deeper follicular contents. A criterion of >5 mites/cm² in the first biopsy or >10 mites/cm² in the second yielded 98.7% sensitivity and 95.5% specificity for rosacea or demodicosis in a retrospective clinical population (Forton & De Maertelaer, 2017, 2021).

Direct microscopic examination: Follicular contents are expressed using a comedone extractor and examined microscopically. DME may be more sensitive than a single SSSB in some diffuse inflammatory presentations because it samples deeper portions of the sebaceous unit where *D. brevis* resides (Yun et al., 2017).

Molecular quantification (qPCR): Quantitative PCR detected an approximately 5.7-fold higher *D. folliculorum* DNA burden in rosacea skin than in healthy controls and showed an association with markers of innate immune activation (Casas et al., 2012). qPCR is a valuable research and potential adjunctive diagnostic method, but it does not replace clinical assessment or established microscopic techniques.

Pharmacological Interventions and Their Relationship to the Holobiont

Current therapies engage different components of the proposed holobiont–host network through direct acaricidal activity, antimicrobial effects, or modulation of host inflammatory and neurovascular pathways. Their principal mechanistic relationships are summarized in Table 2.

Table 2. Current therapies and their differential relationships to the proposed Demodex holobiont–host network.

Therapy	**Primary mechanism**	**Effect on mite or microbial component**	**Host-directed anti-inflammatory relevance**	**References**
Topical ivermectin 1%	Activation of glutamate-gated chloride channels in invertebrate nerve and muscle cells.	Potent acaricidal effect; a 2025 multi-omics study found reduced mite density without normalization of bacterial dysbiosis after 30 days.	Clinical improvement is associated with attenuation of inflammatory transcription and cathelicidin-pathway activity.	(Ebbelaar et al., 2018; Olah et al., 2025; Schaller et al., 2017; Siddiqui et al., 2016; Steinhoff et al., 2016)
Doxycycline 40 mg modified-release	Subantimicrobial, predominantly host-directed anti-inflammatory action.	A direct antibacterial effect on *H. oleronia* at this dose has not been established.	Inhibits matrix metalloproteinases, neutrophil inflammation, and protease-dependent cathelicidin activation.	(Korting & Schöllmann, 2009; Margalit et al., 2016; Steinhoff et al., 2016)
Metronidazole	Topical antimicrobial with antioxidant and anti-inflammatory activity; precise rosacea mechanism remains incompletely defined.	May alter anaerobic microbial activity, but a clinically relevant direct acaricidal effect is not established.	Reduces reactive oxygen species and inflammatory activity in clinical use.	(Chen et al., 2023; H. S. Kim, 2020; Zhu et al., 2023)

Therapy	Primary mechanism	Effect on mite or microbial component	Host-directed anti-inflammatory relevance	References
Tea tree oil / terpinen-4-ol	Membrane-disruptive acaricidal activity demonstrated mainly in vitro and in ocular demodicosis.	Can kill *Demodex*; effects on its associated microbiota in facial rosacea are insufficiently characterized.	May have local anti-inflammatory and antimicrobial effects; irritation and toxicity limit use at higher concentrations.	(Lam et al., 2020; Rhee et al., 2023)
Carvedilol	Non-selective β-blockade; experimental inhibition of macrophage TLR2 signaling.	No established direct acaricidal or microbiome-targeted effect.	Reduces flushing and erythema and may modulate TLR2-dependent inflammation.	(Zhang et al., 2021)

Source: Compiled by the author from the studies cited in the References column.

Topical ivermectin 1%: Ivermectin binds glutamate-gated chloride channels in invertebrate nerve and muscle cells, producing paralysis and death of *Demodex* mites (Ebbelaar et al., 2018; Schaller et al., 2017). A network meta-analysis found topical ivermectin effective and generally well tolerated relative to other topical options for inflammatory rosacea (Siddiqui et al., 2016). It also exerts anti-inflammatory effects and has been associated with reduced expression of inflammatory mediators and cathelicidin-pathway activity in papulopustular rosacea (Schaller et al., 2017; Steinhoff et al., 2016). In a 2025 multi-omics study, clinical improvement and reduced mite density were accompanied by normalization of the host transcriptomic profile, whereas bacterial dysbiosis did not normalize after 30 days of treatment (Olah et al., 2025).

Doxycycline 40 mg modified-release: This formulation is designed to provide subantimicrobial exposure; its principal clinical action is therefore host-directed rather than antibacterial. It inhibits matrix metalloproteinase activity, neutrophil-derived inflammatory

mediators, and protease-dependent cathelicidin activation (Korting & Schöllmann, 2009; Steinhoff et al., 2016). A direct therapeutic effect on *H. oleronia* at the 40-mg modified-release dose has not been established.

Carvedilol: This non-selective beta-blocker is used off-label to reduce flushing and erythema. Experimental work indicates that carvedilol can inhibit TLR2 signaling in macrophages, providing a possible link between its vascular effects and host-directed immunomodulation; controlled clinical confirmation of this specific mechanism remains limited (Zhang et al., 2021).

Tea tree oil (terpinen-4-ol): Tea tree oil and its principal component terpinen-4-ol have in vitro acaricidal activity and are used principally in ocular demodicosis (Lam et al., 2020; Rhee et al., 2023). Their direct relevance to facial rosacea and the mite-associated microbiome remains uncertain, and ocular or cutaneous use requires caution because irritation and toxicity can occur at higher concentrations.

Integrative Therapeutic Logic and Combination Therapy

The treatment strategy should account for a clinically relevant dissociation between mite reduction, host inflammatory improvement, and persistence of bacterial dysbiosis. In the multi-omics study by Olah et al. (2025), 30 days of topical ivermectin markedly reduced mite density and normalized host transcriptional abnormalities without normalizing the bacterial microbiome. This observation supports—but does not by itself prove—the rationale for phenotype-directed combination therapy. Topical ivermectin can address mite burden and part of the inflammatory response, while subantimicrobial doxycycline primarily targets host proteases and inflammatory pathways rather than acting as an antibiotic (Korting & Schöllmann, 2009; Schaller et al., 2017; Steinhoff et al., 2016). The goal is durable control of the interacting mite, microbial, and

host-inflammatory components while minimizing unnecessary antimicrobial selection pressure.

Conclusion and Future Perspectives

The transition from viewing *Demodex* as a stand-alone parasite to considering it within a broader holobiont framework offers a useful model for understanding rosacea. In this model, clinical manifestations arise not simply from mite proliferation but from interactions among an evolutionarily reduced mite, associated microorganisms, the follicular microenvironment, and a susceptible host immune system.

Synthesis of Current Findings: Evolutionary Dependency

The highly compact genome of *Demodex folliculorum*—51.5 Mb and approximately 9,707 predicted protein-coding genes—indicates advanced adaptation to permanent life in the human follicle and represents the smallest gene complement reported for a panarthropod at the time of the study (Smith et al., 2022). Loss of DNA-repair and metabolic genes may increase dependence on host-derived resources (Smith et al., 2022; Suri et al., 2025). However, the available genomic evidence does not yet demonstrate obligate metabolic dependence on *H. oleronia* or another bacterial partner; that possibility remains a testable component of the holobiont hypothesis (I. Kim et al., 2026; Murillo et al., 2014).

The proposed immunological consequence of this ecosystem is sustained amplification of the TLR2/KLK5/LL-37 axis in susceptible skin. The 62- and 83-kDa *H. oleronia* proteins are immunogenic and can stimulate inflammatory-cell responses, while mite-associated follicular injury may increase exposure to microbial and host-derived signals (Jarmuda et al., 2012; Margalit et al., 2016). These processes may help explain why acaricidal therapy alone does not resolve every inflammatory phenotype, although delayed-type

hypersensitivity and post-treatment antigen release require further direct study.

Future Perspectives: Toward Precision Dermatology

Although current therapies such as topical ivermectin and subantimicrobial-dose doxycycline have improved outcomes, several research gaps must be addressed before the holobiont model can guide precision treatment:

Molecular diagnostics: Reliance on total mite density alone may incompletely estimate the pathogenic potential of the follicular ecosystem. Future studies should evaluate whether quantitative PCR, shotgun metagenomics, or other sequencing approaches can jointly profile mite burden and associated microbial functions (Casas et al., 2012; Kowalczyk et al., 2022). Detection of *H. oleronia* or *S. epidermidis* should not currently be used by itself to select antibiotics; prospective studies are needed to establish clinically actionable thresholds (Jarmuda et al., 2012; Whitfeld et al., 2011).

Host-directed therapeutics: Experimental evidence that carvedilol can inhibit macrophage TLR2 signaling provides a potential host-directed avenue (Zhang et al., 2021). Further work should assess selective modulation of TLR2-associated signaling, the NLRP3 inflammasome, and IL-1β maturation in refractory inflammatory phenotypes while preserving protective cutaneous immunity (Chen et al., 2023; Margalit et al., 2016).

The gut–skin axis and probiotics: Emerging evidence suggests that intestinal dysbiosis may modify systemic and cutaneous immune tone in rosacea (Sánchez-Pellicer et al., 2024; Zhu et al., 2023). Future trials should identify strain-specific probiotic or postbiotic interventions, define their effects on clinically relevant outcomes, and determine whether they influence *Demodex* burden rather than assuming a causal relationship.

Functional genomics of the holobiont: The functions of many proteins encoded by the reduced *D. folliculorum* genome remain unknown. Integrated mite genomics, metatranscriptomics, metabolomics, and spatial microbiology could clarify which microbial associations are stable and functionally important, reveal any metabolic dependencies, and identify therapeutic vulnerabilities that spare the host and beneficial skin commensals (Han et al., 2024; Smith et al., 2022).

In summary, the *Demodex* holobiont is a useful biological framework that extends conventional concepts of parasitism and commensalism. Recognizing its complexity can support a precision-dermatology approach in which interventions are selected according to mite burden, microbial function, and host inflammatory phenotype, with the ultimate aim of achieving durable remission and restoring quality of life.

References

Ahn, C. S., & Huang, W. W. (2018). Rosacea pathogenesis. *Dermatologic Clinics, 36*(2), 81–86. https://doi.org/10.1016/j.det.2017.11.001

Asees, A., Sadur, A., & Choudhary, S. (2025). The skin microbiome in rosacea: Mechanisms, gut–skin interactions, and therapeutic implications. *Cutis, 116*(1), 20–23. https://doi.org/10.12788/cutis.1240

Baima, B., & Sticherling, M. (2002). Demodicidosis revisited. *Acta Dermato-Venereologica, 82*(1), 3–6. https://doi.org/10.1080/000155502753600795

Baldwin, H. E., Harper, J., Baradaran, S., & Patel, V. (2019). Erythema of rosacea affects health-related quality of life: Results of a survey conducted in collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatology and Therapy, 9*(4), 725–734. https://doi.org/10.1007/s13555-019-00322-5

Casas, C., Paul, C., Lahfa, M., Livideanu, B., Lejeune, O., Alvarez-Georges, S., Saint-Martory, C., Degouy, A., Mengeaud, V., Ginisty, H., Durbise, E., Schmitt, A. M., & Redoulès, D. (2012). Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Experimental Dermatology, 21*(12), 906–910. https://doi.org/10.1111/exd.12030

Chen, C., Wang, P., Zhang, L., Liu, X., Zhang, H., Cao, Y., Wang, X., & Zeng, Q. (2023). Exploring the pathogenesis and mechanism-targeted treatments of rosacea: Previous understanding and updates. *Biomedicines, 11*(8), Article 2153. https://doi.org/10.3390/biomedicines11082153

Ebbelaar, C. C. F., Venema, A. W., & Van Dijk, M. R. (2018). Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: A systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatology and Therapy, 8*(3), 379–387. https://doi.org/10.1007/s13555-018-0249-y

El-Moamly, A., & El-Swify, O. (2025). Raising awareness of *Demodex* mites: A neglected cause of skin disease. *Infection, 53*(4), 1273–1298. https://doi.org/10.1007/s15010-025-02521-z

Forton, F., & Seys, B. (1993). Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: A case-control study using standardized skin-surface biopsy. *British Journal of Dermatology, 128*(6), 650–659. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb00261.x

Forton, F. M., & De Maertelaer, V. (2017). Two consecutive standardized skin surface biopsies: An improved sampling method to evaluate *Demodex* density as a diagnostic tool for rosacea and demodicosis. *Acta Dermato-Venereologica, 97*(2), 242–248. https://doi.org/10.2340/00015555-2528

Forton, F. M. N., & De Maertelaer, V. (2021). Which factors influence *Demodex* proliferation? A retrospective pilot study highlighting a possible role of subtle immune variations and sebaceous gland status. *The Journal of Dermatology, 48*(8), 1210–1220. https://doi.org/10.1111/1346-8138.15910

Gether, L., Overgaard, L. K., Egeberg, A., & Thyssen, J. P. (2018). Incidence and prevalence of rosacea: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology, 179*(2), 282–289. https://doi.org/10.1111/bjd.16481

Han, R., Zhang, D., Wang, L., Tang, F., Cao, J., Wang, J., Zhan, X., & Gu, S. (2024). [Bacterial community diversity in human *Demodex* mites]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi, 36*(2), 174–178. https://doi.org/10.16250/j.32.1374.2023127

Jarmuda, S., O'Reilly, N., Żaba, R., Jakubowicz, O., Szkaradkiewicz, A., & Kavanagh, K. (2012). Potential role of *Demodex* mites and bacteria in the induction of rosacea. *Journal of Medical Microbiology, 61*(11), 1504–1510. https://doi.org/10.1099/jmm.0.048090-0

Jasso Olivares, J. C., Domínguez Cherit, J., Hojyo Tomoka, M. T., & Díaz González, J. M. (2014). Demodecidosis: Una revisión clínica y terapéutica [Demodecidosis: A review of current trends]. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica, 12*(2), 122–127. https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2014/dcm142i.pdf

Kim, H. S. (2020). Microbiota in rosacea. *American Journal of Clinical Dermatology, 21*(Suppl. 1), 25–35. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00546-8

Kim, I., Jung, D.-R., Jung, Y., Ha, J. H., Lee, E. K., Kim, J. M., Kim, J. Y., Cho, Y. S., & Shin, J.-H. (2026). Complete genome sequence of *Heyndrickxia oleronia* EISK28 isolated from human facial skin. *BMC Genomic Data, 27*(1), Article 9. https://doi.org/10.1186/s12863-025-01388-1

Korting, H. C., & Schöllmann, C. (2009). Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacology and Physiology, 22*(6), 287–294. https://doi.org/10.1159/000235550

Kowalczyk, M. J., Derebecka, N., Żaba, R., Wesoły, J., Pawlak, P., Szkaradkiewicz-Karpińska, A., Maher, A., & Kavanagh, K. (2022). Novel *Demodex* detection method involving non-invasive sebum collection and next-generation sequencing. *Postępy Dermatologii i Alergologii, 39*(2), 321–326. https://doi.org/10.5114/ada.2021.106028

Kubiak, K., Sielawa, H., Chen, W., & Dzika, E. (2018). Endosymbiosis and its significance in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 32*(3), 347–354. https://doi.org/10.1111/jdv.14721

Lacey, N., Delaney, S., Kavanagh, K., & Powell, F. C. (2007). Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *British Journal of Dermatology, 157*(3), 474–481. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08028.x

Lacey, N., Kavanagh, K., & Tseng, S. C. G. (2009). Under the lash: *Demodex* mites in human diseases. *The Biochemist, 31*(4), 20–24. https://doi.org/10.1042/BIO03104020

Lacey, N., Russell-Hallinan, A., Zouboulis, C. C., & Powell, F. C. (2018). *Demodex* mites modulate sebocyte immune reaction: Possible role in the pathogenesis of rosacea. *British Journal of Dermatology, 179*(2), 420–430. https://doi.org/10.1111/bjd.16540

Lam, N. S. K., Long, X. X., Li, X., Yang, L., Griffin, R. C., & Doery, J. C. (2020). Comparison of the efficacy of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil with other current pharmacological management in human demodicosis: A systematic review. *Parasitology, 147*(14), 1587–1613. https://doi.org/10.1017/S003118202000150X

Litwin, D., Chen, W., Dzika, E., & Korycińska, J. (2017). Human permanent ectoparasites; recent advances on biology and

clinical significance of *Demodex* mites: Narrative review article. *Iranian Journal of Parasitology, 12*(1), 12–21. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5522688/

Margalit, A., Kowalczyk, M. J., Żaba, R., & Kavanagh, K. (2016). The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *Journal of Dermatological Science, 82*(1), 3–8. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.12.006

Murillo, N., Aubert, J., & Raoult, D. (2014). Microbiota of *Demodex* mites from rosacea patients and controls. *Microbial Pathogenesis, 71–72*, 37–40. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.04.002

Olah, P., Reuvers, N., Radai, Z., Varadi, A., van Lierop, A., Wachtmeister, T., Plante, S., Chaskar, P., Thomas, C., Julia, V., Alenius, H., & Homey, B. (2025). Microbe–host interaction in rosacea and its modulation through topical ivermectin. *Journal of Investigative Dermatology, 145*(10), 2576–2587.e8. https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.03.031

Reinholz, M., Ruzicka, T., & Schauber, J. (2012). Cathelicidin LL-37: An antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Annals of Dermatology, 24*(2), 126–135. https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.126

Rhee, M. K., Yeu, E., Barnett, M., Rapuano, C. J., Dhaliwal, D. K., Nichols, K. K., Karpecki, P., Mah, F. S., Chan, A., Mun, J., & Gaddie, I. B. (2023). *Demodex* blepharitis: A comprehensive review of the disease, current management, and emerging therapies. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice, 49*(8), 311–318. https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000001003

Ricardo-Gonzalez, R. R., Kotas, M. E., O'Leary, C. E., Singh, K., Damsky, W., Liao, C., Arouge, E., Tenvooren, I., Marquez, D. M., Schroeder, A. W., Cohen, J. N., Fassett, M. S., Lee, J., Daniel, S. G., Bittinger, K., Díaz, R. E., Fraser, J. S., Ali, N., Ansel, K. M., . . . Locksley, R. M. (2022). Innate type 2 immunity controls hair follicle commensalism by *Demodex* mites. *Immunity, 55*(10), 1891–1908.e12. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.001

Sánchez-Pellicer, P., Eguren-Michelena, C., García-Gavín, J., Llamas-Velasco, M., Navarro-Moratalla, L., Núñez-Delegido, E., Agüera-Santos, J., & Navarro-López, V. (2024). Rosacea, microbiome and probiotics: The gut–skin axis. *Frontiers in Microbiology, 14*, Article 1323644. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1323644

Schaller, M., Gonser, L., Belge, K., Braunsdorf, C., Nordin, R., Scheu, A., & Borelli, C. (2017). Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 31*(11), 1907–1911. https://doi.org/10.1111/jdv.14437

Siddiqui, K., Stein Gold, L., & Gill, J. (2016). The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: A network meta-analysis. *SpringerPlus, 5*(1), Article 1151. https://doi.org/10.1186/s40064-016-2819-8

Smith, G., Manzano-Marín, A., Reyes-Prieto, M., Antunes, C. S. R., Ashworth, V., Goselle, O. N., Jan, A. A. A., Moya, A., Latorre, A., Perotti, M. A., & Braig, H. R. (2022). Human follicular mites: Ectoparasites becoming symbionts. *Molecular Biology and Evolution, 39*(6), Article msac125. https://doi.org/10.1093/molbev/msac125

Steinhoff, M., Vocanson, M., Voegel, J. J., Hacini-Rachinel, F., & Schäfer, G. (2016). Topical ivermectin 10 mg/g and oral doxycycline 40 mg modified-release: Current evidence on the complementary use of anti-inflammatory rosacea treatments. *Advances in Therapy, 33*(9), 1481–1501. https://doi.org/10.1007/s12325-016-0380-z

Suri, H., Suri, H., Nagda, N., Misra, T., & Vuppu, S. (2025). Current perspectives on the human skin microbiome: Functional insights and strategies for therapeutic modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 193*, Article 118655. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118655

Thoemmes, M. S., Fergus, D. J., Urban, J., Trautwein, M., & Dunn, R. R. (2014). Ubiquity and diversity of human-associated *Demodex* mites. *PLOS ONE, 9*(8), Article e106265. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106265

Tu, K.-Y., Jung, C.-J., Shih, Y.-H., & Chang, A. L. S. (2024). Therapeutic strategies focusing on immune dysregulation and neuroinflammation in rosacea. *Frontiers in Immunology, 15*, Article 1403798. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1403798

Wang, H., & Zhou, C. (2026). Advances in the pathogenesis of rosacea. *Frontiers in Immunology, 16*, Article 1705588. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1705588

Whitfeld, M., Gunasingam, N., Leow, L. J., Shirato, K., & Preda, V. (2011). *Staphylococcus epidermidis*: A possible role in the pustules of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology, 64*(1), 49–52. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.12.036

Yun, C. H., Yun, J. H., Baek, J. O., Roh, J. Y., & Lee, J. R. (2017). *Demodex* mite density determinations by standardized skin

surface biopsy and direct microscopic examination and their relations with clinical types and distribution patterns. *Annals of Dermatology, 29*(2), 137–142. https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.2.137

Zeytun, E., & Yazıcı, M. (2024). Human *Demodex* mites (Acari: Demodicidae) as a possible etiological factor in rosacea: A cross-sectional study from Turkey. *Systematic and Applied Acarology, 29*(4), 527–538. https://doi.org/10.11158/saa.29.4.6

Zhang, J., Jiang, P., Sheng, L., Liu, Y., Liu, Y., Li, M., Tao, M., Hu, L., Wang, X., Yang, Y., Xu, Y., & Liu, W. (2021). A novel mechanism of carvedilol efficacy for rosacea treatment: Toll-like receptor 2 inhibition in macrophages. *Frontiers in Immunology, 12*, Article 609615. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609615

Zhao, Y.-e., Peng, Y., Wang, X.-l., Wu, L.-p., Wang, M., Yan, H.-l., & Xiao, S.-x. (2011). Facial dermatosis associated with *Demodex*: A case-control study. *Journal of Zhejiang University Science B, 12*(12), 1008–1015. https://doi.org/10.1631/jzus.B1100179

Zhu, W., Hamblin, M. R., & Wen, X. (2023). Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Frontiers in Microbiology, 14*, Article 1108661. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1108661

BÖLÜM 3

ÜROLOJİK ENFEKSİYONLARDA BİYOFİLM OLUŞUMU VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: MİKROBİYOLOJİK MEKANİZMALAR VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR

GÜLSÜM KAYA[1]
MUSA KARABULUT[2]

Giriş

Toplumda ve hastanelerde en sık görülen enfeksiyonlardan biri olan üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), son zamanlarda artan antimikrobiyal direnç nedeniyle tedavisi giderek güçleşen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Flores-Mireles et al., 2015). Üriner sistemdeki anatomik ya da fonksiyonel bozukluklar, obstrüksiyon, taş varlığı, kateterizasyon ve ürolojik girişimler enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran başlıca etkenlerdir (EAU, 2026). Mikroorganizmaların biyofilm oluşturma yeteneği, özellikle

[1]Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yalova /Türkiye. Orcid: 0000-0003-2517-5512, e-posta: gulsumkaya@yalova.edu.tr
[1] Dr. Öğretim Üyesi, Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Yalova /Türkiye. Orcid: 0000-0001-5160-9367, e-posta: musa.karabulut@yalova.edu.tr

tekrarlayan enfeksiyonlarda ve kateter gibi yabancı cisimlerle ilişkili enfeksiyonlarda, enfeksiyonun kalıcı hâle gelmesinde ve tedaviye yanıtın azalmasında önemli rol oynar (Ciofu et al., 2022; Tegegne et al., 2025).

