

TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE GÜNCEL PARADİGMALAR

Klinik, Moleküler ve Toplum
Sağlığına Yansımalar



Q Editör

Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE
GÜNCEL PARADİGMALAR:
KLİNİK, MOLEKÜLER VE
TOPLUM SAĞLIĞINA
YANSIMALAR**

Editör

Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

Yayıncı: Global Academy Yayınevi

Kapak ve Tasarım: Global Academy Yayınevi

ISBN Numarası: 978-625-6276-41-3

DOI Numarası: <https://dx.doi.org/10.59740/academy.87>

Yayın Tarihi: 25.12.2025

Bu kitabın tüm yayın hakları Global Academy Yayınevi'ne aittir. Bu yayının hiçbir bölümü, Global Academy Yayınevi'nin yazılı izni olmaksızın; elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt veya başka herhangi bir yöntemle çoğaltılamaz, depolanamaz, bir erişim sistemine aktarılamaz ya da iletilemez. Bu yayına ilişkin izinsiz herhangi bir işlem yapan kişiler hakkında cezai kovuşturma başlatılabilir ve maddi/manevi tazminat taleplerinde bulunulabilir.

Bu kitapta yayımlanan tüm bölümler çift kör hakemlik sürecinden geçirilmiştir.

© **Telif Hakkı,** Aralık 2025

Sertifika No: 64419

Adres: Konutkent Mahallesi 2955. Sokak Oyak 1 Sitesi No: 8/6
Çankaya / Ankara / TÜRKİYE

Kitapta yer alan bireysel bölümlerin entelektüel mülkiyet hakları ilgili yazarlara aittir.

E-posta: globalyayinlari@gmail.com

Web sitesi: <https://www.globalacademy.com.tr/>



ÖNSÖZ.....	3
1. BÖLÜM	4
MİKROBİYOMUN KLİNİK PRATİKTEKİ ROLÜ: BAĞIRSAK, AKCİĞER VE DERİ MİKROBİYOTASI	
2. BÖLÜM	26
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇTE YENİ NESİL YAKLAŞIMLAR VE KÜRESEL TEHDİTLER	
3. BÖLÜM	44
MOLEKÜLER TANI TEKNİKLERİNDE YAPAY ZEKÂ VE OTOMASYON (PCR, NGS ve yapay zekâ destekli tanı süreçlerinin klinik uygulamaları)	
4.BÖLÜM	64
AŞI GELİŞTİRME SÜREÇLERİNDE MİKROBİYOLOJİNİN ROLÜ	
5.BÖLÜM	84
TIBBİ MİKROBİYOLOJİDEN TRANSFÜZYON TIBBINA YAKLAŞIM	
6.BÖLÜM	105
PARAZİTİK ENFEKSİYONLAR VE İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN MİKROBİYOLOJİYE ETKİLERİ	
7.BÖLÜM	122
KÜRESEL ISINMA VE İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN MİKOTİK ENFEKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ	

ÖNSÖZ

Mikrobiyolojinin Yeni Çağına Bir Pencere

Tıbbi mikrobiyoloji, tarihinin en dinamik ve dönüştürücü dönemlerinden birini yaşıyor. Geleneksel kültür yöntemlerinin sağlam temelleri üzerine inşa edilen disiplinemiz; bugün yeni nesil dizileme (NGS), yapay zekâ destekli tanı algoritmaları ve mikrobiyota araştırmalarıyla bambaşka bir boyuta evriliyor. Elinizdeki bu eser, "**Tıbbi Mikrobiyolojide Güncel Paradigmalar: Klinik, Moleküler ve Toplum Sağlığına Yansımalar**", işte bu hızlı değişimin izini sürmek ve dağınık haldeki güncel bilgiyi bütüncül bir perspektifle sunmak amacıyla kaleme alınmıştır.

Mikrobiyoloji artık sadece laboratuvar tezgahları arasına sıkışmış bir branş değildir. Aksine;

- **Klinik Düzeyde:** Kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerini ve hızlı tanı protokollerini belirleyen,
- **Moleküler Düzeyde:** Yaşamın kodlarını çözerek direnç mekanizmalarını deşifre eden,
- **Toplum Sağlığı Düzeyde:** Pandemilerle mücadele ve sürveyans stratejilerinde karar verici olan merkezi bir disiplindir.

Bu kitap; konvansiyonel yöntemlerin kıymetini bilerek, moleküler biyolojinin sunduğu imkanları klinik pratiğe nasıl entegre edeceğimizi tartışmaktadır. Antibiyotik direnci gibi küresel krizlerden, PCR teknolojisinin tanıdaki potansiyeline; biyoinformatiğin mikrobiyolojideki rolünden, halk sağlığı politikalarındaki bilimsel temellere kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.

Her biri kendi alanında uzman değerli yazarlarımızın titiz çalışmaları sayesinde ortaya çıkan bu eser, yalnızca bir bilgi kaynağı değil; aynı zamanda araştırmacılar için bir yol haritası niteliğindedir. Bilginin her geçen gün katlanarak arttığı bu dönemde, "güncel kalmak" bir tercihten ziyade bir zorunluluktur.

Bu kitabın, tıp öğrencilerine ve asistanlarımıza ilham vermesini, genç araştırmacıların ufkunu açmasını ve deneyimli klinisyenlerin günlük pratiklerinde bir ilham kaynağı olmasını temenni ediyorum. Mikro dünyanın karmaşıklığını anlamak, makro dünyanın sağlığını korumanın anahtarıdır.

Bilimin ışığında, sağlıklı yarınlara.

Editör

Doç. Dr. Serdar GÜNGÖR

1.BÖLÜM

MİKROBİYOMUN KLİNİK PRATİKTEKİ ROLÜ: BAĞIRSAK, AKCİĞER VE DERİ MİKROBİYOTASI

Uzm. Dr. Pınar ŞAMLIOĞLU¹

¹psamlioglu@hotmail.com, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0002-8491-7777

GİRİŞ

İnsan vücudunda büyük kısmını bakterilerin oluşturduğu; virüsler, mantarlar ve parazitler gibi çok çeşitli mikroorganizmalar bulunur (Ryan, 2021). Bu mikroorganizmalar deri, üst solunum yolları, bağırsak gibi birçok alanda insan mikrobiyotasını oluştururlar (Lloyd, 2016). Mikrobiyotanın çeşitliliği ve miktarı bulunduğu bölgeye göre değişkenlik göstermekle birlikte; ilaçlar, diyet, sağlık durumu, hijyen ve çevresel mikroorganizmalar gibi çeşitli faktörler tarafından kolaylıkla değiştirilebilir (Anvar, 2021). Mikrobiyota, bulunduğu bölgeye bağlı olarak bağırsak, ağız, solunum ve deri mikrobiyotası olarak sınıflandırılmaktadır. Mikroorganizma grupları, konakçı ile uyum halinde olup, besinlerin emilimi, homeostaza katkı, bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesi ve vücudu patojenik mikroorganizmalara karşı koruma gibi birçok fizyolojik işlevi yerine getirmektedir. Bununla birlikte, mikrobiyota disbiyozu, vücut fonksiyonlarında düzensizliğe ve kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, solunum yolu hastalıkları gibi birçok hastalığa neden olmaktadır. Son yıllarda genomik, metagenomik gelişmeler sayesinde mikrobiyal tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Mikrobiyomun modülasyonu, birçok hastalık için potansiyel bir tedavi veya profilaksi olarak önerilmiştir (Kaya, 2023).

Mikrobiyom mikrobiyotanın tüm genomik bileşenlerini içerir bununla birlikte mikrobiyotanın metagenomunu temsil eder (Thriene, 2023). Son yıllarda, insan vücudundaki mikroorganizma türlerinin, genlerin ve genomların kapsamlı bir şekilde araştırılması için kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, sadece insan gastrointestinal sisteminde 4000'den fazla mikrobiyal tür, 170 milyondan fazla gen ve 20.000'den fazla genom tanımlanmıştır (Fekete, 2023). İnsan vücut hücrelerine oranla vücudumuzda yaklaşık olarak 10 kat daha fazla bakteri

hücresi ve insan genlerine göre ise 150 kat daha fazla bakteri geni bulunduğu bilinmektedir (Liu, 2023).

I. Bağırsak Mikrobiyotası (Gastrointestinal Mikrobiyom)

İnsanlarda gastrointestinal sistem mikrobiyotasında çoğunluğu anaerob olmak üzere 35000'den fazla türde bakteri yer almaktadır (Uygun, 2017). Normal bağırsak mikrobiyotasında anaerob bakteriler, aerobik ve fakültatif anaerobik bakterilerin sayısından 100 ila 1.000 kat daha fazla bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası bilinen bakteri filumlarından sadece birkaçına ait olan yaklaşık 500-1.000 türden oluşur. İnsan bağırsağındaki en bol filumlar Firmicutes ve Bacteriodes' tir, mevcut diğer türler ise *Proteobacteria*, *Verrumicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Cyanobacteria* filumlarının üyeleridir. Gastrointestinal sistemde iki dereceli mikrobiyal dağılım bulunabilir: Mikrobiyal yoğunluk proksimalden distal bağırsağa doğru artar (mide içeriğinin her 1 gramında 101 mikrobiyal hücre, duodenumda 103 hücre, jejunumda 104 hücre, ileumda 107 hücre ve kolonda 1012 hücre) ayrıca doku-lümen eksenini boyunca da artış gösterir (doku veya mukosa çok az bakteri yapışır, ancak lümeninde çok sayıda bulunur) (Qin, 2010).

Normal bağırsak mikrobiyotasının, konakçı besin metabolizmasında, ilaç metabolizmasında, bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünün korunmasında, immünomodülasyonda ve patojenlere karşı savunmada özel işlevleri vardır. Mikrobiyotanın şekillenmesinde doğum şekli (sezeryan veya vajinal doğum), diyet, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı, anne sütü alımının etkili olduğu bulunmuştur. Mikrobiyotanın oluşmasında antibiyotik kullanımı da rol oynar. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, normal sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının değişmesine neden olabilir. Çoklu ilaca dirençli organizmaların vücutta çoğalması ile sonuçlanabilecek direnç genlerinin yatay transferine yol açabilmektedir (Martín-Peláez, 2022).

İntra uterin dönemde başlayıp, doğumdan sonra devam eden bu dönem, beyin gelişimi, bağışıklık sistemi güçlenmesi, beslenme alışkanlıklarının oluşması gibi birçok önemli süreci kapsar. Bu nedenle, gebelik döneminde sağlıklı beslenme, emzirme ve uygun beslenme uygulamaları gibi önlemler, yaşam boyu sağlıklı yaşam üzerine önemli etkilere sahip olabilir (Reynolds, 2023).

Prebiyotikler sindirilemeyen, fermente olabilen ve konakçıya fayda sağlayan gastrointestinal bakterilerin bileşimini ve/veya aktivitesini değiştiren gıda bileşenleridir. Obez yetişkinler ile yapılan bir çalışmada, prebiyotik galaktooligosakkarit, sindirim sürecindeki belirteçlerin atılımını azaltmıştır. Ancak, çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, prebiyotiğin (özellikle oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin) bağırsak geçirgenliği üzerinde yalnızca sınırlı etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Camilleri, 2021). Tip 1 diyabetli bireylerde ise prebiyotik tüketiminin *Bifidobacterium* cinsi bakterilerinin çoğalmasındaki artışla ilişkilendirilmiştir (Ho, 2019).

Probiyotikler, diyet kaynaklarında bulunan canlı mikroorganizmalar olup, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü artırarak bağırsak mukozasında homeostazı koruma, bütirat üretimini artırma ve sıkı bağlantı proteinlerini (örneğin okludin ve claudin 3) güçlendirme gibi konakçı üzerinde faydalı etkiler gösterebilirler. Probiyotikler, konakçının bağışıklık sistemini organik asitlerin üretilmesi, bağırsak pH'nın düşürülmesi, enzim üretimi, münin salgılanması, enflamasyonu azaltmak, fagositozu ve antikor üretimini arttırmak gibi çeşitli etkiler ile güçlendirmektedir. Bu etkiler, konak hücrelerini ve diğer komensal mikroorganizmaları korur. Bu mekanizmalar probiyotiklerin bağışıklık sistemini güçlendirmesini sağlar. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* suşları, probiyotik olarak uzun bir süredir güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Çetin, 2025).

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ve *Clostridium difficile* Enfeksiyonlarının Tedavisindeki Yeri

İlk kez 1958 yılında Eiseman ve arkadaşları tarafından *C. difficile* enfeksiyonuna bağlı gelişen psödomembranöz kolit tedavisi için Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) uygulanmıştır (Gupta, 2016).

FMT tedavisindeki amaç bozulmuş florayı onarmak ve sağlıklı floranın devamlılığını sağlayabilmektir. Tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDE), hastanelerde ve uzun süreli bakım evinde yaşayan yaşlı erişkinlerde morbidite ve yaşam kalitesi üzerinde etkisi olan yaygın bir hastane enfeksiyonudur. Antibiyotiklerin bu hastalığı tedavi etmede genellikle başarısız olması nedeniyle, FMT tekrarlayan CDE tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak ortaya çıkmıştır (Demirci, 2019).