Biyofilmler, canlı ya da cansız yüzeylere tutunan mikroorganizmaların kendi ürettikleri ekstraselüler polimerik matriks içinde organize olmasıyla oluşan kompleks mikrobiyal topluluklardır. Bu yapı, mikroorganizmaları konağın bağışıklık yanıtından korur, değişen çevre koşullarına uyum sağlamalarını kolaylaştırır ve antimikrobiyal ajanlara karşı tolerans geliştirmelerine olanak tanır (Ciofu et al., 2022). Üriner kateterler, üreteral stentler ve diğer ürolojik implantlar biyofilm oluşumuna elverişli yüzeyler sunarak mikroorganizmaların uzun süreli kolonizasyonunu kolaylaştırır (Werneburg et al., 2025).

Ürolojik enfeksiyonların başarılı yönetimi için etken mikroorganizmanın tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi tek başına yeterli değildir; biyofilm varlığı, enfeksiyon odağı ve kaynak kontrolü gereksinimi de değerlendirilmelidir (Ciofu et al., 2022; EAU, 2026; IDSA, 2025).

1.Ürolojik Enfeksiyonlarda Biyofilm Oluşturan Mikroorganizmalar

ÜSE'de en sık izole edilen etken üropatojenik *Escherichia coli* (UPEC) olmakla birlikte, özellikle komplike enfeksiyonlarda *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer fırsatçı patojenler de önemli yer tutar (Flores-Mireles et al., 2015). Kateterle ilişkili enfeksiyonlar (KİE)'da etken çeşitliliği artmakta ve birden fazla mikroorganizmanın bir arada bulunduğu polimikrobiyal biyofilmler sık görülebilmektedir (Tegegne et al., 2025).

UPEC, tip 1 fimbria ve diğer adezinler aracılığıyla üroepitel hücrelerine tutunur. Bazı suşlar ise hücre içinde bakteriyel topluluklar oluşturarak enfeksiyonun devam etmesine ve tekrarlamasına yol açar (Flores-Mireles et al., 2015). *P. aeruginosa*, ürettiği ekstraselüler matriks ve gelişmiş hücreler arası iletişim sistemleri sayesinde, özellikle KİE'da güçlü biyofilmler oluşturur ve kalıcı kolonizasyona yol açar (Ciofu et al., 2022; Tegegne et al., 2025). *P. mirabilis* ise ürettiği üreaz enzimiyle idrar pH'sını yükseltir. Bu ortamda çöken struvit ve karbonat apatit kristalleri kateter yüzeyinde kristalin biyofilm oluşturur ve zamanla kateter tıkanıklığına neden olur (Tegegne et al., 2025).

Ürolojik cihazlarda biyofilm oluşturan mikroorganizmaların dağılımı; cihazın türü, ne kadar süre kullanıldığı ve hastanın özelliklerine göre farklılık gösterebilmektedir. Werneburg ve arkadaşları, 115 ürolojik cihazı inceledikleri çalışmada üreteral stentler, penil protezler ve yapay üriner sfinkterler üzerindeki mikrobiyal toplulukların birbirinden belirgin şekilde ayrıştığını ve saptanan mikrobiyal toplulukların birbirinden farklı özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, ürolojik cihazlarla ilişkili enfeksiyonlarda mikrobiyolojik sonuçların cihazın özellikleri ve hastanın klinik durumuyla birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir (Werneburg et al., 2025).

2. Biyofilm Oluşumunun Mikrobiyolojik Mekanizmaları

Biyofilm oluşumu şu aşamalarda gerçekleşir: mikroorganizmaların yüzeye geri dönüşümlü olarak tutunması, geri dönüşümsüz adezyon, mikrokoloni oluşumu, olgunlaşma ve hücrelerin biyofilmden ayrılarak yeni yüzeylere yayılması (Ciofu et al., 2022). Başlangıç aşamasında mikroorganizmaların kateter ya da üroepitel yüzeyine tutunmasında fimbrialar, adezinler ve diğer yüzey proteinleri rol oynamaktadır (Flores-Mireles et al., 2015; Tegegne et al., 2025).

Adezyonun ardından bakteriler çoğalarak mikrokoloniler oluşturur ve polisakkarit, protein, lipit ve ekstraselüler DNA'dan oluşan bir matriks gelişir. Bu matriks biyofilme yapısal bütünlük kazandırır, mikroorganizmaları çevresel streslere karşı korur ve bazı antimikrobiyal ajanların biyofilm içine penetrasyonunu sınırlar (Ciofu et al., 2022).

Biyofilm içindeki mikroorganizmaların oksijen ve besinlere erişimi eşit değildir; bu nedenle metabolik aktiviteleri de bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Bu heterojen yapı, özellikle düşük metabolik aktivite gösteren bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı daha az duyarlı hale gelmesine katkıda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra quorum sensing olarak adlandırılan hücreler arası iletişim mekanizmaları, bazı bakteri türlerinde biyofilm gelişimi, virülans faktörlerinin üretimi ve topluluk davranışlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Ciofu et al., 2022).

Olgun biyofilmden ayrılan mikroorganizmalar çevre dokulara ya da yeni cihaz yüzeylerine yayılır ve uygun koşullarda yeniden kolonize olarak döngüyü başlatır (Tegegne et al., 2025). Bu durum, özellikle uzun süreli kateterizasyon uygulanan hastalarda biyofilmle ilişkili enfeksiyonların kalıcı olmasında önemli bir rol oynar (Trautner ve Darouiche, 2004).

3. Biyofilm Oluşumu ve Antimikrobiyal Direnç Arasındaki İlişki

Biyofilmle ilişkili enfeksiyonların tedavisini güçleştiren temel nedenlerden biri, biyofilm içindeki mikroorganizmaların planktonik bakterilere göre antimikrobiyal ajanlara çok daha yüksek tolerans göstermesidir. Ancak biyofilm aracılı tolerans ile genetik temelli antimikrobiyal direnç, farklı mekanizmalarla ortaya çıkan ayrı süreçlerdir (Ciofu et al., 2022).

Antimikrobiyal direnç, genellikle hedef bölge değişiklikleri, antibiyotiği parçalayan enzimlerin üretimi, aktif dışa atım pompaları

veya geçirgenlik değişiklikleri gibi kalıtsal mekanizmalarla ilişkiliyken, tolerans mikroorganizmaların antimikrobiyal etkiye rağmen belirli bir süre canlılığını sürdürebilmesini ifade etmektedir. Biyofilm içerisinde antimikrobiyal etkinliğin azalması, matriksin bazı ilaçların dağılımını sınırlaması, bakterilerin metabolik durumlarının değişmesi ve persister hücrelerin varlığı gibi birden fazla mekanizmayla açıklanmaktadır (Ciofu et al., 2022).

Biyofilmde mikroorganizmaların birbirine yakın yerleşimi ve genetik materyalin bulunması horizontal gen transferini kolaylaştırır; bu da antimikrobiyal direnç genlerinin topluluk içinde yayılmasına katkıda bulunabilmektedir (Ciofu et al., 2022). ESBL üreten ve karbapeneme dirençli Enterobacterales ile tedavisi güç direnç fenotipindeki *P. aeruginosa* suşları, ÜSE'nin antimikrobiyal tedavisini giderek zorlaştırmaktadır (Tamma et al., 2026).

Rutin antibiyotik duyarlılık testleri planktonik bakterilerin MİK değerlerine dayandığı için biyofilm içindeki toleransı her zaman tam olarak yansıtmayabilmektedir. Bununla birlikte, biyofilm temelli duyarlılık testlerinin klinik sonuçları öngörmedeki değeri yeterince standardize edilmediğinden, bu yöntemler henüz rutin antibiyogramın yerini almamaktadır (Ciofu et al., 2022).

4. Ürolojik Cihazlarla İlişkili Biyofilm Enfeksiyonları

Üriner kateterler, üreteral stentler, nefrostomi kateterleri ve ürolojik protezler mikroorganizmaların tutunup biyofilm oluşturabileceği yüzeyler sunar ve bu yolla enfeksiyon gelişimini kolaylaştırabilmektedir (Werneburg et al., 2025; Tegegne et al., 2025). Kateterle ilişkili ÜSE'de değiştirilebilir risk faktörlerinin en önemlisi kateterizasyon süresidir; kateter yerinde kaldıkça bakteriüri gelişme olasılığı da giderek artmaktadır (EAU, 2026).

Kateter yüzeyindeki biyofilm, mikroorganizmaların antibiyotik tedavisine rağmen canlı kalmasına ve bakteriürinin

tekrarlamasına yol açar (Trautner ve Darouiche, 2004). Bununla birlikte, kateter üzerinde biyofilm ya da idrar kültüründe üreme saptanması, her zaman semptomatik bir enfeksiyon olduğu anlamına gelmemektedir (EAU, 2026).

Üreteral stentlerde biyofilm oluşumu yalnızca mikrobiyal kolonizasyonla sınırlı kalmaz; mineral birikimi ve enkrustasyon gibi komplikasyonlara da zemin hazırlar (Werneburg et al., 2025; Tegegne et al., 2025). Özellikle üreaz üreten bakteriler tarafından oluşturulan kristalin biyofilmler, stent ya da kateter lümenini daraltarak veya tıkayarak üriner drenajı bozabilmektedir (Tegegne et al., 2025).

Biyofilm kompozisyonunun cihaz tipine göre değişmesi, enfeksiyon patogenezinde mikroorganizmanın özellikleri kadar implant yüzeyinin ve cihazın bulunduğu anatomik ortamın da belirleyici olduğunu düşündürmektedir (Werneburg et al., 2025). Bu nedenle cihazla ilişkili enfeksiyonların yönetimi yalnızca antimikrobiyal tedaviyle sınırlı tutulmamalı, cihazın çıkarılması ya da değiştirilmesi gibi kaynak kontrolü seçenekleri de göz önünde bulundurulmalıdır (EAU, 2026).

5. Biyofilm İlişkili Enfeksiyonlarda Mikrobiyolojik Tanı

İdrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testleri, ürolojik enfeksiyonların mikrobiyolojik tanısında hâlâ temel yöntemlerdir (EAU, 2026). Komplike ÜSE'de etkenin ve duyarlılık profilinin belirlenmesi, ampirik tedavinin uygun şekilde düzenlenmesine ve hedefe yönelik tedaviye geçilmesine olanak sağlamaktadır (IDSA, 2025).

Kateterize hastalarda bakteriüri ve piyüri sık görülebildiğinden, bu bulguların tek başına semptomatik enfeksiyon tanısı koydurmadığı dikkate alınmalıdır. Enfeksiyon bulgusu olmayan kateterize hastalarda rutin idrar kültürü alınması ve

asemptomatik bakteriürinin tedavisi genellikle önerilmemektedir. Bununla birlikte, üriner sistem mukozasında travma oluşturması beklenen bazı endoürolojik girişimler öncesinde asemptomatik bakteriürinin araştırılması ve tedavi edilmesi önerilmektedir (EAU, 2026).

Biyofilm oluşumunun laboratuvar ortamında değerlendirilmesinde, kristal viyole boyamasına dayalı mikroplak yöntemi, tüp yöntemi ve Kongo kırmızısı agar yöntemi gibi fenotipik yöntemler kullanılmaktadır (Khaddam ve Durgham, 2025). Moleküler yöntemler ve yeni nesil dizileme teknolojileri, ürolojik cihazlardaki mikrobiyal toplulukların çok daha ayrıntılı incelenmesini mümkün kılmıştır. Ancak bu yöntemlerle saptanan bir mikroorganizmanın gerçek klinik enfeksiyon etkeni olup olmadığının belirlenmesi için hastanın semptomları, örneğin nasıl alındığı ve diğer mikrobiyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (Werneburg et al., 2025; EAU, 2026).

6. Güncel Tedavi ve Korunma Yaklaşımları

Biyofilm ilişkili ürolojik enfeksiyonların tedavisinde temel yaklaşım, enfeksiyonun klinik şiddetinin değerlendirilmesi, uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması ve gerekli durumlarda enfeksiyon odağının kontrol altına alınmasıdır (EAU, 2026; IDSA, 2025). Antimikrobiyal ajan seçilirken enfeksiyonun lokalizasyon yeri, etken mikroorganizmanın duyarlılık profili, hastanın önceki kültür sonuçları, böbrek fonksiyonları ve genel klinik durumu birlikte göz önünde bulundurulmalıdır (IDSA, 2025; Tamma et al., 2026).

ESBL üreten *Enterobacterales* kaynaklı komplike ÜSE'de trimetoprim-sülfametoksazol veya florokinolonlar, duyarlılık gösterilmiş olması koşuluyla uygun tedavi seçenekleri arasında yer alırken, direnç veya intolerans durumlarında karbapenemler ve diğer uygun ajanlar değerlendirilebilmektedir. Karbapenem dirençli

Enterobacterales ve tedavisi güç direnç fenotipine sahip *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ise yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ve diğer rezerv antimikrobiyaller, etkenin direnç mekanizması ve duyarlılık sonuçlarına göre seçilmelidir (Tamma et al., 2026).

Kateterle ilişkili semptomatik ÜSE'de kateterin mümkünse çıkarılması ya da değiştirilmesi, biyofilm içeren yüzeyin ortadan kaldırılmasına katkı sağlayan önemli bir kaynak kontrolü uygulamasıdır. Benzer şekilde, üriner obstrüksiyona eşlik eden sistemik enfeksiyonlarda antimikrobiyal tedavi kadar üriner drenajın sağlanması klinik teadvinin temel bileşenlerinden biridir (EAU, 2026).

Antimikrobiyal tedavi süresinin gereksiz yere uzatılması direnç seçilimini ve ilaç ilişkili advers etkileri artırabileceğinden, tedavi süresi klinik yanıt ve enfeksiyonun özelliklerine göre belirlenmelidir. Güncel IDSA kılavuzunda, etkili tedavi altında klinik düzelme gösteren uygun komplike ÜSE'li hastalarında daha kısa tedavi süreleri desteklenmekle birlikte, prostatit şüphesi, kontrol edilemeyen enfeksiyon odağı veya diğer özel klinik durumlarda bireyselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir (IDSA, 2025).

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde gereksiz kateter kullanımından kaçınılması, kateterizasyon süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması ve uygun aseptik uygulamaların sürdürülmesi temel stratejilerdir (EAU, 2026). Antimikrobiyal kaplamalar, biyofilm oluşumunu engelleyen yeni yüzey materyalleri, bakteriyofajlar ve quorum sensing mekanizmalarını hedefleyen yaklaşımlar araştırılmakta olmakla birlikte, bu yöntemlerin önemli bir bölümü için rutin klinik kullanımda yeterli etkinlik ve güvenlilik kanıtı henüz bulunmamaktadır (Tegegne et al., 2025).

7. Sonuç

Biyofilm oluşumu, ÜSE patogenezinde, mikrobiyal persistansında ve antimikrobiyal tedaviye yanıtın azalmasında önemli rol oynayan bir süreçtir. Özellikle üriner kateterler ve üreteral stentler gibi cihazlarda gelişen biyofilmler, mikroorganizmaların uzun süreli kolonizasyonuna ve uygun klinik koşullarda enfeksiyon gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Biyofilm ilişkili antimikrobiyal toleransın klasik antimikrobiyal dirençten farklı mekanizmalara dayanması, bu enfeksiyonların mikrobiyolojik ve klinik açıdan bütüncül değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Güncel yaklaşımda doğru mikrobiyolojik tanı, akılcı antimikrobiyal kullanımı, uygun kaynak kontrolü ve gereksiz ürolojik cihaz kullanımının önlenmesi, başarılı enfeksiyon yönetiminin temel bileşenlerini oluşturmaktadır.

Kaynakça

Ciofu O, Moser C, Jensen PØ, Høiby N. Tolerance and resistance of microbial biofilms. Nat Rev Microbiol. 2022 Oct;20(10):621-635. doi: 10.1038/s41579-022-00682-4.

European Association of Urology (EAU) 2026. EAU Guidelines on Urological Infections. Erişim Linki: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2026_2026-05-18-101552_yupb.pdf Erişim Tarihi: 25.10.2026

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015 May;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.

Infectious Diseases Society of America (IDSA). IDSA 2025 Guideline Update on Complicated Urinary Tract Infections. 2025.

Erişim linki: https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-urinary-tract-infections/ Erişim Tarihi: 25.10.26

Khaddam W, Durgham B. Comparative analysis of biofilm detection methods and antibiotic resistance in catheter-associated uropathogens: a cross-sectional study from Syria. BMC Microbiol. 2025 Nov 17;25(1):760. doi: 10.1186/s12866-025-04506-2.

Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, Justo JA, Satlin MJ, Mathers AJ. Infectious Diseases Society of America 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2026 Aug 8:ciag481. doi: 10.1093/cid/ciag481.

Tegegne DT, Abbott IJ, Poźniak B. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Understanding the Interplay Between Bacterial Biofilm and Antimicrobial Resistance. Int J Mol Sci. 2025 Sep 20;26(18):9193. doi: 10.3390/ijms26189193.

Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. Am J Infect Control. 2004 May;32(3):177-83. doi: 10.1016/j.ajic.2003.08.005.

Werneburg GT, Hettel D, Goldman HB, Vasavada SP, Miller AW. Indwelling Urological Device Biofilm Composition and Characteristics in the Presence and Absence of Infection. Urology. 2025 Feb;196:82-89. doi: 10.1016/j.urology.2024.10.021.

BÖLÜM 4

İNVAZİV ASPERGİLLOZ TANISINDA GALAKTOMANNAN VE DİĞER MİKOLOJİK YÖNTEMLER

DEMET TİMUR[1]

Giriş

İnvaziv aspergilloz, özellikle hematolojik malignitesi bulunan, hematopoietik kök hücre nakli yapılan, uzamış nötropenisi olan veya yoğun immünosüpresyon uygulanan hastalarda önemli mortalite nedenlerinden biridir. Tanısında klinik ve radyolojik bulgular ile konak faktörlerinin, doğrudan mikroskopi, kültür, biyobelirteçler ve moleküler yöntemlerden elde edilen mikolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önemlidir (Cortés et al., 2025; Donnelly et al., 2020).

Galaktomannan (GM), *Aspergillus* hücre duvarında bulunan ve aktif fungal büyüme sırasında dolaşıma veya enfeksiyon odağındaki sıvılara salınabilen galaktofuranoz içeren bir polisakkarittir (Mercier et al., 2021). Serum ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında GM saptanması, invaziv aspergilloz şüphesi bulunan hastalarda tanısal değerlendirmede kullanılan mikolojik

[1] Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ORCID: 0000-0002-2475-5956

yöntemlerden biridir (Cortés et al., 2025). Bununla birlikte GM testinin tanısal performansı; hasta popülasyonu, nötropeni durumu, eş zamanlı küf etkili antifungal kullanımı, örnek türü ve kullanılan optik dansite indeksi (optical density index, ODI) eşik değerine göre değişebilir (Bukkems et al., 2023; Mercier et al., 2021). Bu nedenle GM sonuçları, kullanılan ODI eşik değeri, örnek türü ve hasta popülasyonunun özellikleri dikkate alınarak yorumlanmalıdır (Mercier et al., 2021).

Bu bölümün amacı, galaktomannanın invaziv aspergilloz tanısındaki yerini; serum ve BAL örneklerindeki tanısal performansı, eşik değerlerin yorumu, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçların nedenleri, tekrar testi, preanalitik ve analitik süreçleri ve raporlama yaklaşımını değerlendirmek ve GM'nin kültür, mikroskopi, *Aspergillus* polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) ve diğer tanısal yöntemlerle birlikte kullanımını ele almaktır.

İNVAZİV ASPERGİLLOZDA TANISAL YAKLAŞIM

Konak Faktörleri, Görüntüleme ve Mikolojik Kanıt

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü/Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC/MSGERC) tarafından yayımlanan tanımlara göre invaziv fungal hastalıklar, kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable) ve olası (possible) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamada kanıtlanmış (proven) invaziv fungal hastalık, uygun doku örneklerinin histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskobik incelemesinde doku hasarıyla birlikte fungal yapıların gösterilmesi, normalde steril ve klinik veya radyolojik olarak anormal bölgelerden steril yöntemle alınan örneklerin kültüründe mantarın üretilmesi ya da formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü dokuda fungal yapıların görülmesiyle

birlikte fungal deoksiribonükleik asidin (deoxyribonucleic acid, DNA) PCR ile çoğaltılması ve DNA dizilemesiyle tanımlanması gibi ölçütlere dayanır. Yüksek olasılıklı (probable) olgular için uygun konak faktörü, klinik-radyolojik bulgular ve mikolojik kanıt birlikte bulunmalıdır. Konak faktörü ve klinik-radyolojik bulguları karşılayan ancak gerekli mikolojik ölçütleri karşılamayan olgular ise olası (possible) olarak sınıflandırılır (Donnelly et al., 2020).

Klinik pratikte bilgisayarlı tomografi, gerektiğinde bronkoskopi ve mikolojik testler birlikte değerlendirilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA), hematolojik malignite ve hematopoietik kök hücre nakli gibi seçilmiş yüksek riskli gruplarda serum ve BAL GM'yi invaziv aspergilloz için güvenilir bir belirteç olarak önermektedir (Patterson et al., 2016).

Şüpheli invaziv pulmoner aspergillozda BAL örneğinin rutin kültür ve sitolojinin yanı sıra GM gibi kültür dışı yöntemlerle incelenmesi tanısal yaklaşımı destekler (Patterson et al., 2016). Toraks bilgisayarlı tomografisi ile görüntüleme yapılması ve uygun klinik örneklerin, özellikle BAL örneğinin, mikroskopi ve kültür açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Histopatoloji ve kültür tanıdaki temel yerini korurken, serum ve BAL galaktomannanı ile *Aspergillus* PCR gibi kültür dışı yöntemlerin diğer klinik, radyolojik ve mikolojik bulgularla birlikte kullanılması tanısal değerlendirmeye katkı sağlamaktadır (Douglas et al., 2021). Güncellenmiş EORTC/MSGERC tanımlarında *Aspergillus* PCR, belirli örnekleme ve pozitiflik koşulları sağlandığında yüksek olasılıklı (probable) invaziv aspergilloz sınıflaması için mikolojik ölçütlerden biri olarak kabul edilmektedir (Donnelly et al., 2020).

GALAKTOMANNANIN BİYOLOJİK VE ANALİTİK TEMELİ

Galaktomannanın Yapısı ve Salınımı

Galaktomannan, mannoz omurgasına bağlı galaktofuran yan zincirlerinden oluşan ve *Aspergillus* hücre duvarının önemli bileşenlerinden biri olan bir polisakkarittir. Fungal büyüme sırasında salınması, invaziv aspergilloz tanısında biyobelirteç olarak kullanılmasını mümkün kılar (Mercier et al., 2021). Platelia *Aspergillus* Ag enzim immünoassayı (enzyme immunoassay, EIA), sıçan kaynaklı EB-A2 monoklonal antikoru aracılığıyla galaktofuran içeren epitopları saptar. Test sonucu, örnek optik yoğunluğunun iki eşik (cut-off) kontrol kuyucuğunun ortalama optik yoğunluğuna oranlandığı ODI biçiminde raporlanır (Bio-Rad Laboratories, 2013).

Galaktomannan testi *Aspergillus* türlerine tamamen özgül değildir. *Fusarium* spp., *Histoplasma capsulatum* ve diğer bazı mantarlarla çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle diğer fungal enfeksiyonların ayırıcı tanıda yer aldığı hastalarda GM pozitifliği, tek başına *Aspergillus* enfeksiyonunu kesinleştirmek için yeterli değildir; etkenin tür düzeyinde tanımlanması ve gerektiğinde antifungal direnç gibi özelliklerinin belirlenmesi için ek testler kullanılmalıdır (Mercier et al., 2021).

SERUM GALAKTOMANNAN

Hasta Grubuna Göre Tanısal Performans

Serum GM'nin tanısal performansı hasta grubuna göre belirgin değişkenlik gösterir. Duyarlılık özellikle nötropenik hastalarda daha yüksekken, nötropenik olmayan hasta gruplarında daha düşük olabilir. Mercier et al.'nin EORTC/MSGERC eşik değerlerini gerekçelendiren değerlendirmesinde, serum/plazma GM için farklı meta-analizlerde duyarlılık %48–92, özgüllük ise %85–95

aralığında bildirilmiş; performansın kullanılan eşik değer ve hasta popülasyonundan etkilendiği vurgulanmıştır (Mercier et al., 2021).

Huang et al. (2024) tarafından yapılan meta-analizde, kanıtlanmış (proven) veya yüksek olasılıklı (probable) invaziv aspergilloz için serum GM'nin duyarlılığı %53, özgüllüğü %94 olarak bulunmuştur. Bu bulgular serum GM'nin yüksek özgüllüğüne karşın duyarlılığının sınırlı olduğunu ve sonuçların diğer tanısal bulgularla birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Galaktomannan Testinde Eşik Değer Farklılıkları

GM değerlendirmesinde klinik kullanım ile araştırma tanımlarındaki eşiklerin birbirinden ayrılması gerekir. Platelia *Aspergillus* Ag üretici talimatında serum için ODI ≥0,50 pozitif kabul edilmekte ve pozitif örneğin aynı numunenin yeni bir alikotundan tekrar edilmesi önerilmektedir (Bio-Rad Laboratories, 2013). EORTC/MSGERC araştırma tanımlarında, tanısal özgüllüğü artırırken araştırmalara dahil edilebilecek hasta sayısını aşırı sınırlamamak amacıyla serum veya plazma için ODI ≥1,0 eşiği benimsenmiştir (Mercier et al., 2021).

Hematolojik hastalarda yapılan meta-analizlerde serum GM için farklı eşik değerleri öne çıkmıştır. Bukkems et al. (2023), ODI 0,5 için duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %84 olarak bildirmiş; mevcut veriler doğrultusunda klinik uygulama için serumda ODI 0,5 ve BAL'da ODI 1,0 eşiklerini en uygun değerler olarak değerlendirmiştir. Dikmeer et al. (2025) ise ODI 0,5'te duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %78, ODI 1,0'da duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %96 olarak bildirmiş ve en uygun serum eşiğini ODI 1,0 olarak değerlendirmiştir. Bu sonuçlar, GM testinin tanısal performansının kullanılan ODI eşik değerlerine ve incelenen hasta popülasyonuna göre değişebileceğini göstermektedir (Bukkems et al., 2023; Dikmeer et al., 2025; Mercier et al., 2021).

Serum Galaktomannanın Seri Taramada Kullanımı

Küf etkili profilaksi almayan yüksek riskli hastalarda serum GM seri taramada kullanılabilir. IDSA kılavuzunda, özellikle nötropenik hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirmeyle birlikte serum GM'nin haftada iki kez taranmasına dayalı bir tanısal yaklaşımdan söz edilmektedir. Buna karşılık küf etkili antifungal profilaksi veya tedavi alan hastalarda rutin serum GM taraması önerilmemektedir (Patterson et al., 2016).

BRONKOALVEOLER LAVAJ GALAKTOMANNANI

BAL GM, serum GM'ye göre daha yüksek duyarlılık gösterebilir. Mercier et al.'nin (2021) değerlendirmesinde, farklı meta-analizlerde BAL GM duyarlılığının yaklaşık %61–92, özgüllüğünün ise %89–98 arasında değiştiği belirtilmiştir. ODI 0,5 eşiğinde duyarlılık yaklaşık %82–87, özgüllük %89–92 iken; ODI 1,0'da duyarlılık %75–86 arasında değişmekte, özgüllük ise %94–95'e yükselmektedir. Bu nedenle EORTC/MSGERC araştırma tanımlarında, duyarlılıkta sınırlı bir azalmayla daha yüksek özgüllük sağlamak amacıyla BAL için ODI ≥1,0 eşiği benimsenmiştir (Mercier et al., 2021). Üretici talimatında ise BAL ODI 0,5–1,0 aralığındaki sonuçların >1,0 sonuçlara göre daha düşük öngörü değeri taşıdığı ve diğer klinik, radyolojik veya laboratuvar bulgularıyla desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (Bio-Rad Laboratories, 2013).

Hematolojik hastalarda invaziv pulmoner aspergilloz tanısına yönelik bir çalışmada BAL GM-EIA duyarlılığı %68,1, kan GM-EIA duyarlılığı ise %43,7 olarak bulunmuştur. Yedi gün veya daha uzun süre antifungal tedavi alan hastalarda kan temelli testlerin duyarlılığı daha düşük bulunurken, BAL örneklerinden elde edilen sonuçlarda anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Bu bulgular, BAL örneklerinin özellikle antifungal maruziyet varlığında tanısal değerini koruyabileceğini göstermektedir (Xu et al., 2025).

GM'nin tanısal kullanımı klasik hematolojik risk gruplarının ötesinde yoğun bakım hastalarında da önem taşımaktadır. COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergillozda (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA) hastalar klasik EORTC/MSGERC konak faktörlerini taşımayabilir ve serum GM sıklıkla negatif kalabilir. Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (European Confederation of Medical Mycology, ECMM) ve Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği (International Society for Human and Animal Mycology, ISHAM) tarafından yayımlanan CAPA uzlaşı kriterlerinde BAL GM indeksi ≥1,0, yüksek olasılıklı (probable) CAPA için mikolojik kanıt seçeneklerinden biridir. Negatif serum GM sonucu CAPA tanısını dışlamak için yeterli değildir. Bu nedenle CAPA şüphesinde alt solunum yolu örneklerinin alınması ve mikolojik açıdan kapsamlı olarak değerlendirilmesi önemlidir (Koehler et al., 2021).

Özellikle visköz BAL örneklerinin mukolitik ajanlarla ön işlemi duyarlılığı azaltabilir (Mercier et al., 2021). BAL örneklerinin uygun saklama ve işleme koşullarına uyulması önemlidir. BAL GM sonuçları kültür, histopatolojik inceleme ve radyolojik bulgular gibi diğer tanısal verilerle birlikte değerlendirilmelidir (Bio-Rad Laboratories, 2013).

YALANCI POZİTİF SONUÇLAR

Eksojen Kaynaklar

GM yalancı pozitifliği farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Bazı beta-laktam antibiyotikler ve glukonat içeren intravenöz solüsyonlar (ör. Plasma-Lyte), *Aspergillus* kaynaklı üretim kontaminasyonuyla yalancı pozitiflikle ilişkilendirilmiştir. Bazı ürünlerde üretim süreçlerinin değiştirilmesiyle galaktomannan kontaminasyonu azaltılmış ve buna bağlı yalancı pozitiflik sorunu büyük ölçüde giderilmiştir (Bio-Rad Laboratories, 2013; Mercier et al., 2021). Glukoz/dekstroz solüsyonlarına bağlı güncel

kümelenmeler de bildirilmiş; Shin et al. (2024), *Aspergillus niger* kaynaklı glukoamilazı olası kontaminasyon mekanizması olarak öne sürmüştür (Lee et al., 2024; Shin et al., 2024).

Galaktomannan içerebilen enteral ürünler, özellikle belirgin mukozal bariyer hasarı varlığında antijenin gastrointestinal sistemden dolaşıma geçmesine katkıda bulunabilir (Mercier et al., 2021). Bu nedenle beklenmedik GM pozitifliklerinde kullanılan ilaçlar, intravenöz solüsyonlar ve beslenme ürünleri olası yalancı pozitiflik kaynakları açısından değerlendirilmelidir.

YALANCI NEGATİF VE DÜŞÜK DUYARLILIK NEDENLERİ

Küf etkili antifungal profilaksi veya tedavi, serum GM testinin duyarlılığını azaltabilir. IDSA, küf etkili antifungal profilaksi veya tedavi alan hastalarda serum GM'nin rutin taramada kullanılmasını önermemekte; BAL GM'nin ise tanısal değerlendirmede kullanılabileceğini belirtmektedir (Patterson et al., 2016). Serum GM testinin duyarlılığı, nötropenik olmayan hasta gruplarında daha düşük olabilir (Mercier et al., 2021).

Düşük fungal yük, enfeksiyonun erken evresinde örnek alınması ve anjiyoinvazyonun bulunmaması serum GM duyarlılığını azaltabilir (Huang et al., 2024; Patterson et al., 2016). Bu nedenle klinik şüphe varlığında negatif serum GM sonucu ile invaziv aspergilloz dışlanmamalıdır (Huang et al., 2024). Tanısal değerlendirmede görüntüleme bulguları ile BAL GM, kültür, mikroskopi ve *Aspergillus* PCR gibi yöntemler birlikte ele alınmalıdır (Donnelly et al., 2020; Patterson et al., 2016).

PREANALİTİK SÜREÇ, KALİTE KONTROL VE YORUMLAMA

Preanalitik ve Analitik Kalite

Üretici, pozitif serum veya BAL örneklerinin aynı numunenin yeni bir alikotundan tekrar çalışılmasını önermektedir (Bio-Rad Laboratories, 2013).

GM EIA çok basamaklı bir yöntem olduğundan preanalitik ve analitik değişkenler test sonucunu etkileyebilir. Üretici, açılmamış serum örneklerinin 2–8°C'de 5 güne kadar, ilk kez açıldıktan sonra ise aynı sıcaklıkta 48 saate kadar saklanabileceğini belirtmektedir. BAL örnekleri de ilk kez açıldıktan sonra 2–8°C'de 24 saate kadar, daha uzun süreli saklamada ise −20°C veya altında 5 aya kadar saklanabilir. Serum için uzun süreli saklama sıcaklığı −70°C olup, her iki örnek tipi en fazla dört dondurma-çözme döngüsüne tabi tutulabilir. Bilinmeyen koşullarda saklanan dondurulmuş serum veya BAL örneklerinde kontaminasyon yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Galaktomannan ısıya dayanıklı olduğundan, kullanılan materyalin sterilizasyonu kontaminan antijenin bulunmadığını garanti etmez. Isıtma, pipetleme, inkübasyon ve yıkama basamakları üretici protokolüne uygun olarak standardize edilmelidir (Bio-Rad Laboratories, 2013).

Beklenmedik GM pozitiflik artışlarında kullanılan solüsyonlar ve diğer olası eksojen kaynaklar gözden geçirilmelidir (Shin et al., 2024). Teknik ve uygulamaya ilişkin değişkenlerin, başlangıçta pozitif olan bazı sonuçların tekrar testinde negatif saptanmasına yol açabileceği bildirilmiştir (Guigue et al., 2015). Dekstroz içeren sıvıların yalancı pozitif GM sonuçlarıyla ilişkili olduğu ve bu ürünlerin kullanımının kısıtlanması sonrasında yalancı pozitiflik oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Lee et al., 2024).

Sonucun Yorumlanması

GM sonucunun yorumunda ODI düzeyi ve kullanılan eşik değer dikkate alınmalıdır (Bio-Rad Laboratories, 2013; Mercier et al., 2021).

DİĞER MİKOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ VE YENİ YAKLAŞIMLAR

Direkt Mikroskopi ve Kültür

Direkt mikroskopi fungal yapıların hızlı biçimde gösterilmesini sağlarken, kültür tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testleri için izolat elde edilmesine olanak sağlar. Histopatolojik inceleme ve kültür, invaziv aspergilloz tanısındaki temel yerini korumaktadır (Douglas et al., 2021).

Aspergillus PCR

Aspergillus PCR serum, plazma, tam kan veya BAL örneklerinde uygulanabilmektedir. Güncellenmiş EORTC/MSGERC tanımlarında *Aspergillus* PCR, belirli örnekleme ve pozitiflik koşulları sağlandığında yüksek olasılıklı (probable) invaziv aspergilloz sınıflaması için mikolojik ölçütlerden biri olarak kabul edilmektedir (Donnelly et al., 2020). Xu et al. (2025), BAL örneklerinde *Aspergillus* PCR duyarlılığının kan örneklerine göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. *Aspergillus* PCR yöntemleri arasında teknik farklılıklar bulunmakla birlikte, sonuçlar örnek tipi ve diğer mikolojik ve klinik bulgular dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Donnelly et al., 2020; Patterson et al., 2016).

Beta-D-Glukan

Beta-D-glukan, pek çok patojen mantarın hücre duvarında bulunan ve serumda saptanabilen bir polisakkarittir (Patterson et al., 2016). *Aspergillus* enfeksiyonlarına özgül değildir ve farklı invaziv fungal enfeksiyonlarda da saptanabilir. Bu nedenle invaziv

aspergilloz tanısında tek başına özgül bir belirteç olarak değil, diğer tanısal bulguları tamamlayan bir biyobelirteç olarak değerlendirilmelidir (Patterson et al., 2016). Serum GM ve beta-D-glukan testlerinden en az birinin pozitifliğinin esas alındığı birlikte değerlendirmede duyarlılık artabilmekte, ancak özgüllükte azalma görülebilmektedir (Huang et al., 2024).

Yeni Moleküler ve Antijen Temelli Yaklaşımlar

Galaktomannan saptanmasında otomatik kemilüminesans temelli immünoassayler ve lateral akış testi (lateral flow assay, LFA) gibi farklı yöntemler geliştirilmiştir (Albert et al., 2024; Küpper et al., 2024). Kemilüminesans temelli sistemler, tek örneğin çalışılmasına ve daha kısa sürede sonuç alınmasına olanak sağlayabilmektedir (Küpper et al., 2024; Lamberink et al., 2025).

Metagenomik yeni nesil dizileme (metagenomic next-generation sequencing, mNGS), invaziv aspergilloz tanısında değerlendirilen moleküler yöntemlerden biridir. Güncel bir meta-analizde mNGS'nin invaziv pulmoner aspergilloz tanısında umut verici tanısal performans gösterdiği ve BAL sıvısının tercih edilen örnek tipi olduğu bildirilmiştir (Lv et al., 2026). mNGS, fungal, bakteriyel ve viral etkenlerin aynı testte geniş kapsamlı olarak saptanabilmesine olanak sağlamakla birlikte, yüksek maliyet, sınırlı erişilebilirlik, biyoinformatik gereksinimler ve standardize tanısal eşiklerin bulunmaması gibi nedenlerle rutin kullanımda çeşitli kısıtlılıklara sahiptir (Tomazin & Matos, 2026).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Galaktomannan, invaziv aspergilloz tanısında yaygın olarak kullanılan mikolojik yöntemlerden biridir; ancak tanısal performansı hasta grubu, örnek türü, nötropeni durumu, antifungal maruziyet ve kullanılan eşik değerden etkilenmektedir. Serum GM özellikle hematolojik malignite ve nötropenide daha yüksek tanısal performans gösterebilirken, BAL GM farklı hasta gruplarında tanısal

değerlendirmeye önemli katkı sağlayabilir. Eşik değer yükseldikçe özgüllük artarken duyarlılık azalabileceğinden, klinik kullanım eşikleri ile EORTC/MSGERC araştırma sınıflamasında kullanılan eşikler birbirinden ayrı değerlendirilmelidir.