FMT, tamamen sağlıklı olduğu belirlenen bireylerden alınan gaitanın işlenerek, suspansiyon halinde sonda uygulamaları veya endoskopi/kolonoskopi ile hasta bireyin bağırsaklarına nakledilmesidir. Bağırsak mikrobiyotasının, *Clostridium difficile* tekrarlayan enfeksiyonunda flore dengeleme yoluyla etkin bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır; bu durum FMT'nin klinikte kabul görmesinin en güçlü göstergesidir. FMT'nin, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmedeki başarısından sonra obezite ve diyabet gibi diğer bozuklukların tedavisinde de uygulanmaya başlanmıştır (Kim, 2019).

FMT'nin 2 ile 90 yaş arası birçok olguda başarı ile uygulandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. FMT' nin pediatrik ve geriatrik popülasyonda en sık uygulandığı durum psödomembranöz enterokolittir (Çelebi, 2013).

BAĞIRSAK MİKROBİOMU VE DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

Gastrointestinal bozukluklar farklı dermatozlarla ilişkide olmakla birlikte, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan insanların % 7 ila 11'inde psoriasis ek hastalık olarak saptamıştır (Huang,2012). Henüz mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olsada, bağırsak mikrobiyomunun epidermal farklılaşma sağlayıp immün sistemi regüle ederek deri homeostazisine etki ettiği kabul görmektedir (O'Neill, 2016). Deride kalıcı konakçı durumunda olan mikrobiyota, immün homeostazisi sağlarken; mikroorganizma toplulukları komensal olarak mikrobiyel ürünler üretmekte (örneğin stafilokokal lipoteikoik asit) ve sonuçta anti-enflamatuvar etkinlik meydana gelmektedir. Buna ek olarak kutanöz patojenlere karşı korunma derinin görevidir fakat optimum cilt sağlığı için deri ve bağırsak birlikte çalışmalıdır (O'Neill, 2016).

Bağırsak Mikrobiyomu ve Spor Performansı

Egzersiz insan sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu herkes tarafından bilinmektedir (Serin,2020). Hareketsiz kişilerle karşılaştığımızda, sporcular ve fiziksel olarak aktif bireyler daha fazla bağırsak bakterisi çeşitliliği, bol miktarda faydalı tür ve karbonhidrat, amino asit metabolik yolundaki artan aktivite ile gösterildiği gibi fazla bir mikrobiyal metabolizmaya sahiptirler. Düzenli direnç ve dayanıklılık egzersizleri bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini oluşturur ve iltihapla ilişkili proteobakterilerin varlığını azaltır (Wegierska, 2022). Genellikle sporcuların bağırsak mikrobiyotalarında *Akkermansia spp.* ve *Prevotella spp.* gibi sağlığı geliştirici türler açısından zengin bir mikroorganizma çeşitliliği bulunmaktadır. Sporcular, kas dokusunun devamlılığı, korunması ve gerekli enerji ihtiyaçlarının karşılanması için bu makro besinlere bağımlıdır. Bağırsak mikrobiyomundaki dengesizlikler veya yetersizlikler, bu besinlerin uygun şekilde sindirilmesini engelleyerek performans düşüşüne sebep olabilir (Serin, 2024).

BESLENME VE BARSAK MİKROBİYOMUNA ETKİSİ

Yetişkin bağırsak mikrobiyotasının önemli biyolojik görevleri arasında; diyetteki besin ögesi alımının düzenlenmesi, bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması, kolesterol metabolizması, safra asitlerinin dönüşümü, antimikrobiyal peptitlerin üretimi, bağışıklığın düzenlenmesi ve ilaç metabolizması bulunmaktadır (Whealan, 2024).

Fazla posa, D ve C vitaminleri gibi mikro besin ögeleri, probiyotikler ve prebiyotikler, fermente besinler, sebzeler, antiinflamatuvar, omega-3 bakımından zengin, az yağlı ve düşük karbonhidratlı besinleri içeren Akdeniz diyeti gibi diyetler; *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Bifidobacteria*, *Akkermansia* artışı sağlarken; *Lactilobacillus*, *Firmicutes*, *Escherichia coli*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, vasküler endotelial büyüme faktörü, monosit kemoatraktan protein-1, IFN- γ ile indüklenen protein 10, IL-17, IL10, IL-12, CRP, IL-2, TNF ve LPS'de azalma sağlamaktadır. Yağ ve şeker miktarı yüksek Batı tarzı diyet bileşenleri ise safra asitleri, *Bilophila*, *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, lipopolisakkarit (LPS) ve trimetil amin n-oksiti (TMAO) artırmakta, *Bifidobacteria*, *Bacteroides* ve laktik asit düzeyinde azalmaya yol açabilmektedir (Liao, 2024).

OBEZİTE VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Bağırsak mikrobiyotası yaşadığı konak ile simbiyotik bir ilişkidir. Bu simbiyotik yaşamda anormal farklılıklar olursa mikrobiyota konak için tehdit oluşturmaya başlar ve çeşitli hastalıklar gelişebilir (Taşkirmaz, 2017). Mikrobiyota ile ilişkili yaşam faktörleri (diyet, ilaç, hijyen, antioksidan ve besinler) bağırsak mikrobiyotasındaki bu türlerin (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Firmicutes*, *Clostridium*, *Eubacterium*) bağırsakta bulunan yoğunluk oranlarını değiştirebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar ve fonksiyonel çeşitliliğin azalması ile birlikte disbiyoz meydana gelmektedir. Bu nedenle barsak geçirgenliğinde artma, glikoz ve lipid metabolizmasında değişime, enflamasyona ve metabolik endotoksemiye yol

açmaktadır. Bu durum kişinin obezite riskinde önemli bir artışa neden olabilmektedir (Tekin, 2018).

AKCİĞER MİKROBİYOMU

Uzun yıllar süresince barındırdığı mekanik bariyerler ve lokal immün sistemi nedeniyle steril kabul edilse de yapılan çalışmalarda alt solunum yollarının kendine özel bir florası ve mikrobiyotası olduğu tespit edilmiştir. Akciğer mikrobiyotasının oluşumu üzerine çok fazla çalışılma olmasa da vücudun diğer bölgelerindeki mikrobiyotaya benzer şekilde olduğu düşünülebilir. Amnion sıvısı ve plasenta örneklerinde yapılan moleküler çalışmalarda saptanan bakteriyel DNA sonucunda intrauterin hayatta akciğerleri tamamen dolduran amnion sıvısının, steril olmadığı gösterilmiş olmuştur. Vaginal veya sezaryan doğum yöntemine bağlı olarak doğum sonrası bebeğin vücudunun birçok noktasından alınan örnekte annenin mikrobiyotasına benzerlik gösterilmiştir. İlk 2-3 yıl içinde giderek, beslenme şekline, günlük bakım özelliklerine, antibiyotik kullanımına, çevresel faktörlere ve sürekli birlikte yaşadığı kişilere bağlı olarak değiştiği, erişkin mikrobiyotasına benzemeye başladığı ileri sürülmektedir (Vasquez, 2016).

Erişkin dönemde yaşa, beslenme özelliklerine, yaşadığı ortam koşullarına ve hastalıkların varlığına bağlı olarak mikrobiyotanın değiştiği bilinmektedir. Herhangi bir bakteri topluluğunun varlığı, bakterinin bölgeye gelmesi, bölgeden uzaklaştırılması ve lokal üreme gibi özelliklerin dengesine göre gelişir. Akciğer mikrobiyotasının en önemli kaynağı orofaringeal aspirasyon yolu ile taşınan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar uygun pH, besin ve oksijen kaynağı bulurlarsa üreyebilirler. Ortamdaki diğer mikroorganizmalarla yarışmaya ve savaşa giren immün sistem hücrelerinin varlığı ve özelliği de üremeye ve bakteri çoğalmasına etkili olan faktörlerdendir. Bakterilerin devamlılığını sürdürebilmesindeki dengenin diğer önemli bileşeni ise; vücut doğal savunma sistemleridir. Akciğerin doğal savunma mekanizmaları olan öksürük, mukosilier aktivite ve

immün sistemin diğer fonksiyonları mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlar (Loverdos, 2019).

Sağlıklı akciğer mikrobiyotasında, özellikle *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* türlerine sık rastlanmaktadır. Erişkinlerde genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak mikrobiyota, kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. Özellikle bakteri ve mantar topluluklarının dengesinin bozulması, sağlıklı mikroorganizmanın vücuda yararlı fonksiyonlarında eksikliğe neden olurken, diğer yandan değişen mikroorganizma dengesinin immün sistemle etkileşerek kronik inflamatuvar hastalıkların oluşumuna katkıda bulunduğu tartışılmaktadır (Wang, 2017).

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI VE MİKROBİYOTA

Üst solunum yolunda bulunana bakteri miktarı, alt solunum yolunda bulunanlardan yaklaşık 100-10000 kat daha fazladır. Ağız boşluğunda *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, Burun boşluğunda *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* ve *Moraxella* türlerinin baskın olduğu, alt solunum yollarında ise *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Neisseria* ve *Corynebacterium*'un baskın bakteri popülasyonları olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde, üst solunum yolunda bulunan bakteriler (özellikle ağız boşluğu) ve dış ortamdan alınan çeşitli mikroorganizmalar alt solunum yollarına mikrobiyal taşınma, solunum ve mikroaspirasyon yoluyla gelebilmektedir. Yetişkinlerde sağlıklı akciğerin mikrobiyal organizasyonunun üst solunum yolu sisteminden, özellikle ağız boşluğundan bakteri yayılımı ile meydana geldiği bildirilmiştir (Nembrini, 2011).

Alt solunum yollarına mikroorganizma transferine neden olan yollardan biri mikroaspirasyonlardır. Sağlıklı kişilerde, akciğer mikrobiyomu incelendiğinde, bazı özellikli bakterilerin diğerlerine göre daha fazla bulunmasına karşın, bunun üst solunum sisteminden kaynaklanıp kaynaklanmadığı

bilinmemektedir. Çünkü sağlıklı bireylerde de mikroaspirasyonlar görülebilmektedir. Bunun dışında, sağlıklı kişilerde de görülen mikroaspirasyonların, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Astım, Uyku Apnesi, Kistik Fibrozis (KF) ve kronik akciğer enfeksiyonu olan hastalarda çok daha fazla miktarda olduğu bilinmektedir. (Nembrini, 2011).

Farinks ve trakeada flora ağızda ki benzer. Küçük bronşlar ve alveoller normalde sterilidir. Sağlıklı kişilerin akciğerlerinde bronşiyoller ve alveoller, yüzey aktif madde ile kaplıdır ve düşük besin içeriği bakteri üremesini bozar (Ege, 2011). Enfeksiyon meydana geldiği zaman, inflamatuvar cevap nedeniyle yüksek protein içerikli eksüda, bakteriyel aşırı çoğalma için zemin hazırlar. Bu durumun hastanın yaşı ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastanın yaşı arttıkça nazofaringeal kommensaller *Corynebacterium*, *Dolosigranum*, *Staphylococcus* ve *Cutibacterium*'un miktarı azalır ve *Actinomyces* gibi oral flora göreceli olarak zenginleşir. Bu durum kolonizasyon direncinin azalmasını ve enfeksiyon riskinin artmasını kolaylaştırabilir (Pragman, 2018).

Akciğer mikrobiyotasında değişikliğe yol açan bir diğer değişken kronik inflamasyon ve kalıcı havayolu obstrüksiyonu ile seyreden KOAH gelişiminde de rolü olan sigara, sık antibiyotik kullanımı veya çevresel bir maruziyettir. Değişen kolonizasyon, patojenik bakteri veya disbakteriyozun neden olduğu inflamatuvar yanıtın, KOAH'ın ortaya çıkmasında ve gelişmesinde kilit rol oynayabileceği düşünülmektedir. Akciğer mikrobiyotasında meydana gelen bu tarz değişiklikler inflamasyon sürecini etkileyerek KOAH'a yatkınlık oluşturabilir (Aydemir, 2017). Kültürden bağımsız olarak, akciğer mikrobiyomunun yeni moleküler biyoloji ve sekanslama teknikleri aracılığıyla incelenmesi KOAH oluşumu ve gelişimi açısından mikrobiyal kolonizasyonun önemini daha iyi göstermektedir (Huang, 2013).

Sağlıklı kişilerde *Proteobacteria*, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* akciğerlerde en sık yer alan bakterilerdir (Biedermann, 2013).

Sigara içenlerin mikrobiyotaları içmeyenler ile karşılaştırıldığında, *Firmicutes* ve *Actinobacteria* mikroorganizmasında belirgin artış, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* oranında ise düşüş olduğu gözlenmiştir (Charlson, 2010). Sigara içmek ayrıca üst solunum yolu mikrobiyomunu değiştirerek *Veillonella*'nın daha sık görünmesine neden olabilmektedir (Hilty, 2010). Stabil KOAH hastalarında mikrobiyotayı oluşturan bakteriler *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Rothia*, *Haemophilus* ve *Neisseria* olarak sıralanabilir (Pragman, 2018).