Beklenmedik pozitif sonuçlarda preanalitik koşullar, eksojen kaynaklar ve çapraz reaktivite; negatif sonuçlarda ise antifungal maruziyet, düşük fungal yük ve örnekleme zamanı göz önünde bulundurulmalıdır. GM sonucu tek başına değerlendirilmemeli; klinik gerekliliğe ve örnek elde edilebilirliğine göre direkt mikroskopi, kültür, histopatolojik inceleme, *Aspergillus* PCR, beta-D-glukan ve gerektiğinde diğer moleküler veya antijen temelli yöntemlerden elde edilen bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

Yeni tanısal ve moleküler yöntemler invaziv aspergilloz tanısında ek olanaklar sunmakla birlikte, performans özellikleri ve sınırlılıkları yönteme özgüdür. Bu nedenle tanısal yaklaşımda hasta grubunun özelliklerinin, doğru örnek türünün ve birbirini tamamlayan mikolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Kaynakça/References

Albert, E., Alcaraz, M. J., Giménez, E., Clari, M. Á., Torres, I., Colomina, J., Olea, B., Tormo, M., Piñana, J. L., Oltra, R., Signes-Costa, J., Carbonell, N., Solano, C., & Navarro, D. (2024). Comparative performance of the Platelia Aspergillus Antigen and Aspergillus Galactomannan antigen Virclia Monotest immunoassays in serum and lower respiratory tract specimens: A "real-life" experience. *Microbiology Spectrum, 12*(8), Article e03910-23. https://doi.org/10.1128/spectrum.03910-23

Bio-Rad Laboratories. (2013). *Platelia Aspergillus Ag: Instructions for use.* https://commerce.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/en/62794_881115_EN.pdf

Bukkems, L. M. P., van Dommelen, L., Regis, M., van den Heuvel, E., & Nieuwenhuizen, L. (2023). The use of galactomannan antigen assays for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in the hematological patient: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Fungi, 9*(6), Article 674. https://doi.org/10.3390/jof9060674

Cortés, J. A., Rodríguez-Lugo, D. A., Valderrama-Rios, M. C., Rabagliati, R., Capone, D., Álvarez-Moreno, C. A., Varón-Vega, F., Nocua-Báez, L. C., Diaz-Brochero, C., Enciso Olivera, L., Cuervo-Maldonado, S. I., Thompson, L., Corzo-León, D. E., Cuéllar, L. E., Vergara, E. P., Riera, F., Cornejo-Juárez, P., Rojas, R., Gómez, B. L., … Nucci, M. (2025). Evidence-based clinical standard for the diagnosis and treatment of invasive lung aspergillosis in the patient with oncohematologic disease. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 29*(2), Article 104517. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2025.104517

Dikmeer, A., Durusu Tanrıöver, M., & Aşçıoğlu, S. (2025). Utility of serum galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis among hematology patients: A meta-analysis. *Acta Medica, 56*(2), 47–55. https://doi.org/10.32552/2025.ActaMedica.1114

Donnelly, J. P., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., Clancy, C. J., Wingard, J. R., Lockhart, S. R., Groll, A. H., Sorrell, T. C., Bassetti, M., Akan, H., Alexander, B. D., Andes, D., Azoulay, E., Bialek, R., Bradsher, R. W., Jr., Bretagne, S., … Pappas, P. G. (2020). Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases, 71*(6), 1367–1376. https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008

Douglas, A. P., Smibert, O. C., Bajel, A., Halliday, C. L., Lavee, O., McMullan, B., Yong, M. K., van Hal, S. J., Chen, S. C.-A., & the Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. (2021). Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Internal Medicine Journal, 51*(Suppl. 7), 143–176. https://doi.org/10.1111/imj.15591

Guigue, N., Lardeux, S., Alanio, A., Hamane, S., Tabouret, M., & Bretagne, S. (2015). Importance of operational factors in the reproducibility of Aspergillus galactomannan enzyme immune assay. *PLOS ONE, 10*(4), Article e0124044. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124044

Huang, Q.-Y., Li, P.-C., & Yue, J.-R. (2024). Diagnostic performance of serum galactomannan and β-D-glucan for invasive aspergillosis in suspected patients: A meta-analysis. *Medicine, 103*(5), Article e37067. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000037067

Koehler, P., Bassetti, M., Chakrabarti, A., Chen, S. C. A., Colombo, A. L., Hoenigl, M., Klimko, N., Lass-Flörl, C., Oladele, R. O., Vinh, D. C., Zhu, L.-P., Böll, B., Brüggemann, R., Gangneux, J.-P., Perfect, J. R., Patterson, T. F., Persigehl, T., Meis, J. F., Ostrosky-Zeichner, L., … Cornely, O. A. (2021). Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases, 21*(6), e149–e162. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1

Küpper, C., Erb, T. M., Träger, J., Meintker, L., Valenza, G., Bogdan, C., & Held, J. (2024). The Aspergillus Galactomannan Ag VIRCLIA® Monotest and the sõna Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay show comparable performance for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycoses, 67*(8), Article e13782. https://doi.org/10.1111/myc.13782

Lamberink, H., Huygens, S., Aerts, R., Lagrou, K., van Dijk, K., Langerak, D., Moors, I., Boelens, J., Reynders, M., Maertens, J., Schauwvlieghe, A., van Westreenen, M., Chong, G.-L. M., Verweij, P. E., Buil, J. B., & Rijnders, B. J. A. (2025). Multicenter validation of a galactomannan chemiluminescence immunoassay for the diagnosis of pulmonary aspergillosis on serum of patients with hematological disease. *Journal of Clinical Microbiology, 63*(2), Article e01053-24. https://doi.org/10.1128/jcm.01053-24

Lee, R., Yoo, I. Y., Oh, E.-J., Choi, A. R., Nho, D., Cho, S.-Y., Lee, J., Ahn, H. L., Park, Y.-J., & Lee, D.-G. (2024). Dextrose-containing fluids causing false-positive serum galactomannan: A case-control study and interrupted time series analysis. *Clinical Microbiology and Infection, 30*(5), 682.e1–682.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.01.019

Lv, H., Jin, S., Li, L., Ma, S., Wang, Y., Zhang, Y., & Guo, K. (2026). Diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for invasive pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases, 170*, Article 108827. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2026.108827

Mercier, T., Castagnola, E., Marr, K. A., Wheat, L. J., Verweij, P. E., & Maertens, J. A. (2021). Defining galactomannan positivity in the updated EORTC/MSGERC consensus definitions of invasive fungal diseases. *Clinical Infectious Diseases, 72*(Suppl. 2), S89–S94. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1786

Patterson, T. F., Thompson, G. R., III, Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Morrison, V. A., Nguyen, M. H., Segal, B. H., Steinbach, W. J., Stevens, D. A., Walsh, T. J., Wingard, J. R., Young, J.-A. H., & Bennett, J. E. (2016). Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases, 63*(4), e1–e60. https://doi.org/10.1093/cid/ciw326

Shin, D. W., Cho, J., Choi, K. S., Lee, J., Choi, Y., Choi, S. J., Kim, S.-A., Moon, S. M., Kim, E. S., Kim, H. B., Park, K. U., Hong, Y. J., & Song, K.-H. (2024). False-positive results of galactomannan assays in patients administered glucose-containing solutions. *Scientific Reports, 14*, Article 2552. https://doi.org/10.1038/s41598-024-53116-x

Tomazin, R., & Matos, T. (2026). Laboratory diagnostics of aspergillosis: Present state and future directions. *Journal of Fungi, 12*(5), Article 379. https://doi.org/10.3390/jof12050379

Xu, C.-H., Zhang, L.-N., Liu, T., Zhu, G.-Q., Fan, Y.-P., Chen, X., Shen, Y.-Y., Yu, Y.-T., Shi, Y.-Y., Jiang, E.-L., & Feng, S.-Z. (2025). Performance of galactomannan, Aspergillus-PCR, and metagenomic sequencing for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 58*(6), 743–750. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2025.06.001

BÖLÜM 5

BRUSELLOZ

AHMET BASUTÇU[1]

Giriş

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu, hayvanlardan insanlara bulaşan sistemik bir zoonozdur. Malta ateşi, Akdeniz ateşi veya ondülan ateş olarak da adlandırılan hastalık; özellikle hayvancılığın yaygın olduğu, hayvan enfeksiyonlarının yeterince kontrol edilemediği ve pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketildiği bölgelerde önemini korur. İnsan enfeksiyonu başlıca pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte hayvan dokuları veya vücut sıvılarıyla doğrudan temas ve enfekte aerosollerin inhalasyonu ile gelişir (Pappas et al., 2005; Yumuk & O'Callaghan, 2012).

Bruselloz, özgül olmayan sistemik bulgulardan fokal organ tutulumlarına uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir. Ateş, halsizlik, gece terlemesi, iştahsızlık, miyalji ve artralji sık görülür; osteoartiküler, genitoüriner ve nörolojik tutulum ile endokardit önemli komplikasyonlardır. *Brucella*'nın makrofajlar ve diğer hücreler içinde kalıcılığını sağlayan virülans mekanizmaları,

[1] Uzman Doktor, SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, ORCID: 0000-0002-4393-9902

persistan enfeksiyon ve fokal hastalığın biyolojik temelinde rol oynar (Byndloss & Tsolis, 2016; Colmenero et al., 1996). Bu özellikler, tanıda epidemiyolojik öykünün ve tedavide hücre içi etkili kombinasyon rejimlerinin önemini açıklar (Pappas et al., 2005).

Epidemiyoloji ve Bulaş

Brusellozun coğrafi dağılımı belirgin heterojenlik gösterir. Akdeniz havzası, Orta Doğu, Orta Asya ve hayvancılığın yoğun olduğu birçok bölge önemli endemik alanlardır (Pappas et al., 2006). Eksik tanı ve bildirim nedeniyle gerçek hastalık yükünün resmi verilerden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Güncel bir modelleme çalışması, insan brusellozu için yıllık küresel insidansı yaklaşık 2,1 milyon yeni olgu olarak tahmin etmiştir (Laine et al., 2023).

Türkiye, brusellozun endemik olduğu ülkelerden biridir. Yaygın hayvancılık, enfekte hayvanlarla mesleki temas ve geleneksel olarak hazırlanmış pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi endemisitenin sürmesinde rol oynamaktadır (Yumuk & O'Callaghan, 2012). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [HSGM] (2024) verilerine göre insan brusellozu insidansı 2015'te 100.000'de 5,30'a gerilemiş, ardından artarak 2019'da 100.000'de 12,32'ye ulaşmıştır.

Başlıca bulaş yolu, enfekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt veya uygun biçimde pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimidir. Taze peynir ve benzeri geleneksel ürünler endemik bölgelerde önemli kaynaklardır. Enfekte hayvanların kanı, idrarı, vajinal sekresyonları, plasentası veya abortus materyalinin hasarlı deri ya da konjonktiva ile teması da bulaşa yol açabilir. Aerosol inhalasyonu ise çiftçiler, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları ve mikrobiyoloji laboratuvarı personeli için önemli bir mesleki risk oluşturur (Pappas et al., 2005; Yumuk & O'Callaghan, 2012).

İnsandan insana bulaş nadirdir; transplasental geçiş, emzirme, cinsel temas, kan veya doku aktarımı ve nozokomiyal bulaş bildirilmiştir (Pappas et al., 2005). Tanınmamış maternal bruselloza bağlı konjenital enfeksiyon ile obstetrik bakım sırasında sağlık çalışanlarına nozokomiyal bulaşın aynı olayda gösterilmiş olması, obstetrik materyalle temas sırasında korunmanın önemini vurgulamaktadır (Mesner et al., 2007).

Etken ve Patogenez

Brucella türleri küçük, hareketsiz, spor oluşturmayan Gram-negatif kokobasiller ve fakültatif hücre içi patojenlerdir. İnsan brusellozunun klasik etkenleri *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* ve *B. canis*'tir; başlıca hayvan rezervuarları sırasıyla küçük ruminantlar ve develer, sığırlar, domuzlar ve köpeklerdir. *B. melitensis* dünya genelinde insan hastalığının en sık etkenidir (Pappas et al., 2005; Young, 1995). Türler arasında klinik şiddet farklılıkları bildirilmekle birlikte bu bulgu tüm serilerde tutarlı değildir. Türkiye'de bakteriyemik olguların karşılaştırıldığı prospektif çalışmada *B. melitensis* daha sık izole edilmiş, ancak *B. abortus* enfeksiyonlarının daha hafif seyretmediği gösterilmiştir (Dokuzoğuz et al., 2005). *B. canis* ise köpek kaynaklı zoonotik bir etkendir; pürüzlü (rough) LPS fenotipi nedeniyle düz (smooth) LPS'yi hedefleyen klasik serolojik testlerle tanı güçleşebilir (Santos et al., 2021).

Tablo 1. İnsan brusellozunda başlıca Brucella türleri ve rezervuarları

***Brucella* türü**	**Başlıca rezervuar**	**İnsan hastalığındaki önemi**
B. melitensis	Koyun, keçi, deve	Dünya genelinde insan brusellozunun en sık etkeni
B. abortus	Sığır	Başlıca sığır kaynaklı insan enfeksiyonlarıyla ilişkili

Brucella türü	Başlıca rezervuar	İnsan hastalığındaki önemi
B. suis	Domuz	İnsan hastalığına yol açabilen klasik zoonotik türlerden biri
B. canis	Köpek	Köpek kaynaklı zoonotik enfeksiyon; pürüzlü LPS fenotipi nedeniyle klasik serolojik testlerle tanı güçleşebilir

Kaynak: Dokuzoğuz et al. (2005); Pappas et al. (2005); Santos et al. (2021); Young (1995).

Brucella patogenezinin temel özelliği, klasik toksin üretiminden çok konak hücreye giriş, hücre içi öldürme mekanizmalarından kaçış ve fagositik hücrelerde çoğalma kapasitesidir (Byndloss & Tsolis, 2016). Düz (smooth) lipopolisakkarit, güçlü bir endotoksik yanıt oluşturmadan doğal bağışıklık tarafından tanınmayı sınırlar ve bakterinin antimikrobiyal mekanizmalara direncine katkıda bulunur (Lapaque et al., 2005). Hücreye giriş ve hücre içi sağkalımda BvrR/BvrS iki bileşenli sistemi önemlidir; bu sistem dış membran proteinlerinin düzenlenmesi ve hücresel invazyonla ilişkilidir (Guzmán-Verri et al., 2002).

Makrofajlarca fagosite edilen *Brucella* başlangıçta endozomal-fagozomal yolakla karşılaşır; sağkalabilen bakteriler VirB tip IV sekresyon sistemi aracılığıyla *Brucella* içeren vakuolün olgunlaşmasını yönlendirir. Bu vakuol endoplazmik retikulumla etkileşerek replikatif bir kompartımana dönüşür; VirB-defektif mutantların bu süreci sürdüremediği ve lizozomal yıkıma yöneldiği gösterilmiştir (Celli et al., 2003). Hücre içi yerleşim, persistan enfeksiyona katkıda bulunur ve hücre içi etkinliği bulunan antimikrobiyallerin kombinasyon halinde, yeterli süre kullanılmasının biyolojik temelini oluşturur (Pappas et al., 2005).

Klinik Bulgular

Brusellozun inkübasyon süresi genellikle 2-4 haftadır, ancak daha kısa ya da birkaç aya uzayan dönemler bildirilmiştir. Klinik seyir akut, subakut veya kronik olarak sınıflandırılabilmekle birlikte süreye dayalı tanımlar çalışmalar arasında standart değildir. Türkiye'deki geniş serilerde akut hastalık çoğunlukla ilk iki ayı, subakut hastalık 2-12 ayı ve kronik hastalık 12 aydan uzun süren tabloyu tanımlamak için kullanılmıştır (Buzgan et al., 2010; Guler et al., 2014; Pappas et al., 2005).

Klinik bulgular çoğunlukla özgül değildir. Ateş, halsizlik, terleme, artralji, miyalji, iştahsızlık, baş ağrısı ve kilo kaybı sık görülür. Sistematik derlemede ateş en sık bulgulardan biri iken artralji, miyalji ve bel-sırt ağrısının da önemli olduğu gösterilmiştir (Dean et al., 2012). Türkiye'den 1028 olguluk seride artralji (%73,7) ve ateş (%72,2); 370 olguluk başka bir seride halsizlik (%64,3), ateş (%63,2), terleme (%62,7) ve artralji (%59,1) en sık semptomlar arasındadır (Buzgan et al., 2010; Guler et al., 2014). Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanabilir.

Rutin laboratuvar bulguları tanıya özgü değildir. Anemi, lökopeni, trombositopeni ve daha seyrek pansitopeni görülebilir; transaminazlar ve akut faz reaktanları yükselebilir. Guler ve arkadaşlarının Türkiye serisinde anemi, trombositopeni ve lökopeni sırasıyla %70, %23 ve %21,4 oranında bildirilmiş, AST ve ALT yüksekliği de gözlenmiştir (Guler et al., 2014). Geniş Türkiye kohortları hematolojik ve hepatobiliyer değişikliklerin sistemik hastalığın önemli bileşenleri olduğunu göstermektedir (Buzgan et al., 2010).

Klinik yönetimde sistemik hastalık ile belirli bir organ veya anatomik bölgedeki fokal tutulumun ayrılması önemlidir; çünkü fokal hastalık tedavi seçimini ve süresini doğrudan etkiler. Türkiye'den 1028 olguluk seride fokal tutulum %36,1 oranında

saptanmış ve osteoartiküler tutulum en sık komplikasyon olmuştur (Buzgan et al., 2010).

Fokal Tutulumlar ve Komplikasyonlar

Bruselloz hemen her organ sistemini etkileyebilir; fokal komplikasyonların sıklığı kullanılan tanımlara ve hasta popülasyonuna göre değişir. Sistematik derleme ve Türkiye'den geniş klinik seriler, osteoartiküler tutulumun başlıca fokal morbidite nedeni olduğunu göstermektedir (Buzgan et al., 2010; Dean et al., 2012).

Osteoartiküler bruselloz periferik artrit, sakroiliit, spondilit/spondilodiskit, osteomiyelit, bursit veya tendinit şeklinde ortaya çıkabilir. Sakroiliit genç erişkinlerde, spondilit ise ileri yaş gruplarında daha belirgindir; periferik artritte büyük eklemler sık tutulur (Bosilkovski et al., 2004; Geyik et al., 2002). Vertebral hastalık en sık lomber bölgede görülür ve paravertebral, epidural veya psoas apsesi ile nörolojik komplikasyonlar eşlik edebilir (Colmenero et al., 2008).

Genitoüriner tutulum özellikle erkeklerde görülen önemli bir fokal formdur. Epididimit, orşit ve epididimo-orşit en sık tablolardır; prostatit ve testiküler apse daha nadirdir. Türkiye'de 186 erkek hastanın 17'sinde epididimo-orşit saptanmış ve olguların medikal tedaviyle iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (Yetkin et al., 2005). Piyelonefrit, interstisyel nefrit, glomerülonefrit ve renal apse gibi daha seyrek tutulumlar da tanımlanmıştır (Buzgan et al., 2010).

Nörobruselloz nadir olmakla birlikte ciddi morbidite ve kalıcı nörolojik sekel riski taşır. Menenjit ve meningoensefalitin yanı sıra miyelit, radikülit, kraniyal veya periferik nöropati, serebrovasküler komplikasyon ve psikiyatrik belirtiler görülebilir. Türkiye'deki ayrıntılı bir seride klinik tablonun heterojen olduğu ve tanının nörolojik bulgularla beyin-omurilik sıvısı (BOS), seroloji ve

mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesine dayanması gerektiği gösterilmiştir (Guven et al., 2013).

Kardiyovasküler tutulum nadir ancak ağır seyirlidir. Endokardit, bruselloza bağlı ölümlerin başlıca nedeni olarak kabul edilir (Dean et al., 2012). Doğal veya protez kapak tutulumu gelişebilir; aort kapağı sık etkilenen kapaklardan biridir. Kalp yetersizliği, kapak destrüksiyonu, perivalvüler komplikasyonlar ve embolik olaylar bildirilmiştir (Reguera et al., 2003). Miyokardit, perikardit, endarterit ve vasküler anevrizmalar daha seyrek görülebilir.