Sonuç olarak, KOAH'da hastalığın farklı evrelerinde akciğerdeki bakteriyel floranın değişimi ve pulmoner mikrobiyotanın disbiyozu KOAH hastalığının patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve bronşektazi gibi durumlarda hava yolu mikrobiyomunun fonksiyonel metabolik kısımlarında (karbonhidrat ve amino asit metabolizması, antimikrobiyal direnç genleri) değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (Aogain, 2020).

Sonuç olarak akciğer mikrobiyom profiline dayalı olarak biyolojik ajanlara cevap verme kronik hastalıklarda alevlenme riski ve bu dönemlerde planlama değişebilmektedir. Örneğin belirli türlerin varlığı ya da yokluğu tedavi planlamasında rol oynayabilir. Antibiyotik kullanımı dışında solunum yolu mikroçevresini etkileyen faktörler (hava kirliliği, sigara, diyet, mikroaspirasyon) klinik yönetimde dikkate alınmalıdır. Mikrobiyoma yönelik terapilerin (örneğin inhalasyon probiyotikleri) klinik denemeleri azdır; henüz rutin uygulama düzeyine gelmemiştir.

DERİ MİKROBİYOTASI

Deri mikrobiyotası cilt-bariyeri, immün cevap ve patojenlerle savaş yoluyla cilt sağlığını düzenler. Atopik dermatit (AD) gibi hastalıklarda *S. aureus* aşırı çoğalması ve genel çeşitlilik azalması tipiktir. Akne, rosacea ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde de mikrobiyom değişiklikleri belirlenmiştir. Klinik çalışmalar

topikal probiyotikler, prebiyotik içerikli bakım ürünleri ve mikrobiyotaya yönelik diğer terapilerin mümkün faydasını araştırmaktadır

İnsan derisi, konak savunmasında önemli rol oynayan karmaşık ve değişken bir mikrobiyal ekosistem barındırır (Grice, 2011). Son yıllarda geliştirilen yüksek çözünürlüklü genomik teknikler, deri mikrobiyomunun farklı dermatolojik hastalıkların patogeneğinde aktif bir rol oynadığını göstermiştir (Byrd, 2018).

Deri, vücudun en geniş organı olup mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer görevi görür. Bununla birlikte karmaşık bir immün-mikrobiyal dengeye sahiptir. Bu ekosistem; bakteriler, mantarlar, virüsler ve akarlar gibi çok çeşitli mikroorganizmalardan oluşur. Normal mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişimi, inflamasyonun düzenlenmesi ve patojenlere karşı savunmada kritik rol oynar (Tomic Canic, 2020). Mikrobiyal dengenin bozulması (“disbiyozis”), birçok dermatolojik hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Sanford, 2013).

Deri Mikrobiyomunun Fizyoloji ve Fonksiyonları

Deri mikrobiyomunda kommensal mikroorganizmaların koruyucu etkisi bulunmaktadır. *Staphylococcus epidermidis*, antimikrobiyal peptidler salgılayarak patojenlere karşı ciltte bariyer oluşturur (Nakatsuji, 2017). *Cutibacterium acnes*, yağ bezlerinin lipid metabolizmasında görev alır ve pH dengeleyici özellikler gösterir (Fitz-Gibbon, 2013). Mantar florası içinde ise *Malassezia* türleri sağlıklı ciltte bulunur fakat farklı koşullarda hastalık oluşturabilir (Saunders, 2012). Cilt mikrobiyomunda konağa doğum sırasında aktarılan ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan kommensal mikroorganizmalar T-reg yanıtını güçlendirerek aşırı inflamasyonu baskılayabilir (Naik, 2012). Yaş, cinsiyet, iklim, hijyen alışkanlıkları, kozmetik kullanımı ve diyet mikrobiyom bileşimini etkileyen ana faktörlerdir (Oh, 2016).

Deri Hastalıkları ve Mikrobiyal Disbiyozis

1. Atopik dermatit (AD)

AD’de deri mikrobiyomunda belirgin olarak *Staphylococcus aureus* baskınlığı artar. Mikrobiyal çeşitlilik azalır ve *S. aureus*’un toksinleri inflamasyonu artırır (Meylan, 2017). Aşırı pH artışı ve bariyer bozukluğu disbiyozisi pekiştirir (Sanford, 2013).

2. Akne vulgaris

C. acnes suşlarının bazı filogenetik tipleri enflamatuvar akneyi tetiklerken, bazıları koruyucu olabilir. Lipid metabolizmasındaki değişim ve sebum artış mikrobiyal kompozisyonu etkiler (Lomholt, 2010).

3. Seboreik dermatit ve Malassezia ilişkisi

Malassezia türlerinin lipaz aktivitesi sonucunda ortaya çıkan yağ asitleri, epidermal irritasyona ve enflamatuvar yanıtın artmasına neden olur (Prohic, 2016).

4. Psoriasis

Psoriatik lezyonlarda *Firmicutes/Actinobacteria* oranında değişiklikler ve mikrobiyal çeşitlenmede düşüş görülmüştür. Mikrobiyomun psoriasiste immün aracılı inflamasyonu modüle edebildiği düşünülmektedir (Schommer, 2013).

5. Rozasea

Demodex folliculorum yoğunluğunun artması ve bazı bakteriyel simbiyontların enflamatuvar yanıtı tetikleyebildiği gösterilmiştir (Zhao, 2011).

Klinik Uygulamalar ve Mikrobiyom Temelli Tedaviler

1. Probiyotik uygulamalar

Oral ve topikal probiyotikler, inflamasyonu yatıştırıcı ve bariyer güçlendirici etkiler gösterebilir. Özellikle *Lactobacillus* ve

Bifidobacterium türleri atopik dermatit semptomlarında iyileşme sağlayabilmektedir (Huang, 2017).

2. Mikrobiyal transplantasyon (Skin Microbiome Transplant – SMT)

Atopik dermatitte sağlıklı bireylerden elde edilen *S. epidermidis* suşlarının topikal uygulanması ile *S. aureus* kolonizasyonunun azaltılmasına yönelik klinik çalışmalar yapılmaktadır (Nakatsuji, 2017).

3. Bakteriyofaj terapisi

C. acnes gibi spesifik patojenlere karşı faj tedavileri araştırılmaktadır Fajlar, konak mikrobiyotasını bozmadan hedef bakterileri elimine etme potansiyeline sahiptir (Castillo, 2019).

4. Postbiyotik uygulamalar

Bakteriyel metabolitler, antiinflamatuvar ve bariyer güçlendirici etkiler gösterebilir. Postbiyotiklerin, canlı bakteri içermemeleri nedeniyle güvenlik avantajları bulunmaktadır (Wegh, 2019).

Sonuç olarak deri mikrobiyomu dermatolojik sağlığın temel belirleyicilerinden biridir. Disbiyozis birçok deri hastalığının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Güncel araştırmalar probiyotik, postbiyotik, mikrobiyal transplantasyon ve faj terapisi gibi yenilikçi yaklaşımların klinik potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu alanda yapılacak ileri çalışmalar, dermatolojide mikrobiyom temelli tedavilerin daha geniş çapta uygulanmasının önünü açacaktır.

AD tedavisinde toplu probiyotik / sinbiyotik / prebiyotik yaklaşımlar, cilt bakımı rejimlerine eklenebilir; özellikle hafif-orta düzey AD olgularında fayda sağlanabilir. Ürün içerik kalite kontrolü ve suş seçiminde dikkat: katkı maddeleri, canlı bakterilerin stabilitesi, alerjen riskleri göz önünde tutulmalıdır. Hasta eğitimi: hijyen, nemlendirici kullanımı, bariyer bakım stratejileri mikrobiyotaya destek olur.

SONUÇ

Birçok hastalığın patogenezi, teşhisi ve tedavisindeki önemi nedeniyle, bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve metabolitlerinin mekanik olarak anlaşılması giderek önem kazanmıştır. Mikrobiyotanın konağı neredeyse tüm yönleri ile etkileyebildiği, disbiyozun ise geniş bir hastalık spektrumu ile ilişkili olduğu artık doğrulanmıştır. Güncel çalışmalar, mikrobiyotanın insan sağlığını korumada ve patogeneizde önemli rol oynadığını vurgulamaktadır.

KAYNAKÇA

Anwar, H., Iftikhar, A., Muzaffar, H., Almatroudi, A., Allemailem, K. S., & Navaid, S. (2021). Biodiversity of gut microbiota: Impact of various host and environmental factors. *BioMed Research International*, 5575245. <https://doi.org/10.1155/2021/5575245>

Aogáin, M., Lau, K. J. X., Cai, Z., Narayana, J. K., Purbojati, R. W., Moses, D. I. D., Gaultier, N. E., Jaggi, T. K., Tiew, P. Y., Ong, T. H., & Koh, M. S. (2020). Metagenomics reveals a core macrolide resistome related to microbiota in chronic respiratory disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(3): 433–447. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1890OC>

Aydemir, Y. (2017). Solunum sistemi ve mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*; 1:104–110.

Biedermann L., Zeitz J., Mwinyi J., Sutter-Minder E., Rehman A., Ott S. J., Scharl, M. (2013). Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS ONE*, 8(3), e59260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059260>

Brown, T. L., et al. (2019). Bacteriophage therapy for skin infections. *Clinical Dermatology*, 37(5), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.05.003>

Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>

Camilleri, M. (2021). Human intestinal barrier: Effects of stressors, diet, prebiotics, and probiotics. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 12(1), 10. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000353>

Castillo DE, Nanda S, Keri JE (2019). Propionibacterium (Cutibacterium) acnes Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives *Dermatol Ther (Heidelb)*, 9:19-31 <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0275-9>

Charlson, E. S., Chen, J., Custers-Allen, R., Bittinger, K., Li, H., Sinha, R., Bushman, F. (2010). Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS ONE*, 5(12), e15216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015216>

Çelebi, G., & Uygun, A. (2013). İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 17, 148–157.

Çetin, Z., & Bal, H. (2025). Effects of prebiotics and probiotics on intestinal microbiota. *Cumhuriyet Pharmacy Journal*, 1(1), 14–25.

Demirci, H. (2019). Fekal mikrobiyota transplantasyonu. *Tıp Fakültesi Klinik Dergisi*, 2(4), 127–129.

Di Marzio, L., et al. (2019). Prebiotics and skin flora. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 123–130. <https://doi.org/10.2147/CCID>.

Ege, M. J., Mayer, M., Normand, A. C., Genuneit, J., Cookson, W. O., Braun-Fahrlander, C., ... & von Mutius, E. (2011). Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *New England Journal of Medicine*, 364, 701–709. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>

Fekete, E. E., Figeys, D., & Zhang, X. (2023). Microbiota-directed biotherapeutics: Considerations for quality and functional assessment. *Gut Microbes*, 15(1), 2186671. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2186671>

Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B.-H., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., ... & Li, H. (2013). Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(9), 2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>

Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>

Gupta, S., Allen-Vercoe, E., & Petrof, E. O. (2016). Fecal microbiota transplantation: In perspective. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(2), 229–239. <https://doi.org/10.1177/1756283X15607414>

Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., Cardenas, P., Bush, A., Bossley, C., ... & Johnston, S. L. (2010). Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE*, 5, e8578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>

Ho, J., Nicolucci, A. C., Virtanen, H., Schick, A., Meddings, J., Reimer, R. A., & Huang, C. (2019). Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4427–4440. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00376>

Huang, Y. J., Charlson, E. S., Collman, R. G., Colombini-Hatch, S., Martinez, F. D., & Senior, R. M. (2013). The role of the lung microbiome in health and disease: A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187, 1382–1387. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0488WS>

Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, 3, 178. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00178>

Huang, R., Ning, H., Shen, M., Li, J., Zhang, J., & Chen, X. (2017). Probiotics for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 392. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00392>

Kaya H,Kaya E(2023) Mikrobiyatanın Enfeksiyon Hastalıklarındaki Rolü. *Black Sea Journal of Health Science*, 6(3): 516-519.

Kim, K. O., & Gluck, M. (2019). Fecal microbiota transplantation: An update on clinical practice. *Clinical Endoscopy*, 52(2), 137-143. <https://doi.org/10.5946/ce.2018.102>

Liao, M., Yao, D., Wu, L., Luo, C., Wang, Z., Zhang, J., & Liu, B. (2024). Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(3), 953–1008. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.09.017>

Liu, L., Wang, H., Chen, X., & Xie, P. (2023). Gut microbiota: A new insight into neurological diseases. *Chinese Medical Journal*, 136(11), 1261–1277. <https://doi.org/10.1097/CM9>.

Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C.. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Med.*, 8(1), 1–11.

Lomholt, H. B., & Kilian, M. (2010). Population genetic analysis of *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*) identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(8), e12277. <https://doi.org/10.1128/JCM.02277-09>

Loverdos, K., Bellos, G., Kokolatou, L., Vasileiadis, I., Giamarellos, E., Pecchiari, M et al. (2019). Lung microbiome in

asthma: Current perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 1967. <https://doi.org/10.3390/jcm8121967>

Meylan, P., Lang, C., Mermoud, S., Johannsen, A., Norrenberg, S., Hohl, D. et al. (2017). Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(12), 2497–2504. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834>

Martín-Peláez S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M, AmezcuaPrieto C. (2022). The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics during pregnancy or lactation on the intestinal microbiota of children born by cesarean section: A systematic review. *Nutrients*, 14(2): 341.

Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M. J., Salcedo, R., Kastenmüller, W., Deming, C., Quinones, M., Koo, L., Conlan, S., Spencer, S., Hall, J. A., Dzutsev, A., Kong, H., Campbell, D. J., Trinchieri, G., Segre, J. A., & Belkaid, Y. (2012). Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 337(6098), 1115–1119. <https://doi.org/10.1126/science.1225152>

Nakatsuji, T., Chen, T. H., Narala, S., Chun, K. A., Two, A. M., Yun, T., Shafiq, F., Kotol, P. F., Bouslimani, A., Melnik, A. V., Latif, H., Kim, J.-N., Lockhart, A., Artis, K., David, G., Taylor, P., Streib, J., Dorrestein, P. C., Grier, A., Gill, S. R., Zengler, K., Hata, T. R., & Leung, D. Y. M., & Gallo, R. L. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*, 9(378), eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>

Nembrini, C., Sichelstiel, A., Kisielow, J., Kurrer, M., Kopf, M., & Marsland, B. J. (2011). Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax*, 66, 755–763. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.151136>

Oh, J., Byrd, A. L., Park, M., Kong, H. H., & Segre, J. A. (2016). Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*, 165(4), 854–866. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>

O'Neill, C. A., Monteleone, G., McLaughlin, J. T. & Paus, R. (2016). The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*, 38(11), 1167–1179. <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>

Pragman, A. A., Lyu, T., Baller, J. A., Gould, T. J., Kelly, R. F., Reilly, C. S. et al (2018). The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*, 6(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0403-4>

Prohić, A., Jovović-Sadiković, T., Krupalija-Fazlić, M., & Kuskunović-Vlahovljak, S. (2016). Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *International Journal of Dermatology*, 55(5), 494–504. <https://doi.org/10.1111/ijd.13136>

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>

Reynolds, H. M., & Bettini, M. L. (2023). Early-life microbiota–immune homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1266876. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1266876>

Ryan, M. J., Schlöter, M., Berg, G., Kostic, T., Kinkel, L. L., Eversole, K., et al (2021). Development of microbiome biobanks—challenges and opportunities. *Trends in Microbiology*, 29(4), 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.12.008>

Sanford, J. A., & Gallo, R. L. (2013). Functions of the skin microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 11(5), 370–380. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3027>

Saunders, C. W., Scheynius, A., & Heitman, J. (2012). Malassezia fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff,

eczema, and other skin diseases. *PLoS Pathogens*, 8(6), e1002701. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002701>

Serin, E. (2020). Aerobik antrenmanların vücut kompozisyonu üzerine etkisi. *Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*, 3(1), 17-24.

Serin, E. (2024). Mikrobiyom ve Spor Performansı, *Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*, 7(2), 117-126. <https://doi.org/10.56728/dustad.1560067>

Schommer, N. N., & Gallo, R. L. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology*, 21(12), 660–668. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>

Taşkırmaz, R. N., Çakıroğlu, F. P., Meseri, R., Küçük Erdönmez, Ö., (2017), Süper Organ Mikrobiyota ve Obezite, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(1), 45-49. 23.

Tekin, T., Çiçek, B., Konyalıgil, N., (2018), İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi, *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27(1), 95-99.

Thriene, K., & Michels, K. B. (2023). Human gut microbiota plasticity throughout the life course. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1463. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021463>.

Tomic-Canic, M., Burgess, J. R., O'Neill, K. E., Strbo, N., & Pastar, I. (2020). Skin microbiome and wound healing. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(1), 36–43. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00483-5>

Uygun A. (2017). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT). *J. Biotechnol Strat. Health Res.*,1, 132-140.

Vasquez, A. (2016). Textbook of nutrition and functional medicine (4th ed.). Elsevier.

Wang, J., Li, F., & Tian, Z. (2017). Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Science China Life Sciences*, 60, 1407–1415. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9180-0>

Wegierska, A. E., Charitos, I. A., Topi, S., Potenza, M. A., Montagnani, M., & Santacroce, L. (2022). Fiziksel egzersiz ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki bağlantı: rekabetçi sporcular için etkileri. *Spor Hekimliği*, 52, 2355–2369.

Whelan, K., Bancil, A. S., Lindsay, J. O., & Chassaing, B. (2024). Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 21(1), 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00700-6>

Wegh, C. A., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., & Belzer, C. (2019). Postbiotics: Facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Beneficial Microbes*, 10(7), 711–720. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0015>

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.B1100155>

2. BÖLÜM
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇTE YENİ NESİL
YAKLAŞIMLAR
VE
KÜRESEL TEHDİTLER

Betül GÜNAYDIN²

² btl.gnydn@gmail.com, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uşak, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0001-9864-838X

GİRİŞ

Antimikrobiyaller; insan, hayvan ve bitkilerde, bakteri, virüs, mantar ve parazitlere bağlı enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Antimikrobiyal direnç ise bu mikroorganizmaların, tedaviye yanıt vermediği veya yanıtının azaldığı durumlardır. Maalesef günümüzde antimikrobiyal direnç öyle çok artmıştır ki, artık bu durum “sessiz pandemi” olarak isimlendirilmiştir (Salam vd., 2023). Bu durum hastalarda enfektif hastalıklara bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Yayınlanan önemli bir araştırmaya göre, yaklaşık 5 milyon ölüm ilaca dirençli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sayının 2050 yılına kadar yılda 10 milyona çıkacağı ve kanserden kaynaklanan ölümleri büyük ölçüde aşacağı tahmin edilmektedir (O’Neill, 2014). Dünya Sağlık Örgütü, antimikrobiyal direnci halk sağlığını tehdit eden üç önemli sorun arasına almıştır. Antimikrobiyal direncin görüldüğü enfektif hastalıklara bağlı ölüm, sık görülen ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (Murray vd., 2022). Aynı zamanda hastaların hastanede yatış süresini artırarak hem sağlık sistemi hem de ulusal ekonomiler için önemli maliyetlere sahiptir. Örneğin; hastaların daha pahalı bakım ihtiyaçları oluşarak sağlıkla ilişkili gider maliyetleri artar. Aynı zamanda hasta ve/veya bakıcılarının üretime katkıları azalması sebebiyle ulusal ekonomi etkilenir. Antimikrobiyal direnç tüm gelir düzeyindeki ülkeler için önemli bir sorundur. Çünkü dirençli mikroorganizmalar, küreselleşen dünyamızda ülke sınırlarını dinlemeden hızla yayılabilir.

Antimikrobiyal direnç gelişimi multifaktöriyel bir süreçtir. İnsanlar, hayvanlar, su ve çevrenin rezervuarlar olduğu ve antimikrobiyal direnç genlerinin bu rezervuarlar arasında ve içinde aktarılabilirdiği gösterilmiştir (Godijk vd., 2022). Direnç oluşumu ve yayılımı, sağlık tesislerinin hem içinde hem de dışında gerçekleşebilmektedir. Antimikrobiyal ilaçlar tıbbi kullanımlarının yanı sıra, hayvancılıkta ve tarımsal uygulamalarda oldukça yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Hayvancılıkta, büyümeyi teşvik etmek ve hastalıkları önlemek

amacıyla antibiyotik içeren hayvan yemleri kullanılmaktadır. Benzer şekilde tarım uygulamalarında, üretimden verim almak amacıyla kontrolsüzce antimikrobiyaller kullanılmaktadır. Antimikrobiyaller toprağa, oradan da şehir şebeke sularına karışmaktadır. Antibiyotikli hayvan yemi ile beslenen hayvan etlerinin tüketimi hayvandan insana antimikrobiyal direncin aktarım yollarından birisi olarak kabul edilmektedir (Da Costa vd., 2013). Ne yazık ki hem sağlık hem de tarım sektörlerinde antimikrobiyal direncin mevcut durumunu tespit eden gerçek istatistiksel veriler bulunmamaktadır (Salam vd., 2023). Bu aktarım yollarının yanı sıra sağlık tesislerinde de direnç genleri için bulaş zinciri bulunmaktadır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin, akılcı antibiyotik kullanımının yeterince uygulanamaması ve hastaların tedavi protokollerini doğru bir şekilde uyamaması bu sürece olumsuz yönde katkı sağlamaktadır. Antimikrobiyal direncinin yaygınlaşmasının temel olarak üç sebebi vardır; antimikrobiyal kullanımdaki yüksek artış, hastaların tedavi protokolünü uygun şekilde takip edememeleri ve yeni ilaç gelişiminde yaşanan gecikmelerdir (Sinha & Upadhyay, 2025).

Hastanelerde bakteri enfeksiyonlarının daha sık tespit edilmesi dolayısıyla antimikrobiyaller içerisinde antibiyotik direnci daha büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotikler hem tedavi edici hem de profilaksi amacıyla tercih edilmektedir. Dolayısıyla antibiyotik direnci sonucunda bakteriyel enfeksiyonlarda tedavi başarısızlığı ve komplikasyon görülebilirken; aynı zamanda kanser kemoterapisi, transplantasyon, cerrahi operasyonlar, entübasyon, kateterizasyon gibi invaziv prosedürlerin uygulanmasında sorunlar yaşanabilmektedir.

Antibiyotik Direncinin Tarihçesi

Antibiyotikler, 20. yüzyılın önemli keşifleri arasında sayılmıştır. Paul Ehrlich'in "sihirli mermi" kavramıyla seçici toksisite oluşturarak hedef patojene yönelik etken madde arayışları başlamıştır. 1928'de Alexander Fleming, *Penicillium* mantarından elde ettiği "Penisilin" maddesinin stafilokokları öldürdüğünü keşfetmiştir. 1940'lerden 1960'lara kadar olan dönem, antibiyotikler için "Altın Çağ" kabul edilir. Günümüzde hala kullanılan pek çok antibiyotiğin keşfi o dönemlerde olmuştur. Ancak neredeyse antibiyotiklerin keşfiyle birlikte antibiyotik direnci oluşmaya başlamıştır (Hutchings vd., 2019). 1959'da yarı sentetik penisilinaz dirençli penisilin türevi olan metisilinin keşfinden yalnızca bir sene sonra, 1960 yılında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatı bildirilmiştir. 1958 yılında metisiline dirençli stafilokokların tedavisinde kullanılmak üzere vankomisin tanıtılmıştır. Ancak 1988 yılında vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) izolatı tanımlanmıştır (Bayrak Keni et al., 2014). Bir beta laktam antibiyotik olan sefalosporin, 1945 yılında keşfedilmiş ve 1964 yılında penisilin dirençli vakaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Artan dirençle birlikte sefalosporin türevleri geliştirilmiş olup günümüzde beşinci nesil versiyonu dahil tedavide kullanılmaktadır. Tetrasiklin, 1950 yılında keşfedilmiş ancak keşfinden 10 yıl sonra *Shigella* suşlarına karşı etkisiz olduğu bildirilmiştir. Üçüncü nesil florokinolon üyesi olan levofloksasin, 1996'da kullanılmaya başlanmış, aynı yıl levofloksasine dirençli *Streptococcus pneumoniae* bildirilmiştir (Zaman vd., 2017). Karbapenem grubu antibiyotikler, 1980'de tanıtılan ve sefalosporin dirençli vakalarda son tercih olarak tercih edilen beta laktam grubu ilaçlardır. Maalesef 2006 yılından itibaren çeşitli ülkelerden karbapenem dirençli *Enterobacter* türleri bildirilmeye başlanmıştır (Suay-García & Pérez-Gracia, 2019). Mikroorganizma-antibiyotik yarışı 20. yüzyılın başlarından beri devam etmektedir. Ancak son yıllarda antibiyotik keşif hızında ciddi bir düşüş yaşanmaktadır (Iskandar vd., 2022). Günümüzde

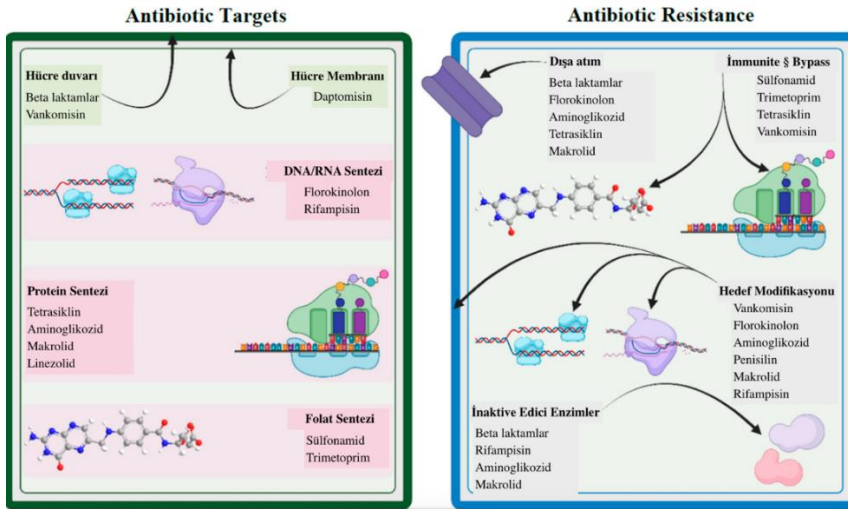
yeni antibiyotiklere alternatif olarak farklı tedavi arayışları sürmektedir.

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), tarihte tanımlanan ilk süper mikrop olmuştur (Uddin vd., 2021). Süper mikroplar, kendilerini tedavi etmek için kullanılan antimikrobiyal ajanlara direnç gösteren mikropları ifade etmektedir. Çoklu ilaca veya tüm ilaçlara dirençli bakteri ve mantarları içermektedir (Salam vd., 2023). Artan antimikrobiyal ilaç direnci literatüre bunun gibi yeni kavramlar getirmiştir. Çoklu ilaç direnci (MDR), üç veya daha fazla antimikrobiyal ilaç kategorisinde en az bir ajana karşı dirençli olması şeklinde tanımlanmıştır. Yaygın ilaç direnci (XDR), iki veya daha az antimikrobiyal kategori dışında tüm kategorilere duyarsız olmasıdır. Pan ilaç direnci (PDR) ise, tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara karşı duyarsız olmasıdır. Bu tanımlamaların doğru yapılabilmesi için, bakteri izolatları tüm antimikrobiyal ajanlara karşı test edilmesi gerekmektedir (Magiorakos vd., 2012).

Antibiyotik Direncinin Mekanizması

Antibiyotiklerin hedefi, mümkün olabildiğince konak hücre reseptörlerine bağlanmadan patojen hücre üzerinde seçici toksisite oluşturmaktır. Bir bakteri hücresinde antibiyotikler için dört temel hedef vardır; hücre duvarı, hücre zarı, protein sentezi ve nükleik asit sentezi. Antibiyotik direnci, bakterilerin hayatta kalmak için terapötik antibiyotiklere karşı geliştirdiği reflektif bir yanıttır. Antimikrobiyal direncin ise dört temel mekanizması vardır; ilaç alımını sınırlandırmak, ilaç hedef reseptörünü değiştirmek, ilacı etkisiz hale getirmek ve ilacın dışa akışını artırmaktır. Başlıca antibiyotiklerin bakterilerdeki hedef reseptörleri ve direnç kazanma mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmiştir. Antimikrobiyal direnç sahip olduğu genetik materyal sebebiyle içsel mekanizmalarla olabildiği gibi genetik materyalin aktarımı sonucu edinilmiş mekanizmalarla da olabilmektedir. Genetik materyalin aktarımı üç yolla gerçekleşebilir; transformasyon, transpozisyon ve konjugasyon.

Genel olarak, edinilmiş direnç için bakteriler ilaç hedefinin modifikasyonu, ilaç inaktivasyonu ve ilaç dışarı akışı gibi mekanizmalar kullanırken, içsel direnç çoğunlukla alımın kısıtlanması, ilaç inaktivasyonu ve ilaç dışarı akışından kaynaklanır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre yapıları farklı olduğu için ilaç direnci mekanizmalarında da farklılıklar olabilir. Örneğin; gram pozitif bakteriler dış membrana sahip olmadıkları için direnç kazanımında ilaç erişiminin sınırlandırılması, yaygın bir mekanizma değildir (C. Reygaert, 2018).



Şekil 1: Antibiyotik hedefleri ve ilaç direnci mekanizmaları (Şekil 1 Salam vd.'nin çalışmasından Türkçe'ye çevrilmiştir (Salam vd., 2023))

Antimikrobiyal Dirençte Hızlı Tanı Yöntemleri

Artan antimikrobiyal direnç tehdidi, özellikle teşhis alanında acil dikkat gerektirmektedir. Geleneksel yöntemler tanı koymada yararlı olsa da genellikle yavaş sonuç verir ve yoğun emek gerektirir. Direnç tanısını daha hızlı ve doğru koyabilmek için yeni teknolojik yöntemler geliştirilmiştir.

Sensititre TM, Vitek 2, Phoenix gibi otomatik sistemler, yüksek verimde testler sunarak, insan hatası ihtimalini azaltarak iş akışını kolaylaştırma olanağı sağlamaktadır. Aynı zamanda hızlı patojen ve direnç profili tanımlanmasını kolaylaştırarak klinisyenlerin daha hızlı hedefe yönelik kararlar almasını sağlar (Kaprour vd., 2021).

Matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) mikroorganizmaların tanımlanması için yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Kütle spektrometresi ile yapılan son çalışmalar antimikrobiyal direnç profillemesini dakikalar ile ölçülebilecek bir hızda verebileceğini göstermiştir (Yoon & Jeong, 2021). Aynı zamanda antibiyogramı da otomatize sistemlerden çok daha kısa sürede verebileceğine dair pek çok güncel çalışma bulunmaktadır (Sinha & Upadhyay, 2025). Ancak antibiyogram için henüz standardize yöntemler oluşturulamamıştır.

Cas nükleazı içeren, düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrar (CRISPR) teknolojisi, 2007 yılından bu yana patojen tanımlama ve genom düzenleme gibi çeşitli görevlerde kullanılmıştır. Bu sistemin iki ana kısmı bulunmaktadır; Cas nükleaz ve kılavuz RNA (gRNA). Bunlardan ilki Cas proteininin hedeflenen gen bölgesini tanımlamasına ve üzerinde çalışmasına yardımcı olur. Bu teknoloji, antimikrobiyal direnç tespiti için faydalıdır, çünkü sistem belirli bir direnç genine karşı oldukça spesifiktir, hedef DNA'nın çok küçük miktarlarını bile tespit edebilir. Bu tür bir test hızlı ve çok yönlü sonuçlar sağlayabilir. Ancak bu tekniğin etkinliği ve verimliliği bakteri türlerine bağlıdır, bu da sistemin yaygın ve standardize kullanımını güçleştirmektedir (Ali Agha vd., 2025).

Akış sitometresi, hücreleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre ölçekbilir ve tanımlayabilir. Süspansiyon halindeki bir hücre popülasyonu, lazer ışını ile etkileşime girerek ışık saçılımı veya floresan emisyonu oluşturur. Daha sonra bu veriler yakalanarak fiziksel ve kimyasal özellikleri analiz edilir (Marutescu, 2023).

Son yıllarda bu teknik, “akış sitometrisi destekli antimikrobiyal duyarlılık testi (FAST)” adıyla, bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının belirlenmesi için kullanılmaktadır. Bu yöntemle 48 saati bulan antibiyogram sonuçları, yapılan çalışmalarda 2 saatten daha kısa sürede tespit edilebildiği gösterilmiştir (Fonseca-Silva vd., 2025).

Antimikrobiyal direncin hızlı tespit edilmesinde kullanılmaya başlanan güncel yöntemlerden bir diğeri biyosensörler ile ölçüm yapmaktır. Biyosensörlerin temel konsepti, bir hedef analitin imal edilmiş biyosensörün biyo-seçici elementleriyle etkileşiminden kaynaklanan fiziksel veya kimyasal reaksiyonlarını ölçülebilir sinyaller halinde kaydetmektir (Malecka-Baturo, 2022). Bu amaçla kullanılan biyosensörler şunlardır; piezoelektrik sensör, optik sensör, elektrokimyasal sensör, genotipik sensör. Piezoelektrik sensör ile piezoelektrik bir malzemeden (genellikle kuvars elementi kullanılır) oluşan dönüştürücü yüzeyindeki kütle değişimlerinin rezonans frekansı üzerindeki etkisi belirlenir. Bakteriler, antibiyotiklere maruz kaldıktan sonra oluşturdukları biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ölçülen iletkenlikte değişim tespit edilmektedir. Bu değişikliğin rezonans frekansı üzerindeki etkisi ölçülerek o antibiyotiğe ait minimum inhibitör konsantrasyon belirlenmektedir (Guliy vd., 2020). Antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesi için kullanılan optik sensörlerde ise floresan, yüzey plazmon rezonansı, kolorimetrik, kimyasal ve biyoluminesans, reflektometrik interferans spektroskopisi vb. dahil olmak üzere çok sayıda dönüştürme tekniği kullanılmaktadır. Bir diğer sensör çeşidi olan elektrokimyasal sensörler ile bakterilerin oluşturduğu elektriksel reaksiyonlar ölçülerek patojen mikroorganizmalar kısa süre içerisinde tanımlanıp antibiyogram sonuçları elde edilebilmektedir (Sinha & Upadhyay, 2025). Genotipik biyosensörler ile mikroorganizmalarda antimikrobiyal direncin aktarılmasında rolü olan direnç genleri, amplifikasyon yapılmasına ihtiyaç duymadan 30 dakikadan daha kısa süre içerisinde tanımlanabilmektedir (Maldonado vd., 2020).

Antimikrobiyal Direnç ile Nasıl Mücadele Edilir?

Antimikrobiyal direnç yalnızca insanları değil, hayvanları, bitkileri ve genel olarak çevreyi etkileyen ciddi bir sorundur. Bu sebeple çözümü de tek bir kurum veya kuruluş tarafından gerçekleştirilemez. Tarım, hayvancılık, finans, ticaret, eğitim, sağlık sektörleri arasında koordinasyon ve iş birliği gerekmektedir. Direnç gelişimi ile mücadele etmek için akılcı antibiyotik kullanımının teşvik edilmesi, profilaktik antibiyotiklerin sınırlı kullanımı, hastaların antibiyotik kullanımı konusunda eğitilmesi, hastanelerde enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları, ana odak noktalardır. Bununla birlikte antimikrobiyal direnç yayılımının takibi için ulusal ve uluslararası sürveyans ağlarının kurulup takip edilmesi oldukça önemlidir.

"Akılcı ilaç kullanımı", Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun olarak doğru ilaçların, bireysel ihtiyaçlara uygun dozlarda, yeterli süre boyunca ve en düşük maliyetle kullanılması olarak tanımlanmıştır (Salam vd., 2023). Sağlık kuruluşlarındaki antibiyotik yönetim programları, öncelikle antibiyotiklerin akılcı kullanımını sürdürmeyi amaçlamaktadır. Bu programların ilk amacı, hekimlerin her hasta için en uygun antimikrobiyal ilacı, doğru doz ve süre ile reçete etmelerini sağlamaktır. İkinci amaç, antimikrobiyallerin aşırı, yanlış ve kötüye kullanımının önlenmesine yöneliktir. Üçüncü amaç ise direnç gelişimini en aza indirmektir. Sağlık tesislerinde antibiyotik kullanımının sınırlandırıldığı gibi hayvanlarda da tıbbi açıdan antibiyotik kullanımı daha sıkı mevzuatlar ile takip edilmesi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, hayvanlarda büyümeyi teşvik etmek, hastalıkları önlemek amacıyla antibiyotik kullanımının genel olarak azaltılması gerektiğini vurgulamaktadır (Aidara-Kane vd., 2018).

Enfeksiyon önleme ve kontrolü, hem hastaları hem de sağlık çalışanlarını, ilaca dirençli patojenler de dahil olmak üzere önlenebilir enfeksiyonlardan korumak için temel ve kanıta dayalı

pratik bir yaklaşımdır. Hekimlerin, hemşirelerin, eczacıların ve diğer sağlık hizmeti çalışanlarının rolü, antimikrobiyal direnç ile mücadelede çok önemlidir. Bu doğrultuda hastanelerde enfeksiyon önleme ve kontrol komiteleri kurulmalıdır. Hekimler, hastane enfeksiyon kontrolü ve akılcı antibiyotik uygulamalarına uymasının yanı sıra ilaca dirençli vakaları enfeksiyon önleme ve kontrol komitesine zamanında bildirmelidir. Ayrıca hemşireler ve diğer sağlık hizmeti çalışanlarının antimikrobiyal direnç, aseptik uygulamalar ve el hijyeni hakkında eğitilmeleri ve tatbiki konusunda teşvik ve takip edilmeleri gerekmektedir. Eczacıların rolü ise, hastalara antimikrobiyal kullanım konusunda tedaviye uyumlarını tavsiye etmektir.

Antimikrobiyal Dirençle Mücadelede Yeni Nesil Yaklaşımlar

Çoklu ilaca dirençli bakterilerin hızlı artışı ve küresel olarak yaygınlaşmasıyla birlikte, yeni tedavi rejimlerine duyulan ihtiyaç artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, öncelikli patojenleri hedefleyen klinik geliştirme aşamasında 27 antibiyotik tespit etmiştir, bunlardan altı tanesi yenilikçi olarak sınıflandırılmıştır (WHO, 2023). Yeni antibiyotiklerin keşfi ve geliştirilmesi en az on yıl sürmekte ve bir milyar ABD dolarından fazla maliyet gerektirmektedir. Buna paralel olarak, antimikrobiyal direncin gelişmesi ve yayılması endişe verici derecede kısa bir süre almakta ve antibiyotiğin pazarlanması başlar başlamaz ilerlemektedir (Iskandar vd., 2022). Her yeni antibiyotik sınıfına karşı direncin hızla gelişmesi ve yeni etkili ilaçlar üretmedeki zorluklar nedeniyle, mevcut tedavi seçeneklerinin verimliliğini artırmak ve antibiyotik dışı farklı tedavi yöntemlerine odaklanmak kilit öneme sahiptir. Tedavi verimliliğini artırmak amacıyla mevcut antibiyotiklerin kombine kullanımı, gerekli ilaç konsantrasyonunu en aza indirerek sinerjik etki gücünden faydalanılması esasına dayanmaktadır. Ancak ilk bakışta bir ilaç kombinasyonunun çeşitli direnç mekanizmalarını engellemeye yardımcı olacağı düşünülmese de, aslında ilaç direncinin gelişmesini teşvik edebilir (Uddin vd., 2021).