Tablo 2. Brusellozda başlıca fokal tutulumlar ve klinik özellikler

Sistem	Başlıca klinik tablolar
Osteoartiküler	Sakroiliit, periferik artrit, spondilit/spondilodiskit, osteomiyelit
Genitoüriner	Epididimo-orşit, orşit, prostatit, testiküler apse; renal tutulum
Nörolojik	Menenjit, meningoensefalit, miyelit, radikülit, kraniyal/periferik nöropati
Kardiyovasküler	Endokardit, miyokardit, perikardit, endarterit
Hepatosplenik	Hepatit, hepatosplenomegali, nadiren hepatik veya splenik apse
Pulmoner	Bronşit, pnömoni, pulmoner nodül, plevral efüzyon, ampiyem
Dermatolojik	Makülopapüler/papülonodüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, purpura
Oküler	Uveit, optik nörit, keratokonjonktivit, nadiren endoftalmi

Kaynak: Ariza et al. (1989); Bosilkovski et al. (2004); Buzgan et al. (2010); Dean et al. (2012); Erdem et al. (2014); Guven et al. (2013); Reguera et al. (2003); Rolando et al. (2008); Yetkin et al. (2005).

Tanı

Bruselloz tanısı klinik bulgular, epidemiyolojik maruziyet ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Ateş, gece terlemesi, halsizlik, artralji veya miyaljinin; pastörize edilmemiş süt ürünü tüketimi, hayvan teması ya da mesleki maruziyetle birlikteliği tanısal şüpheyi artırır. Kültür ve serolojik testler temel yöntemlerdir; moleküler testler seçilmiş olgularda tamamlayıcıdır (Freire et al., 2024; Yagupsky et al., 2019).

Kültür

Klinik örnekten *Brucella* spp. izolasyonu aktif enfeksiyonu gösterir ve mikrobiyolojik tanının referans yöntemidir. Kan kültürü en sık kullanılır; kemik iliği, beyin-omurilik sıvısı (BOS), sinovyal sıvı, doku ve diğer steril örneklerden de izolasyon yapılabilir. Kültür verimi hastalığın evresi, örnek türü, kültür sistemi ve önceki antimikrobiyal tedaviden etkilenir. Gotuzzo ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında kemik iliği ve kan kültürü pozitifliği sırasıyla %92 ve %70 bulunmuş; özellikle subakut-kronik hastalıkta ve önceden antibiyotik kullanımında kemik iliği kültürünün daha yüksek verim sağladığı gösterilmiştir (Gotuzzo et al., 1986; Yagupsky et al., 2019).

Kültür gönderilen hastalarda bruselloz şüphesinin mikrobiyoloji laboratuvarına önceden bildirilmesi önemlidir. *Brucella* türleri düşük enfektif doz ve aerosol yoluyla bulaş nedeniyle laboratuvar kaynaklı enfeksiyon açısından yüksek risk taşır; kültür tanımlama ve ileri işlemleri uygun biyogüvenlik önlemleri altında yapılmalıdır (Yagupsky et al., 2019).

Serolojik Tanı

Rose Bengal (RB) testi hızlı, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir tarama testidir. Kültürle doğrulanmış olguları içeren çalışmalar ve güncel meta-analizler yüksek duyarlılığını desteklemektedir. Bununla birlikte çapraz reaksiyonlar ve geçirilmiş enfeksiyona bağlı antikor kalıcılığı nedeniyle pozitif sonuçlar klinik

ve epidemiyolojik bağlamda yorumlanmalıdır (Díaz et al., 2011; Freire et al., 2024).

Standart tüp aglütinasyon testi (STA/Wright), insan brusellozunda en uzun süredir kullanılan serolojik yöntemlerden biridir. Kültürle doğrulanmış olgularda yüksek tanısal performans bildirilmiştir. Uyumlu klinik ve epidemiyolojik tabloda ≥1:160 titre tanıyı destekleyebilir; en az iki hafta arayla alınan serum örneklerinde dört kat veya daha fazla titre artışı ise daha güçlü serolojik kanıttır (Freire et al., 2024; Mert et al., 2003; Yagupsky et al., 2019).

Tek bir STA titresinin aktif hastalık göstergesi olarak mutlak biçimde yorumlanması uygun değildir. Endemik bölgelerde geçmiş maruziyet, erken dönem enfeksiyon, uzamış hastalık, prozon fenomeni ve nonaglütinan antikorlar sonucu etkileyebilir. Bu nedenle titre; klinik bulgular, epidemiyolojik risk, kültür sonucu ve gerektiğinde ardışık serum örneklerindeki değişimle birlikte değerlendirilmelidir (Mert et al., 2003; Yagupsky et al., 2019).

Uzamış veya fokal hastalıkta klasik aglütinasyon testleri düşük titreli ya da negatif olabilir. Bu durumda Coombs'lu aglütinasyon, immün yakalama aglütinasyon testi (*Brucella*capt), 2-merkaptoetanol (2-ME) ve ELISA IgG/IgM gibi tamamlayıcı yöntemler kullanılabilir. Kültürle doğrulanmış bakteriyemide STA ile ELISA'nın birbirini tamamlayabildiği, *Brucella*capt'ın ise uzamış hastalık ve takipte yararlı olabileceği gösterilmiştir (Bosilkovski et al., 2010; Díaz et al., 2011; Memish et al., 2002). *B. canis* gibi pürüzlü LPS taşıyan türlerde düz LPS temelli RB ve STA güvenilir olmayabilir; türe özgü serolojik yaklaşım gerekebilir (Santos et al., 2021; Yagupsky et al., 2019).

Moleküler Yöntemler ve Fokal Hastalık Araştırması

PCR ve diğer nükleik asit amplifikasyon yöntemleri klinik örneklerde *Brucella* DNA'sını hızlı biçimde saptayabilir.

Karşılaştırmalı çalışmalar ve güncel meta-analizler, özellikle kültür negatif olgularda tanıya katkı sağlayabildiğini göstermektedir. Ancak hedef gen, örnek türü, ekstraksiyon yöntemi ve laboratuvar protokollerindeki heterojenlik nedeniyle PCR kültür ve serolojinin yerini alan standart bir ilk basamak test değildir; klinik şüphenin yüksek olduğu seçilmiş hastalarda tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmalıdır (Al-Attas et al., 2000; Freire et al., 2024; Yagupsky et al., 2019).

Nörobruselloz tanısında tek bir test yeterli değildir; BOS hücre sayımı, protein ve glukoz düzeyleri, kan/BOS kültürleri ile serum ve BOS serolojisi birlikte değerlendirilmelidir. İstanbul-2 çalışmasında kronik nörobrusellozda BOS kültür duyarlılığı düşük, serum ve BOS aglütinasyon testlerinin katkısı daha yüksek bulunmuştur; prospektif veriler de klinik ve BOS bulgularının birlikte yorumlanmasını desteklemektedir (Erdem et al., 2013; Guven et al., 2013). Kültür ve klasik serolojinin yetersiz kaldığı seçilmiş olgularda gerçek zamanlı PCR ek katkı sağlayabilir (Colmenero et al., 2005).

Fokal hastalık araştırması klinik bulgulara göre yönlendirilmelidir. Bel-sırt ağrısı, nörolojik bulgu veya persistan inflamasyonda spinal manyetik rezonans görüntüleme; yeni üfürüm, kalp yetersizliği veya embolik bulgularda ekokardiyografi gibi hedefe yönelik incelemeler yapılmalıdır. Spondilit ve endokarditin erken tanınması antimikrobiyal rejimi, tedavi süresini ve cerrahi gereksinimini doğrudan etkiler (Colmenero et al., 2008; Reguera et al., 2003).

Tedavi

Bruselloz tedavisinde amaç semptom kontrolünün yanı sıra tedavi başarısızlığı, relaps, fokal komplikasyon, kalıcı sekel ve mortaliteyi önlemektir. *Brucella*'nın hücre içi yerleşimi nedeniyle hücre içi etkinliği bulunan ajanların kombinasyon halinde ve yeterli

süre kullanılması esastır. Randomize çalışmaların sistematik derlemeleri, doksisiklin temelli kombinasyonların monoterapi ve kısa süreli rejimlere göre daha düşük relaps ve tedavi başarısızlığı oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Skalsky et al., 2008; Solís García del Pozo & Solera, 2012).

Komplike olmayan erişkin brusellozunda en iyi çalışılmış rejimler doksisiklin-streptomisin, doksisiklin-gentamisin ve doksisiklin-rifampisin kombinasyonlarıdır. Randomize çalışmalarda doksisiklin 100 mg günde iki kez yaklaşık 45 gün; streptomisin 1 g/gün ilk 14 gün veya gentamisin 5 mg/kg/gün ilk 5-7 gün uygulanmış, tümüyle oral seçenek olarak doksisiklin-rifampisin yaklaşık altı hafta kullanılmıştır (Hasanjani Roushan et al., 2006; Hasanjani Roushan, Soleimani Amiri, Janmohammadi, et al., 2010; Solera et al., 1995).

Doksisiklin-streptomisin ile doksisiklin-rifampisin randomize çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmıştır (Ariza et al., 1992; Solera et al., 1995). Solera ve arkadaşlarının 194 hastalık çalışmasında relaps oranları sırasıyla %5,3 ve %16,0; tedavi başarısızlığı ile relapsın birleşik oranları %7,45 ve %24 bulunmuştur (Solera et al., 1995). Meta-analizlerde de doksisiklin-rifampisin, doksisiklin-streptomisine göre daha yüksek tedavi başarısızlığı ve relaps riskiyle ilişkilendirilmiştir (Meng et al., 2018; Skalsky et al., 2008; Solís García del Pozo & Solera, 2012).

Tedavi süresinin relaps üzerindeki etkisi de randomize çalışmalarla değerlendirilmiştir. İlk yedi gün gentamisin verilen çift kör, çok merkezli çalışmada 30 günlük doksisiklin grubunda erken relaps, 45 günlük gruba göre daha sık bulunmuştur (%12,3'e karşı %1,37; p=0,017); bu bulgu komplike olmayan erişkin hastalıkta yaklaşık altı haftalık doksisiklin temelli tedaviyi desteklemektedir (Solera et al., 2004).

Tablo 3. Brusellozda başlıca tedavi yaklaşımları

Klinik durum	Temel rejim	Tedavi süresi
Komplike olmayan erişkin brusellozu	Doksisiklin 100 mg günde 2 kez + streptomisin 1 g/gün	Doksisiklin 6 hafta; streptomisin ilk 14-21 gün
Komplike olmayan erişkin brusellozu	Doksisiklin 100 mg günde 2 kez + gentamisin 5 mg/kg/gün	Doksisiklin yaklaşık 6 hafta; gentamisin ilk 5-7 gün
Oral alternatif	Doksisiklin 100 mg günde 2 kez + rifampisin 600-900 mg/gün	Her ikisi 6 hafta
Spondilit/spondilodiskit	Doksisiklin + rifampisin + streptomisin veya gentamisin	Genellikle en az 12 hafta; klinik-radyolojik yanıta göre uzatılır
Nörobruselloz	Seftriakson 2 g günde 2 kez İV + doksisiklin + rifampisin	Seftriakson genellikle ilk 4-6 hafta; toplam tedavi en az 12 hafta, gerektiğinde daha uzun
Brucella endokarditi	Doksisiklin + rifampisin + streptomisin/gentamisin	Genellikle en az 12 hafta; klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik yanıta göre bireyselleştirilir
Komplike olmayan çocuk (<8 yaş)	TMP-SMX + rifampisin	6 hafta; kısa süreli rejimler relapsla ilişkili olabilir
Gebelikte komplike olmayan bruselloz*	Rifampisin + TMP-SMX veya rifampisin + seftriakson	Çalışmalarda çoğunlukla yaklaşık 6 hafta; gebelik haftası ve klinik duruma göre bireyselleştirilir

*Gebelikte bruselloz tedavisine ilişkin kanıtlar randomize çalışmalardan değil, gözlemsel kohort ve olgu serilerinden gelmektedir. Rifampisin-TMP-SMX ve rifampisin-seftriakson içeren rejimler bildirilmiştir; ilaç seçimi gebelik haftası, maternal klinik durum ve fetal/neonatal güvenlilik dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Kaynak: Erişkin ve fokal hastalık tedavi satırları Erdem et al. (2012), Hasanjani Roushan et al. (2006), Hasanjani Roushan, Soleimani Amiri, Janmohammadi, et

al. (2010), Keshtkar-Jahromi et al. (2012), Pappas et al. (2004), Reguera et al. (2003) ve Solera et al. (1995, 2004); çocukluk çağı satırı Khuri-Bulos et al. (1993), Lubani et al. (1989) ve Tanir et al. (2009); gebelik satırı Gulsun et al. (2011), Hasanjani Roushan et al. (2011) ve Inan et al. (2019) temel alınarak hazırlanmıştır.

Spondilit ve Spondilodiskit

Brucella spondiliti ve spondilodiskiti, relaps, nörolojik sekel ve yapısal komplikasyon riski nedeniyle komplike olmayan hastalıktan ayrı ele alınmalıdır. Prospektif randomize bir çalışmada farklı ikili ve üçlü rejimler karşılaştırılmış, tek bir rejimin tüm hastalarda açık üstünlüğü gösterilememiştir (Bayindir et al., 2003). Gözlemsel seriler ve literatür değerlendirmeleri, vertebral tutulum, apse veya nörolojik komplikasyonda tedavinin uzatılması gerektiğini desteklemektedir (Colmenero et al., 2008; Pappas et al., 2004). Klinik uygulamada doksisiklin-rifampisine başlangıçta streptomisin veya gentamisin eklenen üçlü rejimler sık kullanılır; toplam tedavi çoğunlukla en az 12 hafta sürdürülür ve klinik-radyolojik yanıta göre uzatılır.

Nörobruselloz

Nörobrusellozda santral sinir sistemine yeterli penetrasyon sağlayan ve hücre içi etkinliği bulunan ajanların birlikte kullanılması gerekir. Dört ülkeden 215 erişkin hastanın değerlendirildiği İstanbul çalışmasında seftriakson içeren rejimlerde relaps ve tedavi başarısızlığından oluşan birleşik olumsuz sonlanım, yalnız oral üçlü rejime göre daha düşük bulunmuştur (%3,6'ya karşı %14,3; p=0,017) (Erdem et al., 2012). Bu çalışma, seftriakson temelli kombinasyonları destekleyen başlıca karşılaştırmalı klinik verilerden biridir.

Seftriakson, doksisiklin ve rifampisin sık kullanılan üçlü rejimlerden biridir. Seftriaksonun ilk 4-6 hafta, toplam tedavinin en az 12 hafta uygulandığı rejimler klinik serilerde yaygındır; süre klinik yanıt, BOS bulguları ve gerektiğinde radyolojik izleme göre 3-

6 aya veya daha uzun süreye uzatılabilir (Erdem et al., 2012; Pappas et al., 2007). Rutin kortikosteroid kullanımını destekleyen güçlü kanıt yoktur; papilödem, miyelopati, radikülopati, ensefalit veya belirgin kraniyal sinir tutulumu gibi seçilmiş durumlarda bireysel olarak değerlendirilebilir.

Brucella Endokarditi

Brucella endokarditi nadir ancak yüksek mortalite riski taşıyan fokal bir formdur. Randomize çalışma bulunmadığından antimikrobiyal yaklaşım olgu serileri ve retrospektif kohortlara dayanır. Doksisiklin ve rifampisine aminoglikozid eklenen uzun süreli kombinasyonlar sık kullanılır; rejim kapak tutulumu, protez materyal, kalp yetersizliği, apse ve cerrahi planına göre bireyselleştirilmelidir (Reguera et al., 2003). Aminoglikozid tedavisinde nefrotoksisite ve ototoksisite izlenmelidir.

Cerrahi gereksinim hasta bazında değerlendirilmelidir. 1966-2011 arasında bildirilen 308 *Brucella* endokarditi olgusunun analizinde mortalite yalnız medikal tedavi alanlarda %32,7, cerrahi ile medikal tedavinin birlikte uygulandığı grupta %6,7 bulunmuştur (Keshtkar-Jahromi et al., 2012). Kalp yetersizliği, ciddi kapak destrüksiyonu, perivalvüler apse, büyük vejetasyon veya protez kapak tutulumu varlığında cerrahi yaklaşım erken değerlendirilmelidir.

Endokarditte optimal antimikrobiyal süreyi belirleyen randomize veri yoktur. Reguera ve arkadaşlarının serisinde üç aylık tedavi sonrası uzun dönem izlemde relaps bildirilmemiştir; ancak daha uzun süreli rejimler de kullanılmaktadır (Reguera et al., 2003). Tedavinin en az 12 hafta sürdürülmesi; protez kapak, apse, cerrahi uygulanmaması, persistan bakteriyemi veya yavaş klinik yanıt varlığında sürenin uzatılması uygun bir yaklaşımdır. Süre klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik yanıta göre bireyselleştirilmelidir.

Kinolonlar ve Alternatif Tedaviler

Florokinolon içeren kombinasyonlar araştırılmış olmakla birlikte standart doksisiklin-aminoglikozid rejimine üstünlükleri gösterilmemiştir. Prospektif randomize çalışmada ofloksasin-rifampisin ile doksisiklin-rifampisin benzer sonuçlar verirken (Akova et al., 1993), daha büyük bir randomize çalışmada doksisiklin-streptomisin grubu en yüksek klinik yanıt ve en düşük tedavi başarısızlığı oranına sahipti (Hashemi et al., 2012). Florokinolonlar, standart ajanların kullanılamadığı veya toksisite/ilaç etkileşimi nedeniyle alternatif gereken seçilmiş hastalarda kombinasyonun bir bileşeni olarak düşünülebilir.

Özel Hasta Grupları

Gebelikte bruselloz spontan abortus, preterm doğum, intrauterin fetal ölüm ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Türkiye'den 23 merkezin katıldığı 242 olguluk retrospektif çalışmada gebelik komplikasyonu oranı %14,0; abortus, preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm oranları sırasıyla %6,2, %1,2 ve %2,1 olarak bildirilmiştir (Inan et al., 2019). Peru'daki 101 olguluk seride de benzer komplikasyonlar gözlenmiş ve tedavinin başvurudan sonraki ilk iki hafta içinde başlanması daha düşük komplikasyon oranıyla ilişkili bulunmuştur (Vilchez et al., 2015).

Gebelikte antimikrobiyal tedaviye ilişkin kanıt düzeyi düşüktür ve randomize kontrollü çalışma yoktur. Inan ve arkadaşlarının 242 olguluk çalışmasında 11 farklı rejim kullanılmış; en sık seftriakson-rifampisin, TMP-SMX-rifampisin ve TMP-SMX-seftriakson-rifampisin uygulanmış, rejim ile obstetrik komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (Inan et al., 2019). Daha küçük bir Türkiye serisinde seftriakson-rifampisin daha iyi tedavi yanıtıyla ilişkilendirilmiş (Gulsun et al., 2011); İran'daki 19 olguluk seride rifampisin-TMP-SMX alan 13 hastanın dokuzunda term doğum, dördünde abortus bildirilmiştir (Hasanjani Roushan et

al., 2011). Mevcut veriler belirli bir rejimin kesin üstünlüğünü göstermediğinden tedavi; gebelik haftası, fokal tutulum ve ilaç güvenliliğine göre bireyselleştirilmelidir.

Çocukluk çağı brusellozunda kanıtlar erişkinlere göre daha sınırlıdır; ancak özgün pediatrik çalışmalar oral kombinasyon rejimlerini desteklemektedir. Çok merkezli 1100 çocukluk terapötik çalışmasında TMP-SMX monoterapisi daha yüksek, rifampisin içeren kombinasyonlar daha düşük relaps oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (Lubani et al., 1989). Prospektif 113 çocukluk çalışmasında TMP-SMX-rifampisinin altı haftalık kullanımı iyi tolere edilmiş ve dört relaps bildirilmiştir (Khuri-Bulos et al., 1993). Türkiye'den 90 çocuk olguda yaşa göre TMP-SMX-rifampisin veya doksisiklin-rifampisin çoğunlukla altı hafta uygulanmış ve düşük relaps oranlarıyla etkili bulunmuştur (Tanir et al., 2009).

Relaps ve Tedavi Sonrası İzlem

Relaps, başlangıç tedavisine yanıt sonrası brusellozla uyumlu bulgu ve semptomların yeniden ortaya çıkmasıdır; sıklığı tedavi rejimi ve hasta özelliklerine göre değişir. Ariza ve arkadaşlarının prospektif olarak izlediği 530 hastada 86 relaps saptanmış; daha az etkili antibiyotik rejimi en güçlü ilişkili faktör olmuştur (OR 8,3; %95 güven aralığı [GA] 4,6-15,1). Başlangıç kan kültürü pozitifliği, semptom süresinin ≤10 gün olması, erkek cinsiyet ve trombositopeni de bağımsız risk faktörleridir (Ariza et al., 1995). Solera ve arkadaşlarının 200 akut olguluk çalışmasında ≥38,3 °C ateş, başlangıç kan kültürü pozitifliği ve tedavi öncesi semptom süresinin <10 gün olması 12 aylık relapsı bağımsız olarak öngörmüştür (Solera et al., 1998). Randomize bir tedavi çalışmasında relapsların %69,2'si tedavi bitiminden sonraki ilk altı ayda görülmüştür (Hasanjani Roushan et al., 2004).