Aşılar, uzun süredir bulaşıcı hastalıkları önlemek için profilaktik önlemler olarak kullanılmıştır. Antimikrobiyal ilaçlara olan talebi azaltmak ve böylece antimikrobiyal direnç ile mücadele etmek için önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. Dahası, antibiyotikler gibi direnç gelişiminden sorumlu tutulmamaktadırlar. Bu nedenle, özellikle karbapenem dirençli *enterobakterler* ve *Acinetobacter baumannii* başta olmak üzere antimikrobiyal dirençli bakteriyel enfeksiyonlara karşı aşının inovasyonu ve kullanımı önemlidir (WHO, 2023).

Daha önce Cas proteinlerini kullanarak patojenlerin tanımlanması ve direnç genlerinin belirlenmesinde kullanıldığını belirttiğimiz CRISPR sistemi, belirli genlerin hedefli inaktivasyonu veya aktivasyonu yoluyla bakterilerdeki antibiyotik direnç mekanizmalarını bozma potansiyeline sahiptir. Antibiyotik keşiflerinin yavaş ilerlemesi, bu alandaki zorluklar ve finansal teşviklerin eksikliği göz önüne alındığında, CRISPR patojenlerdeki antibiyotik direncini sınırlamak ve azaltmak için yeni bir strateji sunmaktadır (Ahmed vd., 2024).

Bakteriyofajlar, bakterileri enfekte edebilen ve genel olarak "bakteri yiyciler" olarak bilinen virüslerdir. Bakteriyofaj tedavisi, patojenik bakteri popülasyonlarıyla savaşmak için bakteriyel virüslerin uygulanmasını ifade eder. Tedavide kullanılan fajlar litiktir, yani bakteri hücrelerini enfekte edip yok ederek enfeksiyonun yayılmasını etkili bir şekilde önlerler. Fajların antibiyotiklere bazı üstünlükleri bulunmaktadır. İnsan hücrelerini enfekte etmeden hedefledikleri bakteriye, yani konakçı bakteriye oldukça özgüdür. Bu sebeple konak mikrobiyotasını bozmaz ve önemli yan etkilere sebep olmaz. Ancak antibiyotikler gibi fajlar da endotoksinlerin salınmasına neden olarak inflamatuvar yanıt artışına yol açabilir. Faj tedavisi, özellikle antibiyotiklere dirençli olanlar olmak üzere, bireysel bakteriyel enfeksiyonlara göre uyarlanabilir. Tıpta fajlar, her hastaya ayrı ayrı uyarlanmış bir tedavi grubu olan "kişiye özel tıp" olarak tanımlanmıştır. Avrupa Bölgesi'nin doğu kesimindeki bazı ülkelerde fajlar, özellikle antibiyotiklerin başarısız olduğu

durumlarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak antibiyotiklerin aksine, fajlar çoğu ülkede onaylı ilaçlar (biyolojik tıbbi ürünler) değildir. Bu nedenle, öncelikle diğer tüm tedavi yöntemlerinin tükendiği, yaşamı tehdit eden durumlarda, acil durumlarda kullanılırlar. Fajların insanlarda terapötik amaçlı daha yaygın olarak kullanılabilmesi için klinik çalışmalardan daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır (WHO, 2025).

Antivirölans ilaçlar olarak adlandırılan yeni bir ilaç sınıfı, antibiyotik tedavisine alternatif bir yaklaşım olarak, bakterilerin büyümesini engellemek veya onları öldürmek yerine, bakteriyel virölans faktörlerine müdahale etmeye odaklanır. Antivirölans ilaçlar, bakterilerin konak hücrelere bağlanmak için kullandıkları belirli bakteri proteinlerini etkisiz hale getirebilir. Bu nedenle, antivirölans ilaçlar bakterileri etkisiz hale getirirken farklı bir etki mekanizması kullandıkları için ilaç direnci gelişmesi olası değildir. Üstelik antibiyotiklerin aksine, sağlıklı mikrobiyotada ihmal edilebilir bir bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bakteriyel toksin aracılı hastalıklar için antivirölans ilaçların kullanımını onaylamıştır. Son zamanlarda bu ilaçların farelerde MRSA enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu bulunmuştur. Ancak klinik kullanımdaki zorlukları nedeniyle, antivirölans ilaçları antibiyotiklerle birlikte ek veya kombinasyon tedavisi olarak kullanmak uygun olacaktır (Dickey vd., 2017).

Bakteriyosinler, belirli bakteriler tarafından üretilen, benzer veya filogenetik olarak ilişkili bakteri suşları üzerinde bakterisidal veya bakteriyostatik etkilere sahip doğal antimikrobiyal peptitlerdir. Bakteriyosinlerin zararsız yapısı onları ideal ajanlar haline getirir. Son zamanlarda bir dizi bakteriyosinin antibakteriyel tedavi olarak potansiyel kullanımları araştırılmaktadır. Günümüzde çoğunlukla gıdalarda tehlikeli bakterilerin büyümesini önlemek, böylece gıdaların raf ömrünü uzatmak ve gıda bozulmasını geciktirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadırlar. *Nisin*, *Lactococcus* ve *Streptococcus* türleri gibi belirli gram pozitif bakteriler tarafından üretilen lantibiyotik

antibakteriyel peptit ailesinden türetilen bir bakteriyosine örnektir. Yaygın olarak gıda koruyucu olarak kullanılır. *Nisin* gıda üretimindeki kullanımının yanı sıra, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Clostridioides difficile* gibi ilaç dirençli bakteri suşları ve *Enterobacterales* üyeleri gibi gram negatif bakteriler de dahil olmak üzere hem gram pozitif hem de gram negatif patojenlere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Salam vd., 2023).

SONUÇ

Son yirmi yılda artan antimikrobiyal direnç, küresel halk sağlığı için ciddi bir risk oluşturmıştır. Artık 21. yüzyılın en büyük sağlık tehlikesi olarak değerlendirilmekte ve tedavi seçeneklerini ciddi şekilde kısıtlamaktadır. Çoklu ilaca dirençli bakteriler, dünya genelinde solunum sistemi, genitoüriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Yeni antibiyotik keşifleri ise artan antimikrobiyal direncin gerisinde kalmıştır. Antimikrobiyal direncin küresel çapta gelişmesine ve yayılmasına katkıda bulunan çok sayıda etken bulunmakta; bu da hem insan hem de hayvan sağlığı için büyük bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Antimikrobiyal direnci azaltmak için ilgili kurum ve kuruluşların işbirliği içerisinde koordineli bir şekilde mücadele etmesi gerekmektedir. Antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların tedavisi daha zordur, tedavi başarısızlığına, komplikasyonlara, bireyler ve toplum için büyük maliyetlere yol açmaktadır. Bu nedenle hızlı tanı konup gerekli önlemlerin alınması büyük önem arz etmektedir. Gelişen teknolojiyle birlikte tanı süresi oldukça kısalmıştır. Bu sayede enfeksiyonlarda ampirik tedaviden etkene yönelik tedaviye hızlıca geçilmekte, hastanın izolasyonu daha kısa sürede sağlanmaktadır. Uygun doz ve sürede antibiyotiklerin akıllıca kullanımı, dirençli organizmaların ortaya çıkmasını engelleyen en önemli yollardan biridir. Tüm sağlık kuruluşlarında enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması, çoklu ilaca dirençli organizmaların yayılmasını kontrol altına almada hayati bir adımdır. Önleme, antimikrobiyal dirençli enfeksiyonları ve

bunların küresel yayılımını azaltmak için hâlâ en iyi stratejidir. Mevcut antibiyotiklerin akılcı kullanımı, enfeksiyon kontrol önlem uygulamalarının yanında acil olarak alternatif tedavi yöntemleri için daha fazla çaba harcanması gerekmektedir. Çünkü antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların hızlı artışı, sadece birkaç yıl içinde tıbbi, sosyal ve ekonomik sektörlerde ciddi aksaklıklarla karşılaşabileceğimizi ve büyük cerrahi operasyonlar, organ nakli, prematüre bebeklerin tedavisi ve kanser kemoterapisi gibi modern tıptaki tüm başarılarımızın, gerçek ve güçlü küresel koordineli eylemler derhal yapılmadığı takdirde yok olacağını göstermektedir.

KAYNAKÇA

Ahmed, M. M., Kayode, H. H., Okesanya, O. J., Ukoaka, B. M., Eshun, G., Mourid, M. R., Adigun, O. A., Ogaya, J. B., Mohamed, Z. O., & Lucero-Prisno, D. E. (2024). CRISPR-Cas Systems in the Fight Against Antimicrobial Resistance: Current Status, Potentials, and Future Directions. In *Infection and Drug Resistance*, 17, 5229–5245. *Dove Medical Press Ltd.* <https://doi.org/10.2147/IDR.S494327>

Aidara-Kane, A., Angulo, F. J., Conly, J., Minato, Y., Silbergeld, E. K., McEwen, S. A., Collignon, P. J., Balkhy, H., Collignon, P., Friedman, C., Hollis, A., Kariuki, S., Kwak, H. S., McEwen, S., Moulin, G., Ngandjio, A., Rollin, B., Rossi, F., & Wallinga, D. (2018). World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0294-9>

Ali Agha, A. S. A., Al-Samydai, A., & Aburjai, T. (2025). New frontiers in CRISPR: Addressing antimicrobial resistance with Cas9, Cas12, Cas13, and Cas14. In *Heliyon Elsevier Ltd.* 11(2). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42013>

Bayrak Keni, F., Şengör, G., & Pehlivanoglu, F. (2014). Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections: Review of Eight

Cases. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, 3(1), 1–5. <https://doi.org/10.5578/mjima.8554>

C Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>

Da Costa, P. M., Loureiro, L., & Matos, A. J. F. (2013). Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: The interface between humans, animals and the environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(1), 278–294. <https://doi.org/10.3390/ijerph10010278>

Dickey, S. W., Cheung, G. Y. C., & Otto, M. (2017). Different drugs for bad bugs: Antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. In *Nature Reviews Drug Discovery* 16(7), 457–471. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.23>

Fonseca-Silva, D., Gomes, R., Martins-Oliveira, I., Silva-Dias, A., Ramos, M. H., & Pina-Vaz, C. (2025). Rapid Determination of Colistin Susceptibility by Flow Cytometry Directly from Positive Urine Samples—Preliminary Results. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3). <https://doi.org/10.3390/ijms26030883>

Godijk, N. G., Bootsma, M. C. J., & Bonten, M. J. M. (2022). Transmission routes of antibiotic resistant bacteria: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07360-z>

Guliy, O. I., Zaitsev, B. D., & Borodina, I. A. (2020). New approach for determination of antimicrobial susceptibility to antibiotics by an acoustic sensor. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(3), 1283–1290. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10295-2>

Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51, pp. 72–80). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

Iskandar, K., Murugaiyan, J., Halat, D. H., Hage, S. El, Chibabhai, V., Adukkadukkam, S., Roques, C., Molinier, L., Salameh, P., & Van Dongen, M. (2022). Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. In *Antibiotics* (Vol. 11, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020182>

Kaprou, G. D., Bergšpica, I., Alexa, E. A., Alvarez-Ordóñez, A., & Prieto, M. (2021). Rapid methods for antimicrobial resistance diagnostics. In *Antibiotics* (Vol. 10, Issue 2, pp. 1–30). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020209>

Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

Maldonado, J., González-Guerrero, A. B., Fernández-Gavela, A., González-López, J. J., & Lechuga, L. M. (2020). Ultrasensitive label-free detection of unamplified multidrug-resistance bacteria genes with a bimodal waveguide interferometric biosensor. *Diagnostics*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100845>

Malecka-Baturo, K. (2022). Advances in Electrochemical Sensors and Biosensors. In *Coatings* (Vol. 12, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/coatings12081052>

Marutescu, L. G. (2023). Current and Future Flow Cytometry Applications Contributing to Antimicrobial Resistance Control.

In *Microorganisms* (Vol. 11, Issue 5). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11051300>

Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

O'Neill, J. (2014). Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.

Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. In *Healthcare (Switzerland)* (Vol. 11, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>

Sinha, S., & Upadhyay, L. S. B. (2025). Understanding antimicrobial resistance (AMR) mechanisms and advancements in AMR diagnostics. In *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* (Vol. 113, Issue 2). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2025.116949>

Suay-García, B., & Pérez-Gracia, M. T. (2019). Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. In *Antibiotics* (Vol. 8, Issue 3). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>

Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. Bin, Dhama, K., Ripon, M. K. H., Gajdács, M., Sahibzada, M. U. K., Hossain, M. J., & Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. In *Journal of Infection*

and Public Health (Vol. 14, Issue 12, pp. 1750–1766). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>

WHO. Antimicrobial Resistance. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed on 22 October 2025)

WHO. Bacteriophages and their use in combating antimicrobial resistance. Available online: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/bacteriophages-and-their-use-in-combating-antimicrobial-resistance> (accessed on 23 October 2025)

Yoon, E. J., & Jeong, S. H. (2021). Maldi-tof mass spectrometry technology as a tool for the rapid diagnosis of antimicrobial resistance in bacteria. In *Antibiotics* (Vol. 10, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080982>

Zaman, S. Bin, Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K. T., & Hossain, N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>

3. BÖLÜM
MOLEKÜLER TANI TEKNİKLERİNDE YAPAY ZEKÂ
VE OTOMASYON
(PCR, NGS ve Yapay Zekâ Destekli Tanı Süreçlerinin
Klinik Uygulamaları)

Doç. Dr. Mine AYDIN³

³ maydin@nku.edu.tr, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Tekirdağ, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0002-5053-4276

GİRİŞ

Yapay zekâ (Artificial Intelligence=AI); insan zekâsını taklit ederek, kullanılan teorileri, yöntemleri, teknolojileri ve uygulama sistemlerini inceleyen ve geliştiren bir bilimdir. AI; robotik, dil tanıma, görüntü tanıma, doğal dil işleme, uzman sistemler, makine öğrenimi, bilgisayarlı görme gibi işlevleri gerçekleştirmektedir. Sağlık (tıpta) uygulamalarında sanal ve fiziksel bileşen olmak üzere iki ana dal bulunmaktadır. Sanal bileşen, deneyim yoluyla öğrenmeyi geliştirmek için matematiksel algoritmalar kullanan makine öğrenimi (Machine Learning=ML) ile temsil edilmektedir (Kaul vd., 2020). Fiziksel bileşen ise; fiziksel nesneleri, tıbbi cihazları ve bakımın sunumunda rol alan giderek daha karmaşık hale gelen robotları içermektedir (Cornet, 2013).

ML, istatistik ve bilgisayar biliminin birleştiği noktada ortaya çıkmıştır ve bu iki alanın entegrasyonu, kapsamlı veri kümelerinden istatistiksel modeller oluşturma ve kendine özgü hesaplama zorluğu tarafından yönlendirilir. Makine öğrenmesinin kaydettiği ilerlemelere tıp açısından bakıldığında; ilaç araştırmaları, hastalık teşhisi, risk sınıflandırması ve prognozu, tedavi planlaması ve hassas tıp yaklaşımlarındaki ilerlemeler de dahil olmak üzere uygulama kapsamı genelinde önemli etkiler taşımaktadır (Deo, 2015; Radakovich vd., 2020; Xu vd., 2025).

Yapay zekanın ortaya çıkışı tıbbi mikrobiyoloji alanındaki araştırma ve uygulamalarının yapısını şekillendirmektedir. Özellikle ilaç hedeflerini tahmin etmekten bulaşıcı hastalıkları teşhis etmeye, mikrobiyal etkileşimleri ve direnç mekanizmalarını çözmeye kadar uzanan karmaşık mikrobiyolojik zorlukların üstesinden gelmede temel bir araç olarak ortaya çıkmaktadır (Karalis, 2024). Bununla birlikte; ileri tanı teknolojilerinden elde edilen “büyük verileri” işleme yeteneği ile laboratuvar raporlarının iyileştirilmesinde ve tanı süreçlerinin hızlandırılmasında etkilidir (Jiang vd., 2022; Tsitou vd., 2024)

Bu bölümde yapay zekanın; tıbbi mikrobiyolojide kullanılan PZR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ve NGS (Yeni Nesil Dizileme) gibi moleküler tanı tekniklerinin kullanımını ve otomasyonuna sağladığı katkıların güncel durumunu değerlendirecektir.

Moleküler Tanı Teknikleri ve Yapay Zekâ

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR, ing. Polymerase Chain Reaction=PCR)

Günümüzde yapay zekânın, özellikle de makine öğrenmesinin (ML) klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına entegrasyonu, iş akışlarının iyileştirilmesinde önemli avantajlar sunmaktadır. Bunun en önemli örneği moleküler mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemidir (Deusenbery vd., 2021).

PZR, tamamen in vitro koşullarda DNA veya RNA molekülünde istenilen bölgenin çoğaltılmasını sağlayan ve laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan yöntemdir. Yöntem, bir numunedeki belirli DNA bölgelerini hedef alır ve bunları tekrarlanan denatürasyon (hedef DNA' nın çift sarmalının ayrılması (*ing. denaturation*), bağlanma (hedef dizilere primerin bağlanması (*ing. annealing*) ve uzatma (DNA polimerazın hedef dizileri primerler arasında uzatması (*ing. extension*) döngüleri aracılığıyla çoğaltır (Markham, 1993). Taq polimeraz, yüksek sıcaklıklara tekrar tekrar maruz kalmasına rağmen enzimatik işlevini koruyan termostabilitesi nedeniyle tercih edilir. PZR, yüksek hassasiyeti nedeniyle bakteriyel ve viral enfeksiyonların teşhisi ve genetik bozuklukların taranması için altın standart olarak kabul edilir (Ghannam & Varacallo 2023).

Gerçek zamanlı PZR (*ing. Real-time PCR*), küçük DNA parçalarının analizi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bununla birlikte, floresan boya veya prob kullanımı ile amplikon oluşumunun gerçek zamanlı izlenmesi gibi avantajlar sunar. Gerçek zamanlı ve geleneksel PZR arasındaki temel fark, gerçek zamanlı PZR'nin amplifikasyon tamamlandıktan sonra değil,

reaksiyon sırasında amplifiye ürünlerin anında tespitine olanak sağlamasıdır. Bu işlem, DNA çoğalmasına bağlı sinyaller yayan floresan moleküllerin (interkalasyon boyaları veya diziye özgü proplar) işleme dahil edilmesiyle gerçekleştirilir (Khehra vd., 2025)

Real-time PZR, mikrobiyolojik tanı laboratuvarlarında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem; duyarlılığın yanısıra 8-9 log₁₀' a kadar aralıkta kantitasyona olanak sağlaması, tekrarlanabilirliğinin iyi olması, hızlı sonuç verebilmesi ve kapalı sistem olmasından dolayı tercih edilmektedir. Reaksiyon sırasında siklus (döngü) sayısına paralel floresan sinyalinin artış verileri ölçülerek bilgisayar yazılımı ile amplifikasyon grafikleri oluşur. *Ct* (cycle threshold=eşik döngüsü) veya *Cq* (quantification cycle=kantitasyon döngüsü) değeri pozitif bir PZR sonucu için gerekli olan amplifikasyon siklus sayısını ifade eder. DNA/RNA miktarının kantitasyonu standart eğri ve *Ct* değerinden yararlanılarak belirlenir. Ayrıca bu yöntem nükleik asit miktarını belirleyebildiğinden kantitatif PZR (qPZR=qPCR) olarak da isimlendirilmektedir (Arı & Durmaz, 2022).

Revers transkriptaz PZR (*ing. RT-PCR*) yönteminde, hedef nükleik asit RNA olduğunda ilk aşamada revers transkriptaz reaksiyonu ile bir komplementer DNA (cDNA) sentezlenir. Sonraki aşamada elde edilen hedef cDNA kullanılarak, kalitatif bir değerlendirme için PZR yöntemiyle istenilen bölge çoğaltılır. Bu yöntem; RNA virüslerinin saptanması ve tanımlanması, eksprese olan genlerin belirlenmesi, ekspresyon düzeylerinin analizi gibi farklı amaçlarla kullanılmaktadır (Aksu, 2025). RT-PZR ve Real-time PZR, birden fazla örnekte gen ekspresyonundaki kantitatif farklılıkları değerlendirmek için birlikte kullanılabilir. Özellikle COVID-19 pandemisi sırasında RT-PZR, yüksek duyarlılığı, özgüllüğü ve hızlı sonuç süresi nedeniyle birincil tanı yöntemi olarak kullanılmıştır (Khehra vd., 2025).

Günümüzde mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan testler ve birçok ticari PZR testi için manuel inceleme ve yorumlama gereklidir (MacLean & Gunson 2019). Amplifikasyon eğrilerinin yorumlanması iyi eğitilmiş laboratuvar personeli için zorlayıcı olabilmektedir, bu nedenle yorumlama zaman almakta ve yorumlama hatalarına açık olabilmektedir (Dien vd., 2025).

Laboratuvar testlerine yapay zekâ araçlarının uygulanmasıyla; manuel olarak yapılan incelemelerin otomasyonu, verimliliği ve doğruluğu arttırılabilir (Alouani vd., 2021). Makine öğrenimi algoritmaları; kalite parametrelerini analiz etmek, PZR hibridizasyon eğrilerini incelemek ve kalite kontrol kurallarını uygulamak için geçmiş veriler kullanılarak eğitilebilir. Makine öğrenimi, önceki verilerden yararlanarak kinetik parametreleri kullanarak "uygun" PCR eğrilerini belirleyebilir ve bunlar üzerinde eğitim verebilir; bu da kullanıcıların doğruluğu sağlamak için kalibrasyonları gerektiği gibi gözden geçirmelerine ve ayarlamalarına olanak tanır. Makine öğrenimi algoritmaları ile hibridizasyon eğrileri için mevcut "eğer-ise (if-then)" mantığının kullanımı; kontaminasyon veya bulaşma, iç kontrol değeri ve önceden tanımlanmış kriterler altında kontrollerin kabul edilebilirliği dahil olmak üzere diğer kalite kontrol parametrelerini doğrulayabilir. Ayrıca yeni ve gelişmekte olan yapay zeka çözümleri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında kalite izleme sistemlerine yaklaşımı kökten değiştirebilir (Lorde vd., 2024).

Makine öğrenimi araçlarının faydaları arasında insan hatasını ve öznelliği azaltmak, veri analizini ve kalite standartlarını geliştirmek, bununla birlikte analiz sürecini hızlandırmak yer alır. PCR.Ai (www.pcr.ai); diagnostics.ai (59a Brent Street, London, UK; www.diagnostics.ai) tarafından geliştirilen, qPZR eğrilerini otomatik ve hızlı bir şekilde yorumlamak üzere tasarlanmış, aynı zamanda standartlaştırılmış sonuçlar sağlayan yeni bir sistemdir (Dien vd., 2025). PCR.Ai, her eğri şeklini hem ayrı ayrı hem de çalışma/deney geçmiş bağlamında analiz eder, pozitif ve negatif amplifikasyon eğrilerini belirleyerek daha fazla analiz gerektiren

belirsiz sonuçları vurgular. Sistem, kullanıcı tanımlı kuralları kullanarak pozitif kontrolleri değerlendirerek qPZR çalışmalarını otomatik olarak doğrular, internal kontrol (IC) değerlerini yorumlar ve negatif kontrolleri inceler. Ayrıca, kantitasyon standartlarını değerlendirerek qPZR çalışmalarını kontrol edebilir ve pozitif sonuçları standart eğrilerle karşılaştırarak kantitatif sonucu belirleyebilir. Analiz tamamlandıktan sonra, PCR.Ai sonuçların indirilmesini sağlamak için Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LIMS) ile arayüz oluşturur (MacLean & Gunson, 2019).

PCR.Ai, 96 kuyucuklu tek bir plaka üzerinde birden fazla testi yorumlayabilmektedir. Çalışılan multiplekstekteki hedeflerin uç nokta (endpoint) dilüsyon serileri incelenerek, PCR.Ai her testin analizi için pozitif, negatif veya belirsiz örnekleri belirleyecek şekilde kalibre edilir. Daha sonra, çalışılan PCR platformunda değerlendirilen önceki çalışmalardan elde edilen çok sayıda qPZR amplifikasyon eğrisi (genellikle en az 200 pozitif ve 200 negatif sonuç içerir) kullanılarak kalibre edilir. İhtiyaç duyulursa, bu daha sonra bir dizi prospektif çalışma analiz edilerek ve sonuçlar manuel yöntemle karşılaştırılarak daha da geliştirilir. Bu kalibrasyonun tamamlanmasının ardından PCR.Ai, otomatik analiz sağlamak amacıyla belirli test için gerektiği kadar sık kullanılabilir. Çalışma tamamlandıktan sonra, doğrudan qPZR platformunda, yerinde veya internet sunucusu kullanılarak gerçekleştirilir ve sonuçların indirilmesini sağlamak için LIMS ile arayüz oluşturur. Solunum yolu patojenleri ve norovirüs qPZR testi ile yapılan bir çalışmada; toplam 22.200 test yorumunda PCR.Ai sistemi ve PZR analizlerinin manuel yorumlanması karşılaştırılmış ve %100 uyum olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada, çalışma başına ortalama 40 dakikalık zaman tasarrufu bildirilmiş ve 5 günlük bir hafta boyunca günde bir çalışma temelinde yıllık 160 saatlik bir tasarruf tahmini ileri sürülmüştür (MacLean & Gunson, 2019). Başka bir çalışma; CMV, EBV ve adenovirüs için manuel analiz yöntemi ve PCR.Ai sistem analiz yorumlarının %100 uyum sağladığını doğrulamış ve çalışma

başına 63 dakikalık tahmini zaman tasarrufu olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, kantitatif testler için PCR.Ai'nin; qPZR analizinin karmaşıklığını azaltan ve daha az hata riskiyle daha hızlı sonuçlar elde edilmesini sağlayan bir araç olduğu vurgulanmıştır (MacLean & Gunson 2024).