Relapsın klinik bulguları ilk epizoda göre daha silik olabilir. Ariza ve arkadaşlarının serisinde relaps sırasında kan kültürü

olguların %65'inde yeniden *B. melitensis* pozitif bulunmuştur; bu nedenle objektif relaps kuşkusunda kültürler tekrarlanmalı ve semptomlara göre fokal tutulum araştırılmalıdır (Ariza et al., 1995). Önceki rejimin etkinliği, doz ve süresi ile tedavi uyumu yeniden değerlendirilmelidir. Endemik bölgelerde devam eden hayvan veya pastörize edilmemiş süt ürünü maruziyetinde reinfeksiyon da göz önünde bulundurulmalı; tedavi önceki rejim, yeni kültür sonuçları ve saptanan fokal odağa göre bireyselleştirilmelidir.

Serolojik titrelerin tedavi sonrası seyri klinik kürle birebir örtüşmez. Klinik olarak iyileşmiş 175 hastada SAT titresinin ≥1:320 düzeyinde kalması 6 ve 12. aylarda sırasıyla %23,4 ve %12,6; 2-ME titresinin ≥1:80 kalması ise %29,1 ve %13,7 oranında bildirilmiştir (Hasanjani Roushan, Soleimani Amiri, Laly, et al., 2010). *Brucella*capt titreleri başarılı tedavi sonrası genellikle azalsa da düşüş hızı değişkendir (Bosilkovski et al., 2010). Kantitatif PCR çalışmalarında *Brucella* DNA'sı klinik iyileşmeye rağmen uzun süre saptanabilmiş ve DNA yükü relaps gelişenlerle gelişmeyenleri güvenilir biçimde ayıramamıştır (Navarro et al., 2006; Vrioni et al., 2008). Bu nedenle izlemde temel yaklaşım klinik değerlendirmedir; seroloji ve moleküler testler tek başına kür veya relaps ölçütü olarak kullanılmamalıdır.

Korunma ve Kontrol

İnsan brusellozu yükünü kalıcı olarak azaltmanın temel yolu hayvan rezervuarındaki enfeksiyonu kontrol etmektir. Hayvan aşılama, enfekte sürülerin saptanması, test-kesim stratejileri, hayvan hareketlerinin denetlenmesi ve veterinerlik sürveyansı temel bileşenlerdir. Moğolistan'da yapılan çalışmada sığır ve küçük ruminantların kitlesel aşılanmasına dayalı 10 yıllık programın insan hastalık yükünü azaltabileceği ve sektörler arası maliyet paylaşımıyla maliyet-etkili olabileceği gösterilmiştir (Roth et al.,

2003). Bu sonuç, insan ve hayvan sağlığının birlikte ele alındığı Tek Sağlık yaklaşımını desteklemektedir.

Bireysel korunmada çiğ süt ve pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmemesi kritik önemdedir. Çiğ inek sütüne bağlı *B. abortus* RB51 enfeksiyonunda insan ve süt sığırı izolatlarının epidemiyolojik ve moleküler olarak ilişkilendirilmesi, gıda kaynaklı bulaşı doğrudan göstermiştir (Cossaboom et al., 2018); çiğ deve sütü sonrası bakteriyemik olgular da bildirilmiştir (Rhodes et al., 2016). Veteriner hekimler, mezbaha çalışanları, hayvan yetiştiricileri ve enfekte hayvan dokularıyla temas eden kişiler için eldiven, göz-yüz koruması ve uygun iş hijyeni önemlidir; Türkiye'deki veteriner hekimlerde *Brucella* maruziyetinin serolojik olarak gösterilmesi mesleki riskin yerel önemini desteklemektedir (Ergönül et al., 2006). İnsanlarda ruhsatlı bir bruselloz aşısı bulunmadığından korunma hayvan hastalığının kontrolü, gıda güvenliği ve mesleki önlemlere dayanır (Perkins et al., 2010).

Laboratuvar güvenliği korunmanın temel bileşenlerinden biridir. *Brucella* türleri düşük enfektif doz ve aerosol bulaşı nedeniyle laboratuvar kaynaklı enfeksiyon açısından yüksek risk taşır. Açık tezgahta kültür manipülasyonu, kültür plağının koklanması, aerosol oluşturan işlemler ile mukozal veya perkütan temas başlıca yüksek riskli maruziyetlerdir. Laboratuvar olgularını inceleyen çalışmalarda biyogüvenlik kabini kullanımı, maruziyetin risk sınıflaması, yüksek riskli kişilerde erken temas sonrası profilaksi ve altı aya kadar klinik/serolojik izlem başlıca önleme stratejileridir (Robichaud et al., 2004; Traxler et al., 2013). *B. abortus* RB51 suşu rifampisine doğal dirençli olduğundan bu suşla ilişkili maruziyetlerde rifampisin içeren profilaksi veya tedaviden kaçınılmalıdır (Cossaboom et al., 2018).

Sonuç

Bruselloz, özellikle Türkiye gibi endemik ülkelerde önemini sürdüren sistemik bir zoonozdur. Tanı; uyumlu klinik tablo, ayrıntılı epidemiyolojik öykü, kültür ve uygun serolojik incelemelerin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Serolojik sonuçlar klinik ve epidemiyolojik bağlamdan bağımsız yorumlanmamalıdır. Fokal hastalığın erken tanınması tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi açısından kritik önemdedir.

Brucella'nın hücre içi yerleşimi nedeniyle yeterli süreli kombinasyon tedavisi esastır. Komplike olmayan erişkin hastalıkta altı haftalık doksisiklin temelli rejimler kullanılırken spondilit, nörobruselloz ve endokarditte daha uzun süreli, çoklu ilaç kombinasyonları gerekir. Gebelik ve çocukluk çağında ilaç seçimi ayrıca bireyselleştirilmelidir. Tedavi sonrası seropozitifliğin sürmesi tek başına aktif enfeksiyon veya relaps anlamına gelmez; relaps kuşkusunda gözden kaçmış fokal enfeksiyon araştırılmalıdır. Toplum yükünün kalıcı biçimde azaltılması, insan olgularının tedavisinin yanı sıra veterinerlik hizmetleri, hayvan aşılama, güvenli süt ürünleri tüketimi, mesleki korunma ve laboratuvar biyogüvenliğini bütünleştiren Tek Sağlık yaklaşımını gerektirir.

Kaynakça

Akova, M., Uzun, O., Akalin, H. E., Hayran, M., Unal, S., & Gür, D. (1993). Quinolones in treatment of human brucellosis: Comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37*(9), 1831-1834. https://doi.org/10.1128/AAC.37.9.1831

Al-Attas, R. A., Al-Khalifa, M., Al-Qurashi, A. R., Badawy, M., & Al-Gualy, N. (2000). Evaluation of PCR, culture and serology for the diagnosis of acute human brucellosis. *Annals of Saudi Medicine, 20*(3-4), 224-228. https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.224

Ariza, J., Corredoira, J., Pallarés, R., Viladrich, P. F., Rufí, G., Pujol, M., & Gudiol, F. (1995). Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clinical Infectious Diseases, 20*(5), 1241-1249. https://doi.org/10.1093/clinids/20.5.1241

Ariza, J., Gudiol, F., Pallares, R., Viladrich, P. F., Rufi, G., Corredoira, J., & Miravitlles, M. R. (1992). Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Annals of Internal Medicine, 117*(1), 25-30. https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-1-25

Ariza, J., Servitje, O., Pallarés, R., Fernández-Viladrich, P., Rufí, G., Peyrí, J., & Gudiol, F. (1989). Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Archives of Dermatology, 125*(3), 380-383. https://doi.org/10.1001/archderm.1989.01670150070010

Bayindir, Y., Sonmez, E., Aladag, A., & Buyukberber, N. (2003). Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: A prospective,

randomized study. *Journal of Chemotherapy, 15*(5), 466-471. https://doi.org/10.1179/joc.2003.15.5.466

Bosilkovski, M., Krteva, L., Caparoska, S., & Dimzova, M. (2004). Osteoarticular involvement in brucellosis: Study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croatian Medical Journal*, *45*(6), 727-733.

Bosilkovski, M., Spasovska, K., Sopova, Z., & Vidinic, I. (2010). The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *33*(5), 435-442. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2009.06.001

Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., Baran, A. I., Karsen, H., Evirgen, O., & Akdeniz, H. (2010). Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: A retrospective evaluation and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*, *14*(6), e469-e478. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.06.031

Byndloss, M. X., & Tsolis, R. M. (2016). Brucella spp. virulence factors and immunity. *Annual Review of Animal Biosciences*, *4*, 111-127. https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111326

Celli, J., de Chastellier, C., Franchini, D.-M., Pizarro-Cerda, J., Moreno, E., & Gorvel, J.-P. (2003). Brucella evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. *Journal of Experimental Medicine*, *198*(4), 545-556. https://doi.org/10.1084/jem.20030088

Colmenero, J. D., Queipo-Ortuño, M. I., Reguera, J. M., Baeza, G., Salazar, J. A., & Morata, P. (2005). Real time polymerase chain reaction: A new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(7), 1025-1027. https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.049411

Colmenero, J. D., Reguera, J. M., Martos, F., Sanchez-De-Mora, D., Delgado, M., Causse, M., Martin-Farfan, A., & Juarez, C. (1996). Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine*, *75*(4), 195-211. https://doi.org/10.1097/00005792-199607000-00003

Colmenero, J. D., Ruiz-Mesa, J. D., Plata, A., Bermúdez, P., Martín-Rico, P., Queipo-Ortuño, M. I., & Reguera, J. M. (2008). Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clinical Infectious Diseases*, *46*(3), 426-433. https://doi.org/10.1086/525266

Cossaboom, C. M., Kharod, G. A., Salzer, J. S., Tiller, R. V., Campbell, L. P., Wu, K., Negrón, M. E., Ayala, N., Evert, N., Radowicz, J., Shuford, J., & Stonecipher, S. (2018). Notes from the field: *Brucella abortus* vaccine strain RB51 infection and exposures associated with raw milk consumption—Wise County, Texas, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*(9), 286. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6709a4

Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Hattendorf, J., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012). Clinical manifestations of human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *6*(12), e1929. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001929

Díaz, R., Casanova, A., Ariza, J., & Moriyón, I. (2011). The Rose Bengal Test in human brucellosis: A neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *5*(4), e950. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000950

Dokuzoğuz, B., Ergönül, Ö., Baykam, N., Esener, H., Kılıç, S., Çelikbaş, A., Eren, Ş., & Esen, B. (2005). Characteristics of B. melitensis versus B. abortus bacteraemias. *Journal of*

Infection, *50*(1), 41-45. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.02.005

Erdem, H., Inan, A., Elaldi, N., Tekin, R., Gulsun, S., Ataman-Hatipoglu, C., Beeching, N., Deveci, O., Yalci, A., Bolukcu, S., Dagli, O., & Brucellosis Study Group. (2014). Respiratory system involvement in brucellosis: The results of the Kardelen study. *Chest*, *145*(1), 87-94. https://doi.org/10.1378/chest.13-0240

Erdem, H., Kilic, S., Sener, B., Acikel, C., Alp, E., Karahocagil, M., Yetkin, F., Inan, A., Kecik-Bosnak, V., Gul, H. C., Tekin-Koruk, S., Ceran, N., Demirdal, T., Yilmaz, G., Ulu-Kilic, A., Ceylan, B., Dogan-Celik, A., Nayman-Alpat, S., Tekin, R., ... Pappas, G. (2013). Diagnosis of chronic brucellar meningitis and meningoencephalitis: The results of the Istanbul-2 study. *Clinical Microbiology and Infection*, *19*(2), E80-E86. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12092

Erdem, H., Ulu-Kilic, A., Kilic, S., Karahocagil, M., Shehata, G., Eren-Tulek, N., Yetkin, F., Celen, M. K., Ceran, N., Gul, H. C., Mert, G., Tekin-Koruk, S., Dizbay, M., Inal, A. S., Nayman-Alpat, S., Bosilkovski, M., Inan, D., Saltoglu, N., Abdel-Baky, L., ... Leblebicioglu, H. (2012). Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: Results of the Istanbul study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *56*(3), 1523-1528. https://doi.org/10.1128/AAC.05974-11

Ergönül, Ö., Zeller, H., Kılıç, S., Kutlu, S., Kutlu, M., Cavusoglu, S., Esen, B., & Dokuzoğuz, B. (2006). Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *International Journal of Infectious Diseases*, *10*(6), 465-469. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.06.005

Freire, M. L., Machado de Assis, T. S., Silva, S. N., & Cota, G. (2024). Diagnosis of human brucellosis: Systematic review

and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *18*(3), e0012030. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012030

Geyik, M. F., Gür, A., Nas, K., Cevik, R., Saraç, J., Dikici, B., & Ayaz, C. (2002). Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: A study of 195 cases. *Swiss Medical Weekly*, *132*(7-8), 98-105. https://doi.org/10.57187/smw.2002.09900

Gotuzzo, E., Carrillo, C., Guerra, J., & Llosa, L. (1986). An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: The value of bone marrow culture. *The Journal of Infectious Diseases*, *153*(1), 122-125. https://doi.org/10.1093/infdis/153.1.122

Guler, S., Kokoglu, O. F., Ucmak, H., Gul, M., Ozden, S., & Ozkan, F. (2014). Human brucellosis in Turkey: Different clinical presentations. *The Journal of Infection in Developing Countries*, *8*(5), 581-588. https://doi.org/10.3855/jidc.3510

Gulsun, S., Aslan, S., Satici, O., & Gul, T. (2011). Brucellosis in pregnancy. *Tropical Doctor*, *41*(2), 82-84. https://doi.org/10.1258/td.2011.100386

Guven, T., Ugurlu, K., Ergonul, O., Kocagul Celikbas, A., Eren Gok, S., Comoglu, S., Baykam, N., & Dokuzoguz, B. (2013). Neurobrucellosis: Clinical and diagnostic features. *Clinical Infectious Diseases*, *56*(10), 1407-1412. https://doi.org/10.1093/cid/cit072

Guzmán-Verri, C., Manterola, L., Sola-Landa, A., Parra, A., Cloeckaert, A., Garin, J., Gorvel, J.-P., Moriyón, I., Moreno, E., & López-Goñi, I. (2002). The two-component system BvrR/BvrS essential for *Brucella abortus* virulence regulates the expression of outer membrane proteins with counterparts in members of the Rhizobiaceae. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

America, 99(19), 12375-12380. https://doi.org/10.1073/pnas.192439399

Hasanjani Roushan, M. R., Baiani, M., Asnafi, N., & Saedi, F. (2011). Outcomes of 19 pregnant women with brucellosis in Babol, northern Iran. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 105*(9), 540-542. https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.06.003

Hasanjani Roushan, M. R., Esmailnejad Gangi, S. M., & Asgarzadeh Ahmadi, S. A. (2004). Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. *Swiss Medical Weekly, 134*(37-38), 564-568. https://doi.org/10.4414/smw.2004.10665

Hasanjani Roushan, M. R., Mohraz, M., Hajiahmadi, M., Ramzani, A., & Valayati, A. A. (2006). Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clinical Infectious Diseases, 42*(8), 1075-1080. https://doi.org/10.1086/501359

Hasanjani Roushan, M. R., Soleimani Amiri, M. J., Janmohammadi, N., Sadeghi Hadad, M., Javanian, M., Baiani, M., & Bijani, A. (2010). Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: A randomized clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 65*(5), 1028-1035. https://doi.org/10.1093/jac/dkq064

Hasanjani Roushan, M. R., Soleimani Amiri, M. J., Laly, A., Mostafazadeh, A., & Bijani, A. (2010). Follow-up standard agglutination and 2-mercaptoethanol tests in 175 clinically cured cases of human brucellosis. *International Journal of Infectious Diseases, 14*(3), e250-e253. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.008

Hashemi, S. H., Gachkar, L., Keramat, F., Mamani, M., Hajilooi, M., Janbakhsh, A., Majzoobi, M. M., & Mahjub, H. (2012). Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: A randomized clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases, 16*(4), e247-e251. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.12.003

Inan, A., Erdem, H., Elaldi, N., Gulsun, S., Karahocagil, M. K., Pekok, A. U., Ulug, M., Tekin, R., Bosilkovski, M., Kaya, S., Haykir-Solay, A., Demirdal, T., Kaya, S., Sunnetcioglu, M., Sener, A., Tosun, S., Aydin, E., Ural, S., Yamazhan, T., ... Beeching, N. J. (2019). Brucellosis in pregnancy: Results of multicenter ID-IRI study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *38*(7), 1261-1268. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03540-z

Keshtkar-Jahromi, M., Razavi, S.-M., Gholamin, S., Keshtkar-Jahromi, M., Hossain, M., & Sajadi, M. M. (2012). Medical versus medical and surgical treatment for brucella endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery*, *94*(6), 2141-2146. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.07.006

Khuri-Bulos, N. A., Daoud, A. H., & Azab, S. M. (1993). Treatment of childhood brucellosis: Results of a prospective trial on 113 children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *12*(5), 377-381. https://doi.org/10.1097/00006454-199305000-00005

Laine, C. G., Johnson, V. E., Scott, H. M., & Arenas-Gamboa, A. M. (2023). Global estimate of human brucellosis incidence. *Emerging Infectious Diseases*, *29*(9), 1789-1797. https://doi.org/10.3201/eid2909.230052

Lapaque, N., Moriyón, I., Moreno, E., & Gorvel, J.-P. (2005). Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Current Opinion in Microbiology, 8*(1), 60-66. https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.12.003

Lubani, M. M., Dudin, K. I., Sharda, D. C., Ndhar, D. S., Araj, G. F., Hafez, H. A., Al-Saleh, Q. A., Helin, I., & Salhi, M. M. (1989). A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *8*(2), 75-78. https://doi.org/10.1097/00006454-198901001-00025

Memish, Z. A., Almuneef, M., Mah, M. W., Qassem, L. A., & Osoba, A. O. (2002). Comparison of the Brucella Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *44*(2), 129-132. https://doi.org/10.1016/S0732-8893(02)00426-1

Meng, F., Pan, X., & Tong, W. (2018). Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, *13*(2), e0191993. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993

Mert, A., Ozaras, R., Tabak, F., Bilir, M., Yilmaz, M., Kurt, C., Ongoren, S., Tanriverdi, M., & Ozturk, R. (2003). The sensitivity and specificity of Brucella agglutination tests. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *46*(4), 241-243. https://doi.org/10.1016/S0732-8893(03)00081-6

Mesner, O., Riesenberg, K., Biliar, N., Borstein, E., Bouhnik, L., Peled, N., & Yagupsky, P. (2007). The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: Congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. *Clinical Infectious Diseases*, *45*(12), e135-e140. https://doi.org/10.1086/523726

Navarro, E., Segura, J. C., Castaño, M. J., & Solera, J. (2006). Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. *Clinical Infectious Diseases*, *42*(9), 1266-1273. https://doi.org/10.1086/503035

Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. (2005). Brucellosis. *The New England Journal of Medicine*, *352*(22), 2325-2336. https://doi.org/10.1056/NEJMra050570

Pappas, G., Akritidis, N., & Christou, L. (2007). Treatment of neurobrucellosis: What is known and what remains to be answered. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *5*(6), 983-990. https://doi.org/10.1586/14787210.5.6.983

Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., & Tsianos, E. V. (2006). The new global map of human brucellosis. *The Lancet Infectious Diseases*, *6*(2), 91-99. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6

Pappas, G., Seitaridis, S., Akritidis, N., & Tsianos, E. (2004). Treatment of brucella spondylitis: Lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *24*(5), 502-507. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.05.003

Perkins, S. D., Smither, S. J., & Atkins, H. S. (2010). Towards a Brucella vaccine for humans. *FEMS Microbiology Reviews*, *34*(3), 379-394. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00211.x

Reguera, J. M., Alarcón, A., Miralles, F., Pachón, J., Juárez, C., & Colmenero, J. D. (2003). Brucella endocarditis: Clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *22*(11), 647-650. https://doi.org/10.1007/s10096-003-1026-z

Rhodes, H. M., Williams, D. N., & Hansen, G. T. (2016). Invasive human brucellosis infection in travelers to and immigrants from the Horn of Africa related to the consumption of raw camel milk. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *14*(3), 255-260. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.03.013

Robichaud, S., Libman, M., Behr, M., & Rubin, E. (2004). Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clinical Infectious Diseases*, *38*(12), e119-e122. https://doi.org/10.1086/421024

Rolando, I., Olarte, L., Vilchez, G., Lluncor, M., Otero, L., Paris, M., Carrillo, C., & Gotuzzo, E. (2008). Ocular manifestations associated with brucellosis: A 26-year experience in Peru. *Clinical Infectious Diseases*, *46*(9), 1338-1345. https://doi.org/10.1086/529442

Roth, F., Zinsstag, J., Orkhon, D., Chimed-Ochir, G., Hutton, G., Cosivi, O., Carrin, G., & Otte, J. (2003). Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: Case study. *Bulletin of the World Health Organization*, *81*(12), 867-876.

Santos, R. L., Souza, T. D., Mol, J. P. S., Eckstein, C., & Paíxão, T. A. (2021). Canine brucellosis: An update. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*, 594291. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.594291

Skalsky, K., Yahav, D., Bishara, J., Pitlik, S., Leibovici, L., & Paul, M. (2008). Treatment of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, *336*(7646), 701-704. https://doi.org/10.1136/bmj.39497.500903.25

Solera, J., Geijo, P., Largo, J., Rodriguez-Zapata, M., Gijón, J., Martinez-Alfaro, E., Navarro, E., & Macia, M. A. (2004). A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clinical Infectious Diseases*, *39*(12), 1776-1782. https://doi.org/10.1086/426024

Solera, J., Martínez-Alfaro, E., Espinosa, A., Castillejos, M. L., Geijo, P., & Rodríguez-Zapata, M. (1998). Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *Journal*

of Infection, *36*(1), 85-92. https://doi.org/10.1016/S0163-4453(98)93342-4

Solera, J., Rodríguez-Zapata, M., Geijo, P., Largo, J., Paulino, J., Sáez, L., Martínez-Alfaro, E., Sánchez, L., Sepulveda, M. A., & Ruiz-Ribó, M. D. (1995). Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *39*(9), 2061-2067. https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2061

Solís García del Pozo, J., & Solera, J. (2012). Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLOS ONE*, *7*(2), e32090. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032090

Tanir, G., Tufekci, S. B., & Tuygun, N. (2009). Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatrics International*, *51*(1), 114-119. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02661.x

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2024). *Türkiye'de bruselloz: Mevcut durum raporu*. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-ve-vektorel-hastaliklar-db/Dokumanlar/Raporlar/Tr_Bruselloz_Mevcut_Durum.pdf

Traxler, R. M., Guerra, M. A., Morrow, M. G., Haupt, T., Morrison, J., Saah, J. R., Smith, C. G., Williams, C., Fleischauer, A. T., Lee, P. A., Stanek, D., Trevino-Garrison, I., Franklin, P., Oakes, P., Hand, S., Shadomy, S. V., Blaney, D. D., Lehman, M. W., Benoit, T. J., ... Smith, T. L. (2013). Review of brucellosis cases from laboratory exposures in the United States in 2008 to 2011 and improved strategies for disease prevention. *Journal of Clinical Microbiology*, *51*(9), 3132-3136. https://doi.org/10.1128/JCM.00813-13

Vilchez, G., Espinoza, M., D'Onadio, G., Saona, P., & Gotuzzo, E. (2015). Brucellosis in pregnancy: Clinical aspects and

obstetric outcomes. *International Journal of Infectious Diseases*, *38*, 95-100. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.027

Vrioni, G., Pappas, G., Priavali, E., Gartzonika, C., & Levidiotou, S. (2008). An eternal microbe: Brucella DNA load persists for years after clinical cure. *Clinical Infectious Diseases*, *46*(12), e131-e136. https://doi.org/10.1086/588482

Yagupsky, P., Morata, P., & Colmenero, J. D. (2019). Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clinical Microbiology Reviews*, *33*(1), e00073-19. https://doi.org/10.1128/CMR.00073-19

Yetkin, M. A., Erdinc, F. S., Bulut, C., & Tulek, N. (2005). Epididymoorchitis due to brucellosis in central Anatolia, Turkey. *Urologia Internationalis*, *75*(3), 235-238. https://doi.org/10.1159/000087801

Young, E. J. (1995). An overview of human brucellosis. *Clinical Infectious Diseases*, *21*(2), 283-290. https://doi.org/10.1093/clinids/21.2.283

Yumuk, Z., & O'Callaghan, D. (2012). Brucellosis in Turkey - an overview. *International Journal of Infectious Diseases*, *16*(4), e228-e235. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.12.011

BÖLÜM 6

LABORATUVAR HAYVANLARINDA ZOONOTIK POTANSIYELE SAHIP BAKTERIYEL AJANLARIN GENOMIK SÜRVEYANSI VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMI

Asude Gülçe ORYAŞIN[1]
Erman ORYAŞIN[2]

GİRİŞ

Laboratuvar hayvanları -başta rat (*Rattus norvegicus*), fare (*Mus musculus*) ve tavşan (*Oryctolagus cuniculus*) olmak üzere- biyomedikal araştırmaların, ilaç geliştirme süreçlerinin ve temel bilim çalışmalarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Bu hayvanların kontrollü barınma koşullarında yetiştirilmesi ve sağlık izlemesinden geçirilmesi, klinik dışı popülasyonlara kıyasla enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltmakla birlikte, laboratuvar hayvanı kolonilerini bakteriyel patojenlerden tamamen arındırmak mümkün değildir (Pritchett-Corning ve ark., 2020). Barınma tesislerinde çalışan araştırmacılar, hayvan bakıcıları, veteriner hekimler ve teknik

[1]Öğr. Gör. Dr., Experimental Animal Unit, Faculty of Veterinary Medicine, Aydın Adnan Menderes University, 09100 Aydın, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7219-2879

[2]Prof. Dr., Recombinant DNA and Recombinant Protein Research Center (REDPROM) and Aydın Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Medical Laboratory Techniques Program, Aydın Adnan Menderes University, Aydın, Türkiye. ORCID: 0000-0003-1242-7434

personel, hayvanlarla doğrudan temas, aerosol maruziyeti, ısırık ve tırmalama yaralanmaları ya da kontamine altlık ve ekipmanla temas yoluyla zoonotik ajanlara maruz kalabilmektedir (Princeton Üniversitesi Çevre Sağlığı ve Güvenliği Ofisi [EHS], 2023). Bu maruziyet, yalnızca bireysel bir mesleki sağlık sorunu olmanın ötesinde, hastane ve araştırma tesisi ölçeğinde enfeksiyon kontrolü ve daha geniş ölçekte halk sağlığı açısından da önem taşımaktadır.

Son yirmi yılda yüksek verimli dizileme (high-throughput sequencing) teknolojilerinin erişilebilir hale gelmesi, zoonotik bakteriyel ajanların izlenmesinde paradigma değişikliğine yol açmıştır. Klasik kültür bazlı ve serolojik sürveyans yöntemlerinin yanına, tüm genom dizileme (whole genome sequencing, WGS) temelli moleküler epidemiyoloji, antimikrobiyal direnç (AMR) gen taraması ve filogenomik analiz yaklaşımları eklenmiştir (Ellington ve ark., 2017; Kerkhof, 2024). Bu yaklaşımlar, patojenlerin köken belirlenmesini, salgın zincirlerinin rekonstrüksiyonunu ve direnç determinantlarının erken tespitini mümkün kılarak, hem laboratuvar hayvanı sağlığı hem de bu hayvanlarla temas eden insan popülasyonlarının korunması için kritik bir araç sunmaktadır. Bununla birlikte, laboratuvar hayvanı kolonilerine özgü genomik sürveyans verisi, yaban ve evcil hayvan popülasyonlarına kıyasla literatürde daha sınırlı sayıda çalışmayla temsil edilmektedir; mevcut derlemelerin büyük bölümü serbest yaşayan veya sinantropik kemirgenleri ele almakta, kontrollü laboratuvar ortamına özgü riskleri ve genomik izleme fırsatlarını ayrı bir eksende değerlendirmemektedir (bkz. örn. yaban kemirgenlerine odaklanan yakın tarihli bir derleme; Silva ve ark., 2025). Bu bölüm, söz konusu boşluğu, laboratuvar hayvanı barınma tesislerinde epidemiyolojik ve mesleki açıdan önem taşıyan başlıca zoonotik bakteriyel ajanları -etken bazında- ele alarak ve bu ajanların genomik sürveyansına ilişkin güncel yaklaşımları sentezleyerek daraltmayı amaçlamaktadır.

Bu bölümde, öncelikle kemirgen (rat ve fare) kaynaklı başlıca zoonotik bakteriyel ajanlar (*Streptobacillus moniliformis*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Leptospira* spp., *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* ve *Helicobacter* spp.) ele alınacak; ardından tavşana özgü solunum yolu patojenleri (*Bordetella bronchiseptica* ve *Pasteurella multocida*) tartışılacaktır. Takip eden bölümde bu ajanların genomik sürveyansına yönelik yöntemsel çerçeve ve One Health perspektifinden entegrasyon olanakları ele alınacak; ardından tür-özgü karantina, barınma standartları ve sağlık izleme protokolleri veteriner hekimlik pratiği perspektifinden tartışılacak, son olarak laboratuvar hayvanı tesislerinde biyogüvenlik ve halk sağlığı açısından pratik öneriler sunulacaktır.

1. Kemirgen Kaynaklı Zoonotik Bakteriyel Ajanlar

1.1 *Streptobacillus moniliformis* (Rat Isırığı Humması)

Streptobacillus moniliformis, ratların nazofarengeal florasında kommensal olarak bulunan, Gram-negatif, pleomorfik bir bakteridir ve insanlarda "rat ısırığı humması" (rat-bite fever, RBF) olarak bilinen akut febril hastalığın başlıca etkenlerinden biridir (Elliott, 2007). Laboratuvar ve pet rat popülasyonlarında taşıyıcılık oranlarının %50-100 aralığında değişebildiği bildirilmektedir; bu durum, klinik olarak sağlıklı görünen hayvanların dahi önemli bir enfeksiyon kaynağı oluşturabileceğini göstermektedir (Elliott, 2007; Gaastra ve ark., 2009). İnsan enfeksiyonu tipik olarak ısırık, tırmalama veya kontamine materyalle temas sonrası ateş, döküntü ve poliartralji ile seyreder; tedavi edilmediğinde endokardit ve septik artrit gibi ciddi komplikasyonlara ilerleyebilir (Elliott, 2007). Tanısal zorluk, etkenin standart kültür ortamlarında üretilmesinin güç olması ve rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla gözden kaçmasından kaynaklanmaktadır; bu nedenle moleküler yöntemler (16S rRNA dizileme, PCR) tanı doğrulamasında giderek daha fazla

rol oynamaktadır (Eisenberg ve ark., 2016). Genomik düzeyde *S. moniliformis* izolatlarının karşılaştırmalı analizleri henüz sınırlı olup, laboratuvar hayvanı kolonilerinden elde edilen suşların insan klinik izolatlarıyla filogenetik ilişkisini aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2 *Salmonella enterica*

Salmonella enterica alt türleri, laboratuvar kemirgenlerinde nadir görülmekle birlikte, kontamine yem, altlık veya vahşi kemirgen istilası yoluyla koloniye girdiğinde hızla yayılabilen, önemli bir zoonotik ve gıda kaynaklı patojendir (Pritchett-Corning ve ark., 2020). Tüm genom dizileme temelli yaklaşımlar, *Salmonella* serotiplendirmesinde ve AMR determinantlarının tahmininde klasik yöntemlere kıyasla yüksek doğruluk sağlamakta, izolatlar arasındaki epidemiyolojik bağlantıların tek nükleotid polimorfizmi (SNP) düzeyinde çözümlenmesine olanak tanımaktadır (Uelze ve ark., 2020). Yaban kemirgenlerinde yürütülen genomik sürveyans çalışmaları, çoklu ilaç dirençli *Salmonella* suşlarının kemirgen popülasyonlarında dolaşabildiğini ve bu suşların tarımsal ve kentsel ortamlarda insan-hayvan arayüzünde yayılım potansiyeli taşıdığını ortaya koymuştur (Literak ve ark., 2009; Mughini-Gras ve ark., 2021). Laboratuvar tesisleri için bu bulgular, dış kaynaklı kemirgen istilasına karşı fiziksel bariyerlerin ve düzenli mikrobiyolojik izlemenin önemini vurgulamaktadır.

1.3 *Campylobacter jejuni* ve *Campylobacter coli*

Campylobacter spp., dünya genelinde bakteriyel gastroenteritin başlıca nedenlerinden biri olup, kemirgenler dahil çok sayıda hayvan türünün bağırsak florasında kommensal olarak bulunabilmektedir (Merck Veteriner El Kitabı, 2023). One Health perspektifinden yürütülen genomik çalışmalar, *C. jejuni* izolatlarının konak-özgü genetik imzalar taşıdığını, ancak plazmid ve hareketli genetik elementler aracılığıyla AMR genlerinin türler arası

aktarılabildiğini göstermektedir (Ranjbar ve ark., 2022). Laboratuvar kemirgenlerinde *Campylobacter* kolonizasyonu genellikle subklinik seyretse de, bağışıklığı baskılanmış hayvan modellerinde veya immünsüpresif deneysel protokollerde klinik hastalığa yol açabilmekte ve aynı zamanda tesis personeli için potansiyel bir maruziyet kaynağı oluşturmaktadır.

1.4 *Staphylococcus aureus* ve Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA)

Staphylococcus aureus, hem insan hem de çok sayıda hayvan türünün doğal florasının bir parçası olmakla birlikte, fırsatçı bir patojen olarak ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Yaban kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, kentsel sıçan popülasyonlarının MRSA dahil çeşitli *S. aureus* klonlarını taşıyabildiğini ve bu suşların insan kaynaklı klonlarla genetik olarak ilişkili olabileceğini göstermiştir (Himsworth ve ark., 2014). Bakteriyofaj aracılı yatay gen transferinin, *S. aureus*'un kemirgen popülasyonlarında adaptif genişlemesinde rol oynadığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (Kavas ve ark., 2024). Laboratuvar fare modellerinde kullanılan fareye adapte *S. aureus* suşlarının doğal izolatlardan genomik farklılıkları, konak-patojen etkileşimlerinin moleküler temelini anlamada araştırma değeri taşımakla birlikte, bu suşların insan sağlığı için taşıdığı risk profilinin ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (Missiakas ve Schneewind, 2013). Metisilin direncini kodlayan mecA/mecC genlerinin genomik taraması, tesis içi kolonizasyon örüntülerinin izlenmesinde ve personel maruziyet riskinin değerlendirilmesinde pratik bir araç sunmaktadır.

1.5 *Leptospira* spp.

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi spiroket bakterilerin neden olduğu, dünya genelinde yaygın görülen ve kemirgenlerin rezervuar konak olarak merkezi rol oynadığı bir zoonozdur. Ratlar, *Leptospira*

interrogans'ın çeşitli serovarları için kronik böbrek taşıyıcılığı geliştirebilmekte ve idrar yoluyla çevreye uzun süreli bakteri saçılımı gerçekleştirebilmektedir (Costa ve ark., 2015). Küresel prevalans verilerini derleyen sistematik incelemeler, rat popülasyonlarında *Leptospira* taşıyıcılık oranlarının coğrafi bölgeye ve çevresel koşullara göre geniş bir aralıkta (%10-60 üzeri) değiştiğini bildirmektedir (Costa ve ark., 2015). Mesleki maruziyet açısından, hayvan bakım personeli ve saha çalışanları risk grubunda yer almakta; enfeksiyon idrarla kontamine su, altlık veya doku ile doğrudan temas yoluyla gerçekleşmektedir. Laboratuvar kolonilerinde rutin *Leptospira* taramasının, özellikle dış kaynaklı hayvan girişlerinde ve açık barınma sistemlerinde önerilmesi gerekmektedir.

1.6 *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Yersinia enterocolitica*

Yersinia pseudotuberculosis ve *Y. enterocolitica*, kemirgenlerde ve lagomorflarda gastrointestinal enfeksiyonlara neden olabilen, soğuğa dayanıklı ve düşük sıcaklıklarda dahi çoğalabilen patojenlerdir; bu özellik, soğuk zincirde depolanan yem ve materyaller aracılığıyla bulaşma riskini artırmaktadır (Leighton ve Kuhn, 2010). Yaban kemirgenlerde yürütülen tarama çalışmaları, her iki türün de subklinik taşıyıcılık gösterebildiğini ve insan enfeksiyonlarına kaynaklık edebildiğini ortaya koymuştur (Wuthe ve ark., 2001). Hayvanat bahçesi ve yakın barınma ortamlarında yürütülen güncel genomik izleme çalışmaları, *Y. pseudotuberculosis* suşlarının konaklar arası yayılımının filogenomik yöntemlerle izlenebildiğini ve bu yaklaşımın erken uyarı sistemleri için değerli olduğunu göstermektedir (Straková ve ark., 2025).

1.7 *Helicobacter* spp.

Helicobacter cinsi bakteriler, başta *H. hepaticus*, *H. bilis* ve *H. typhlonius* olmak üzere, laboratuvar fare ve rat kolonilerinde son derece yaygın kolonizasyon gösteren enterohepatik ajanlardır ve

araştırma sonuçlarını karıştırıcı (confounding) etkileri nedeniyle laboratuvar hayvanı biliminde uzun süredir önemli bir kalite güvence sorunu olarak ele alınmaktadır (Whary ve Fox, 2006). Zoonotik potansiyelleri, insan *Helicobacter* türleri (*H. pylori* dışındaki "gastrik olmayan" *Helicobacter* spp.) ile filogenetik yakınlıkları ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde fırsatçı enfeksiyon bildirimleri üzerinden tartışılmaktadır; doğrudan insan-hayvan bulaş kanıtı sınırlı olmakla birlikte, tür atlaması riski tümüyle dışlanamamaktadır (Fox, 2017). Bu nedenle *Helicobacter* spp., diğer ajanlara kıyasla daha düşük kesinlikte fakat yine de izlenmesi gereken bir zoonotik risk kategorisinde değerlendirilmektedir. Genomik açıdan, koloni eradikasyon programlarının etkinliğinin PCR ve dizileme temelli doğrulama ile izlenmesi, laboratuvar hayvanı tesislerinde standart uygulama haline gelmiştir (Whary ve Fox, 2006).

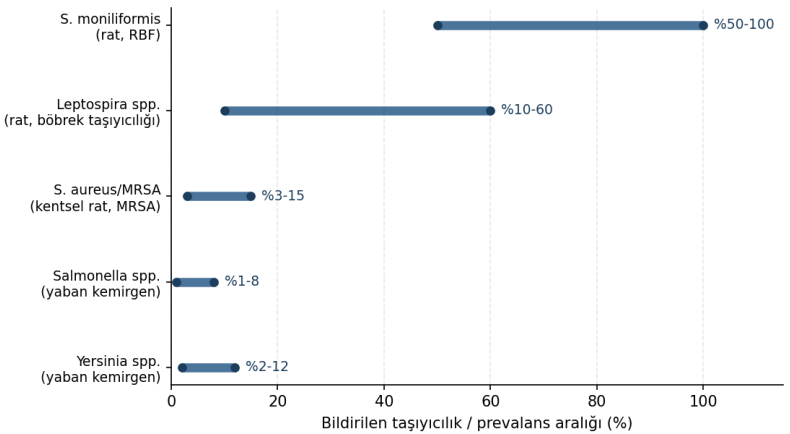
Tablo 1. Laboratuvar hayvanlarında öne çıkan zoonotik potansiyele sahip bakteriyel ajanların karşılaştırmalı özeti

Ajan	**Başlıca konak**	**Bulaşma yolu**	**İnsanda klinik tablo**	**Zoonotik risk düzeyi***
Streptobacillus moniliformis	Rat	Isırık/tırmalama, temas	Rat ısırığı humması (ateş, döküntü, artralji)	Yüksek
Salmonella enterica	Rat, fare	Fekal-oral, kontamine yem/altlık	Gastroenterit, sistemik enfeksiyon	Orta
Campylobacter jejuni/coli	Rat, fare, tavşan	Fekal-oral	Gastroenterit	Orta-düşük
Staphylococcus aureus (MRSA dahil)	Rat (kentsel), fare	Doğrudan temas, aerosol	Deri/yumuşak doku enfeksiyonu, kolonizasyon	Orta
Leptospira spp.	Rat	İdrarla kontamine su/altlık ile temas	Leptospiroz (ateş, böbrek/karaciğer tutulumu)	Yüksek

Yersinia pseudotuberculosis/enterocolitica	Rat, fare, tavşan	Fekal-oral, kontamine yem	Gastroenterit, mezenterik lenfadenit	Düşük-orta
Helicobacter spp.	Fare, rat	Fekal-oral	Sınırlı kanıt; fırsatçı enfeksiyon (tartışmalı)	Düşük
Bordetella bronchiseptica	Tavşan	Aerosol, doğrudan temas	Solunum yolu enfeksiyonu (nadir, immünsüpresif)	Düşük
Pasteurella multocida	Tavşan	Isırık/tırmalama, temas	Selülit, lokal yumuşak doku enfeksiyonu	Düşük-orta

Kaynak: Yazarlar tarafından Elliott (2007), Costa ve ark. (2015), Himsworth ve ark. (2014), Ranjbar ve ark. (2022), Leighton ve Kuhn (2010), Whary ve Fox (2006) ve DiGiacomo ve ark. (1990) çalışmalarından derlenmiştir. *Risk düzeyi, bildirilen vaka sıklığı, klinik şiddet ve taşıyıcılık prevalansı dikkate alınarak yazarlarca niteliksel olarak sınıflandırılmıştır.

Şekil 1. Seçilmiş zoonotik bakteriyel ajanlar için literatürde bildirilen taşıyıcılık/prevalans aralıkları



Kaynak: Elliott (2007) ve Gaastra ve ark. (2009) [*S. moniliformis*]; Costa ve ark. (2015) [*Leptospira*]; Himsworth ve ark. (2014) [*S. aureus*/MRSA]; Mughini-Gras ve ark. (2021) [*Salmonella*]; Wuthe ve ark. (2001) [*Yersinia*] çalışmalarından derlenerek yazarlarca oluşturulmuştur.

2. Tavşan Kaynaklı Zoonotik Potansiyele Sahip Ajanlar

2.1 *Bordetella bronchiseptica*

Bordetella bronchiseptica, tavşanların üst solunum yolunda yaygın olarak bulunan ve genellikle subklinik seyreden, ancak stres veya ko-enfeksiyon durumlarında rinit ve pnömoniye ilerleyebilen bir patojendir. Deneysel çalışmalar, tavşan kaynaklı *B. bronchiseptica* izolatlarının kobay, rat ve fare gibi diğer laboratuvar türlerinde de patojenite gösterebildiğini, dolayısıyla çok türlü barınma tesislerinde çapraz bulaşma riskinin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymuştur (Nakagawa ve ark., 2022). İnsan enfeksiyonları nadir olmakla birlikte, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir; bu nedenle *B. bronchiseptica* düşük sıklıklı ama göz ardı edilmemesi gereken bir zoonotik ajan olarak değerlendirilmelidir.

2.2 *Pasteurella multocida*

Pasteurella multocida, tavşanlarda "kokuşmuş burun" (snuffles) olarak bilinen kronik rinit sendromunun başlıca etkeni olup, tavşan kolonilerinde yüksek prevalansla seyredebilmektedir (DiGiacomo ve ark., 1990). İnsanlarda *P. multocida* enfeksiyonları klasik olarak kedi ve köpek ısırıklarıyla ilişkilendirilse de, tavşan ısırığı ve tırmalamaları sonrası selülit ve lokal doku enfeksiyonu vakaları da bildirilmiştir. Tavşan ve kemirgenlerin birlikte barındırıldığı tesislerde *B. bronchiseptica* ile *P. multocida* arasındaki sinerjistik etkileşim, solunum yolu hastalığının şiddetini artırabilmekte ve bu durum tesis içi tür ayrımının önemini vurgulamaktadır (DiGiacomo ve ark., 1990).

3. Genomik Sürveyans Yaklaşımları ve One Health Entegrasyonu

Yukarıda ele alınan ajanların ortak paydası, laboratuvar hayvanı popülasyonlarında sıklıkla subklinik seyretmeleri ve bu nedenle klasik klinik gözleme dayalı sürveyans yöntemleriyle gözden kaçabilmeleridir. Tüm genom dizileme temelli yaklaşımlar, bu sınırlılığı aşmak için üç temel katkı sunmaktadır: (a) tür ve serotip

düzeyinde yüksek çözünürlüklü tanımlama, (b) AMR gen ve virülans faktörü profillerinin eş zamanlı taranması ve (c) izolatlar arası filogenomik ilişkilerin SNP düzeyinde çözümlenmesi yoluyla bulaşma zincirlerinin rekonstrüksiyonu (Ellington ve ark., 2017; Uelze ve ark., 2020). NCBI Pathogen Detection ve benzeri kamuya açık genomik veri tabanları, laboratuvar ve saha izolatlarının karşılaştırmalı analizini mümkün kılarak, bir tesiste tespit edilen bir suşun bölgesel veya küresel ölçekte başka kaynaklarla genetik akrabalığının değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Nadimpalli ve ark., 2023).

One Health çerçevesi, insan, hayvan ve çevre sağlığının birbirinden ayrılamaz biçimde ele alınmasını öngörmekte; laboratuvar hayvanı tesisleri bu çerçevede hem bir "sentinel" (erken uyarı) ortamı hem de potansiyel bir AMR yayılım noktası olarak konumlanmaktadır (Nadimpalli ve ark., 2023). *Campylobacter jejuni* üzerinden yürütülen çiftlikten sofraya (farm-to-fork) genomik analiz modelleri, benzer bir yaklaşımın laboratuvar hayvanı tedarik zincirine (üretici tesis - nakliye - araştırma tesisi) uyarlanabileceğini göstermektedir (Ranjbar ve ark., 2022). Bu doğrultuda, laboratuvar hayvanı sağlığı izleme protokollerine periyodik genomik taramanın entegre edilmesi; özellikle dışarıdan hayvan girişi, çoklu tesis transferleri ve uzun süreli koloni idamesi gibi risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda önerilmektedir.

Bununla birlikte, laboratuvar hayvanı kolonilerine özgü genomik veri tabanlarının sınırlılığı, referans genom eksikliği ve maliyet kısıtları, bu yaklaşımın rutin uygulamaya geçişini güçleştiren başlıca engeller arasında yer almaktadır. Gelecek çalışmaların, laboratuvar hayvanı tesislerinden elde edilen izolatları kapsayan açık erişimli genomik veri tabanlarının genişletilmesine ve maliyet-etkin taşınabilir dizileme platformlarının (örn. Nanopore tabanlı sistemler) tesis içi rutin sürveyansa entegrasyonuna odaklanması gerekmektedir.

Tablo 2. Laboratuvar hayvanı zoonotik ajan sürveyansında kullanılan başlıca moleküler ve genomik yöntemlerin karşılaştırılması

Yöntem	Çözünürlük düzeyi	Tipik uygulama alanı	Başlıca sınırlılık
Konvansiyonel PCR / 16S rRNA dizileme	Tür düzeyi	Hızlı tarama, tanı doğrulama (örn. *S. moniliformis*)	Suş/klon düzeyinde ayrım sağlamaz
MLST (Multilocus Sequence Typing)	Klon/sekans tipi düzeyi	*Salmonella*, *Campylobacter* epidemiyolojik tiplendirme	Sınırlı sayıda lokusla düşük çözünürlük
Tüm genom dizileme (WGS)	SNP/suş düzeyi	Salgın kaynağı belirleme, AMR gen profili, filogenomik analiz	Maliyet, biyoinformatik altyapı gereksinimi
cgMLST/wgMLST	Yüksek çözünürlüklü suş düzeyi	Uluslararası veri tabanları ile karşılaştırmalı sürveyans (örn. NCBI Pathogen Detection)	Standardize şema gerektirir, tür-özgü
Taşınabilir nanopor dizileme	SNP/suş düzeyi (gerçek zamanlı)	Saha/tesis içi hızlı tarama, düşük kaynaklı ortamlar	Ham okuma hata oranı, biyoinformatik doğrulama ihtiyacı

Kaynak: Ellington ve ark. (2017), Uelze ve ark. (2020), Kerkhof (2024) ve Nadimpalli ve ark. (2023) çalışmalarından yazarlarca derlenmiştir.

4. Tür-Özgü Karantina, Barınma Standartları ve Sağlık İzleme Protokolleri

Zoonotik risklerin tesis düzeyinde yönetimi, büyük ölçüde etkin bir karantina ve rutin sağlık izleme (health monitoring) programının varlığına bağlıdır. Avrupa Laboratuvar Hayvanları Bilimleri Dernekleri Federasyonu'nun (FELASA) fare, rat, hamster, kobay ve tavşan kolonileri için yayımladığı rehber, sağlık izlemenin kapsamını ve sıklığını tür bazında standardize etmekte; barınma birimlerinin risk profiline göre (yüksek yoğunluklu üretim kolonisi, deneysel birim, karantina alanı) farklılaştırılmış izleme sıklıkları

önermektedir (Mähler ve ark., 2014). Bu çerçevede, sentinel hayvan (nöbetçi hayvan) sistemi -yani koloni içine yerleştirilen ve periyodik olarak serolojik/mikrobiyolojik taramadan geçirilen işaretsiz hayvanların kullanımı- hem invaziv örnekleme gereksinimini azaltmakta hem de koloninin genel sağlık durumu hakkında temsili veri sağlamaktadır.

Tür-özgü karantina uygulamaları, kaynak tesisin sağlık statüsüne, hayvanın nakliye geçmişine ve hedef kolonideki mevcut patojen dışlama profiline göre şekillendirilmelidir. Ratlar ve fareler için tipik karantina süresi, taranan ajanların kuluçka/saçılım dinamiklerine bağlı olarak iki ile dört hafta arasında değişmekte; bu süre zarfında dışkı, kan ve gerekirse solunum yolu sürüntü örnekleri üzerinden *Streptobacillus moniliformis*, *Salmonella* spp. ve *Helicobacter* spp. gibi bu bölümde ele alınan ajanlara yönelik hedefe özgü tarama yapılması önerilmektedir (Mähler ve ark., 2014). Tavşanlarda ise, *Bordetella bronchiseptica* ve *Pasteurella multocida* taşıyıcılığının subklinik seyredebilmesi nedeniyle, karantina sürecine nazofarengeal kültür veya PCR taraması eklenmesi, tesise girişte gizli taşıyıcıların tespit edilmesi açısından değer taşımaktadır (Nakagawa ve ark., 2022). Tüm türlerde ortak ilke, karantina alanının ana barınma birimlerinden fiziksel olarak ayrılması, ayrı hava akış yönü ve personel giriş-çıkış protokolüne sahip olması, ve karantina süresince kullanılan ekipmanın ana koloniyle paylaşılmamasıdır (Merck Veteriner El Kitabı, 2023).

Barınma standartları açısından, tür-özgü çevresel zenginleştirme ve yoğunluk parametrelerinin sağlık izleme programlarıyla bütünleştirilmesi gerekmektedir. Örneğin, tavşanlar için barınma alanı büyüklüğü ve sosyal gruplama uygulamaları, hem hayvan refahı hem de solunum yolu patojenlerinin (*B. bronchiseptica*, *P. multocida*) yayılım hızı üzerinde doğrudan etkilidir; aşırı yoğun barınma, subklinik taşıyıcılığın klinik hastalığa dönüşme riskini artırabilmektedir (National Research Council, 2011). Kemirgenlerde ise, bağımsız havalandırmalı kafes (IVC)

sistemlerinin kullanımı, koloniler arası çapraz kontaminasyonu sınırlandırarak hem araştırma verisinin güvenilirliğini hem de zoonotik ajanların tesis içi yayılım riskini azaltmaktadır. Sağlık izleme programının, rutin çevresel örnekleme (altlık, hava filtresi) ile klinik/patolojik değerlendirmeyi birleştiren çok katmanlı bir yaklaşımla yürütülmesi, hem erken uyarı sağlamakta hem de bu bölümde tartışılan genomik sürveyans yöntemlerinin (bkz. Tablo 2) hedefe yönelik ve maliyet-etkin biçimde uygulanmasına zemin hazırlamaktadır.

5. Biyogüvenlik ve Halk Sağlığı Açısından Öneriler

Laboratuvar hayvanı tesislerinde zoonotik risklerin yönetimi, çok katmanlı bir yaklaşım gerektirmektedir. Öncelikle, tesise giriş yapan tüm hayvanların karantina ve mikrobiyolojik tarama protokollerinden geçirilmesi, koloni içi patojen yükünün minimize edilmesinde temel basamaktır (Pritchett-Corning ve ark., 2020). İkinci olarak, personel için kişisel koruyucu ekipman kullanımı, ısırık ve yaralanma sonrası standart protokollerin (yara bakımı, gerektiğinde profilaktik antibiyoterapi, tıbbi takip) uygulanması mesleki maruziyetin klinik sonuçlarını sınırlandırmaktadır. Üçüncü olarak, periyodik genomik sürveyansın -özellikle yüksek risk taşıyan tür ve tesislerde- rutin sağlık izleme programlarına dahil edilmesi, hem erken uyarı hem de AMR yayılımının önlenmesi açısından değer taşımaktadır. Son olarak, veteriner hekimlik ve moleküler mikrobiyoloji disiplinleri arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesi, hem tanısal doğruluğu artıracak hem de One Health temelli risk değerlendirmesinin tesis düzeyinde uygulanabilirliğini kolaylaştıracaktır.

SONUÇ

Laboratuvar hayvanları, kontrollü barınma koşullarına rağmen, çok sayıda bakteriyel ajan için zoonotik risk kaynağı olma potansiyelini korumaktadır. *Streptobacillus moniliformis*,

Salmonella enterica, *Campylobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Leptospira* spp., *Yersinia* spp. ve *Helicobacter* spp. gibi kemirgen kaynaklı ajanlar ile *Bordetella bronchiseptica* ve *Pasteurella multocida* gibi tavşana özgü patojenler, farklı bulaşma yolları ve klinik tablolarla insan sağlığını etkileyebilmektedir. Bu ajanların büyük çoğunluğunun laboratuvar hayvanlarında subklinik seyretmesi, klasik sürveyans yöntemlerinin yetersiz kaldığı noktalarda genomik yaklaşımların önemini öne çıkarmaktadır. Tüm genom dizileme temelli sürveyans, hem tür/suş düzeyinde hassas tanımlama hem de AMR determinantlarının erken tespiti açısından güçlü bir araç sunmakla birlikte, laboratuvar hayvanı popülasyonlarına özgü referans veri tabanlarının geliştirilmesi ve bu yaklaşımların rutin tesis protokollerine entegrasyonu halen önemli bir araştırma ve uygulama boşluğu olarak durmaktadır. Bu teknik boyutun yanı sıra, FELASA rehberine uygun tür-özgü karantina süreçleri, sentinel hayvan temelli sağlık izleme programları ve barınma standartlarının tutarlı biçimde uygulanması, genomik sürveyansın etkinliğini büyük ölçüde artıran tamamlayıcı bir katman oluşturmaktadır (Mähler ve ark., 2014). One Health perspektifinden ele alındığında, laboratuvar hayvanı tesisleri yalnızca birer araştırma ortamı değil, aynı zamanda zoonotik ve AMR risklerinin erken tespit edilebileceği stratejik gözlem noktaları olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA/REFERENCES

Costa, F., Hagan, J. E., Calcagno, J., Kane, M., Torgerson, P., Martinez-Silveira, M. S., Stein, C., Abela-Ridder, B., & Ko, A. I. (2015). Global morbidity and mortality of leptospirosis: A systematic review. PLOS Neglected Tropical Diseases, 9(9), e0003898. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898

DiGiacomo, R. F., Xu, Y. M., Allen, V., Hinton, M. H., & Pearson, G. R. (1990). Naturally acquired *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* infections in rabbits: Impact upon respiratory function. Journal of Clinical Microbiology, 28(1), 70-75.

Eisenberg, T., Ewers, C., Rau, J., Akimkin, V., & Nicklas, W. (2016). Approved and novel strategies in diagnostics of rat bite fever and other *Streptobacillus* infections in humans and animals. Virulence, 7(6), 630-648. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1177694

Elliott, S. P. (2007). Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. Clinical Microbiology Reviews, 20(1), 13-22. https://doi.org/10.1128/CMR.00016-06

Ellington, M. J., Ekelund, O., Aarestrup, F. M., Canton, R., Doumith, M., Giske, C., Grundman, H., Hasman, H., Holden, M. T. G., Hopkins, K. L., Iredell, J., Kahlmeter, G., Köser, C. U., MacGowan, A., Mevius, D., Mulvey, M., Naas, T., Peto, T., Rolain, J. M., & Woodford, N. (2017). The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: Report from the EUCAST Subcommittee. Clinical Microbiology and Infection, 23(1), 2-22. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.012

Fox, J. G. (2017). Zoonotic potential of *Helicobacter* spp. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 50(3), 273-279. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.10.001

Gaastra, W., Boot, R., Ho, H. T. K., & Lipman, L. J. A. (2009). Rat bite fever. Veterinary Microbiology, 133(3), 211-228. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.079

Himsworth, C. G., Miller, R. R., Montoya, V., Hoang, L., Romney, M. G., Al-Rawahi, G. N., Kerr, T., & Patrick, D. M. (2014). Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by wild urban Norway rats (*Rattus norvegicus*). PLOS ONE, 9(2), e87983. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087983

Kavas, T., Penadés, J. R., & Chen, J. (2024). Bacteriophage-driven emergence and expansion of *Staphylococcus aureus* in rodent populations. PLOS Pathogens, 20(6), e1012378. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012378

Kerkhof, K. (2024). Real-time genomic surveillance for enhanced control of infectious diseases and antimicrobial resistance. Frontiers in Science, 2, 1298248. https://doi.org/10.3389/fsci.2024.1298248

Leighton, F. A., & Kuhn, R. (2010). Tularemia, plague, yersiniosis, and Tyzzer's disease in wild rodents and lagomorphs in Canada: A review. Canadian Veterinary Journal, 51(1), 39-46.

Literak, I., Vanko, R., Dolejska, M., Cizek, A., & Karpiskova, R. (2009). Antibiotic resistant *Escherichia coli* and *Salmonella* in Russian rooks (*Corvus frugilegus*) wintering in the Czech Republic. Letters in Applied Microbiology, 49(5), 665-668.

Mughini-Gras, L., Fossati, S., & Escher, M. (2021). *Salmonella* and antimicrobial resistance in wild rodents—True or false

threat? Pathogens, 9(9), 771. https://doi.org/10.3390/pathogens9090771

Mähler, M., Berard, M., Feinstein, R., Gallagher, A., Illgen-Wilcke, B., Pritchett-Corning, K., & Raspa, M. (2014). FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. Laboratory Animals, 48(3), 178-192. https://doi.org/10.1177/0023677213516312

Missiakas, D., & Schneewind, O. (2013). Characterization of a mouse-adapted *Staphylococcus aureus* strain. PLOS ONE, 8(8), e71142. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071142

Nadimpalli, M. L., Chan, C. W., & Doron, S. (2023). Genomic surveillance for antimicrobial resistance—a One Health perspective. Nature Reviews Genetics, 24(5), 281-295. https://doi.org/10.1038/s41576-023-00649-y

Nakagawa, K., Yamamoto, T., & Ohya, K. (2022). Pathogenicity of *Bordetella bronchiseptica* isolated from apparently healthy rabbits in guinea pig, rat, and mouse. Journal of Veterinary Medical Science, 84(6), 843-850. https://doi.org/10.1292/jvms.21-0679

National Research Council. (2011). Guide for the care and use of laboratory animals (8. baskı). The National Academies Press.

Princeton Üniversitesi Çevre Sağlığı ve Güvenliği Ofisi. (2023). Zoonoses associated with laboratory rodents. Princeton University EHS. https://ehs.princeton.edu/laboratory-research/animal-research-health-and-safety/zoonotic-disease-information/laboratory-rodents

Pritchett-Corning, K. R., Cosentino, J., & Clifford, C. B. (2020). Pathogen prevalence estimates and diagnostic methodology trends in laboratory mice and rats from 2003 to 2020. Journal

of the American Association for Laboratory Animal Science, 61(4), 316-326. https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-21-000102

Ranjbar, R., Behzadi, P., & Farshad, S. (2022). Genomic insights into zoonotic transmission and antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* from farm to fork: A One Health perspective. Gut Pathogens, 14, 39. https://doi.org/10.1186/s13099-022-00517-w

Silva, D. G., Ferreira, F. C., & Nogueira, D. M. (2025). Silent carriers: The role of rodents in the emergence of zoonotic bacterial threats. Pathogens, 14(9), 928. https://doi.org/10.3390/pathogens14090928

Straková, P., Cabal, A., & Springer, B. (2025). Occurrence and monitoring of the zoonotic pathogen *Yersinia pseudotuberculosis* in various zoo animal species. Microorganisms, 13(3), 516. https://doi.org/10.3390/microorganisms13030516

Uelze, L., Grützke, J., Borowiak, M., Hammerl, J. A., Juraschek, K., Deneke, C., Tausch, S. H., & Malorny, B. (2020). Typing methods based on whole genome sequencing data. One Health Outlook, 2, 3. https://doi.org/10.1186/s42522-020-0010-1

Whary, M. T., & Fox, J. G. (2006). Detection, eradication, and research implications of *Helicobacter* infections in laboratory rodents. Lab Animal, 35(7), 25-36. https://doi.org/10.1038/laban0706-25

Wuthe, H. H., Aleksić, S., & Hubbe, E. (2001). *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in small wild rodents. Epidemiology and Infection, 127(2), 245-249.


BİDGE