Yeni Nesil Sekanslama (Next Generation Sequencing, NGS)

Patojen mikroorganizmaların tanımlama yöntemleri arasında; kültür yöntemi, serolojik testler ve moleküler biyoloji yöntemleri (nükleik asit amplifikasyonu vb.) gibi birçok yöntem yer almaktadır. Bununla birlikte, tüm bakteri türleri laboratuvarlarda etkili bir şekilde kültürde üremez ve bazı patojenler nükleik asit amplifikasyonu ile tespit edilemez. Ayrıca, tanısı yapılamayan bu patojenler hızlı bir şekilde nazokomiyal salgınlara yol açabilmektedir (Nafea vd., 2024).

DNA dizilemesi; birçok disiplinde büyük ilerlemeler kaydetmiş ve kişiselleştirilmiş tedavilerde de belirli ilerlemeler göstermiştir (Jiang et al., 2022). DNA dizileme sürecinde, nükleotid bazlarının (adenin, sitozin, guanin ve timin) kesin sırası belirlenebilmektedir. İlk olarak; 1977'de tanımlanan Sanger zincir sonlandırma veya dideoksi tekniği, DNA dizileme teknolojilerinin hızlı ilerlemesi için zemin hazırlamış ve 2001'de ilk kez insan genomunun dizilemesi gerçekleştirilmiştir (Sanger & Coulson Nicklen, 1977). Sanger dizilemesi, günümüzde özellikle az sayıda DNA dizisinin belirlenmesinde kullanılmakta olup, 1000 baza kadar olan diziler için yüksek kaliteli DNA dizileme bilgisi sunmaktadır. Ayrıca bu dizileme metodu, yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin geliştirilmesinin temelini oluşturmuştur (Nafea vd., 2024).

Günümüzde büyük ölçekli dizilemeye ihtiyaç duyulması, NGS'nin hızlı bir şekilde geliştirilmesine yol açmıştır. Daha önce PZR ile çoğaltılmış bir veya birkaç kısa DNA parçalarının dizilenmesine olanak tanıyan geleneksel dizileme tekniklerinin aksine, bu son teknoloji ile oldukça büyük dizi verileri elde edilebilmektedir. Bununla birlikte, NGS uygulamaları giderek

yaygınlaşmakta ve çalışma araçlarından tanımlama yöntemlerine dönüşmektedir (Mitchell & Simner, 2019).

Dizileme teknolojileri; birinci nesil dizileme (örn.; Sanger), ikinci nesil dizileme (örn.; NGS) ve üçüncü nesil dizileme (örn.; nanopor dizileme) olarak kategorize edilmektedir. Birinci nesil dizileme, daha çok kullanılan zincir sonlandırma yönteminde uzayan dizi, dideoksinükleotidler (ddNTP'ler) eklendiğinde sonlanır. Bu teknikle maksimum 800-1000 bp'lik bir okuma uzunluğu elde edilebilir (Gupta & Verma, 2019). İkinci nesil dizileme, cam slayt veya boncuklar gibi tek bir katı yüzeyde aynı anda milyonlarca dizileme reaksiyonunun gerçekleşmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte, aynı anda binlerce farklı reaksiyon gerçekleşir ve bu da diğer geleneksel yaklaşımlara kıyasla hem genel maliyette hem de insan gücünde önemli bir azalmaya yol açmaktadır. NGS'nin en önemli avantajı, büyük miktarda DNA/RNA gerektirmeyen bir kütüphanedeki tek tek DNA parçalarından dizi bilgisi çıkarabilme kapasitesidir. Ayrıca NGS, herhangi bir referansa veya amplifikasyon dizisine dayanmayan de novo dizi birleştirmesine olanak tanır (Sohn & Nam, 2018). Bu nedenle, NGS bilinmeyen patojenleri tanımlamak için kullanılabilir. Ancak, NGS okumaları kısa olduğundan verilerin birleştirilmesi ve analiz edilmesinde farklı hesaplama yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntem çeşitli alanlardaki araştırmalara önemli katkılarda bulunmakla birlikte; patojen tanımlama, onkoloji ve insan genetiği alanlarında çeşitli tanısal kullanımlarla klinik laboratuvarlarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır (Rhoads & Kin Fai, 2015; Yamada & Nomura, 2020). Üçüncü nesil dizileme yöntemleri, bir amplifikasyon adımına gerek kalmadan DNA moleküllerini tek tek gerçek zamanlı olarak dizilemek için kullanılmaktadır. Üçüncü nesil yöntemler genellikle yaklaşık birkaç kilobaz uzunluğunda daha büyük okumalar sağlamaktadır. Bu yöntem farklı patojenleri tanımlamak için kullanılmakla birlikte, ilk nano gözenek dizileme cihazı MinION (Oxford Nanopore Technologies (2007)) olarak isimlendirilmiştir. Bu yöntemin

spesifik virüslerin identifikasyonundaki kapasitesi, patojenlerin belirlenmesi ve özelliklerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır (Jain vd., 2018). Özellikle 2.5 kb'ye kadar uzanan okumalarda, %98'in üzerinde bir doğruluk oranıyla virüslerin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır (Batovska vd., 2017).

NGS, milyonlarca farklı DNA dizisini aynı anda dizileyerek genel veriler elde etmek için kullanılabilen (Petersen et al., 2019), bu durum ise birden fazla genetik değişikliğin nitel olarak araştırılmasını mümkün kılabilir (Manuscript & Malignancies, 2014). NGS dizileme yöntemleri arasında 454 Roche yöntemi, oligonükleotidilasyon ve tespit ile dizileme (SOLiD) ve Illumina bulunur (Reuterl vd., 2015). Günümüzde Illumina dizileme sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

NGS yöntemi; insan sağlığını tehdit eden patojenleri hızla tespit edebildiğinden, patojenin türüne göre yayılmasının önlenmesine veya kontrol altına alınmalarına olanak tanımaktadır. Yapılan bir çalışmada, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının tek nükleotid polimorfizmlerini tüm genom dizilimleri ile karşılaştırılmış ve tüm genom dizilemenin salgın oluşturabilecek suşlarla ilgili geçerli verilere hızlı bir şekilde elde edilebileceği ileri sürülmüştür (Köser vd., 2012). Greninger ve ark., primer amipli meningoensefalit hastalarından alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde NGS yöntemiyle *Balamuthia mandrillaris*'in tüm genomunu tespit edilmiş ve bu tanımlama Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından PZR yöntemi ile kullanılarak doğrulanmıştır (Greninger vd., 2015).

Yeni nesil dizileme (NGS); tek bir dizileme çalışmasında tüm bir bakteri genomunun DNA dizisini belirleyebilmekte, bununla birlikte bu veriler sayesinde salgın araştırmaları için mikroorganizmanın virülans ve direnç durumunun yanı sıra identifikasyonu da yapılabilmektedir. Ayrıca, bu genom verileri salgına özgü bir tarama testinin geliştirilmesinde kullanılabilir (Deurenberg vd., 2017).

NGS, hastaların bakteri izolatlarından veya aynı bireyden alınan hasta materyalinde bulunan birden fazla türden (metagenomik) patojenin tüm genomunun tek bir dizileme çalışması ile dizilenmesine olanak tanır. NGS'nin en büyük avantajlarından biri hem tanımlama hem de tiplendirme uygulamaları için tüm patojenler için tek bir protokolün kullanılabilmesidir. Bu nedenle, NGS' nin tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında ve enfeksiyon önleme önlemlerinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Zhou vd., 2016).

NGS'nin klinik mikrobiyoloji laboratuvarına uygulanmasında karşılaşılan en büyük zorluk veri analizleridir. Veriler için, biyoinformatik araçlardan uygun yazılım paketleri kullanılarak tanı amaçlı NGS analizleri yapılabilmektedir (Edwards & Holt, 2013). Dizilemeden sonra, dizilenen parçalar birleştirilerek (genom birleştirme), bir referans organizma kullanılmadan birbirleriyle hizalanır (Deurenberg vd., 2017).

Son 10 yılda, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında NGS uygulamalarının tanı yöntemleri olarak kullanımı yaygın hale gelmiştir. NGS uygulamaları arasında; tüm genom dizileme (WGS), hedefli yeni nesil dizileme (tNGS) yöntemleri ve metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS) yer almaktadır.

WGS'nin özellikle hastane ve halk sağlığı epidemiyolojik çalışmalarında salgınların belirlenmesi ve izlenmesinde oldukça yararlı olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, WGS yöntemi ile CTX-M-15 üreten *Klebsiella pneumoniae* klonunun ve kolistin dirençli karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatının bulaşmasını tespit edilip, enfeksiyon kontrolü yapılabilmiş ve bu çoklu ilaca dirençli suşun yayılması önlenmiştir (Weterings vd., 2015; Zhou vd., 2015). Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen Adenovirüs genomlarının WGS verileriyle bir salgının tanımlanması ve kontrol altına alınması sağlanmıştır (Sammons vd., 2019). WGS verilerinin elde edilmesi; hastane epidemiyolojisi ve enfeksiyon kontrol uygulamalarının yanı sıra, patojenlerin hızla tespit

edilmesi ve yayılmasının durdurulması için halk sağlığında oldukça önemlidir. (Mitchell & Simner, 2019). WGS, potansiyel salgın suşlarının ve bunların birbirleriyle ilişkilerinin belirlenmesini sağlayarak bulaşma yollarının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (Etienne vd., 2016). Tanımlama ve salgınların izlenmesinin yanı sıra, patojen virlans ve yeni direnç mekanizmalarının tespiti konusunda da bilgiler sağlamaktadır. Bir alışma, *Staphylococcus aureus*'ta bulunan protein A geni (*spa*) ve Panton-Valentine lkosidin (PVL) toksinleri gibi belirli virlans genlerinin tespiti ve tiplendirilmesindeki önemi vurgulanmıştır (Leopold vd., 2014). WGS, viral patojenler ve dirençleri hakkında daha ayrıntılı bir analiz sağlayabilir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) için genomu ile ilgili yapılan bir çalışmada; ilaç direnci sağladığı bilinen amino asit değişikliklerine yol açan 5 genetik bağlantıyı doğru bir şekilde tespit edebilmiştir (Power vd., 2016). WGS'nin en önemli uygulamalarından biri, geleneksel fenotipik yöntemlere göre daha hızlı n sonuçlar sağlayabilen antimikrobiyal direnci (AMR) tahmin edebilmesidir. Yayınlanmış birçok çalışmada, çeşitli bakterilerde direnci tespit etmek için kullanılan WGS yönteminin umut verici olduğu ve direnç genotipleri ile fenotipik sonuçlar arasında yüksek bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. (Mitchell & Simner, 2019)

NGS, çok sayıda patojenin kültürde üremeden de tespit edilmesini sağlayarak mikrobiyomun tamamına dair bilgi sağlayabilmektedir. Metagenomik ile, klinik bir örnekteki tüm mikroorganizmalar (rneğin bakteri, virüs, mantar) tespit edilebilmektedir (Hasman vd., 2014). Son zamanlarda, klinik örneklerdeki bakteri türlerinin tespiti ve tanımlanması 16S-23S rRNA NGS yaklaşımı geliştirilmiştir. Bu yöntemin, yaygın olarak kullanılan diğer tanımlama yöntemlerinden daha üstün olduğu ve konvansiyonel kültürle idrar yolu enfeksiyonlarının etkeni olarak da tanımlanan patojenlerin doğru bir şekilde tanımladığı kanıtlanmıştır (Sabat vd., 2017).

Son zamanlarda mantar enfeksiyonlarının artması nedeniyle özellikle *Candida* spp., *Malassezia* spp., *Penicillium* spp. vb. türlerinin tanımlanmasında NGS yönteminin kullanımı araştırılmaktadır. Özellikle yavaş üreyen ve düşük mikroorganizma yüküne sahip örnekler için faydalı olabileceği düşünülmektedir. NGS, birinci nesil DNA dizilemesiyle karşılaştırıldığında; doğru ve hızlı olmasının yanı sıra büyük miktarda veri sağlayabilmektedir. (Nafea vd., 2024).

NGS'nin virüs tanımlamasında kullanımı giderek artmaktadır. Bununla birlikte NGS, Hantaan virüsü (HTNV), hepatit C virüsü (HCV) ve koronavirüs gibi virüslerin genom diziliminin belirlenmesinde kullanılmaktadır. NGS, koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) varyantlarının tanımlanmasında ve SARS-CoV-2'nin izlenebilirliğinde de son derece önemli bir rol oynamıştır (Chan vd., 2020). Pan vd.; SARS-CoV-2'nin 2.994 tam genom dizisini elde etmek için NGS'yi kullanmış, varyantları ve kökenlerini hızla tanımlamak için filogenetik ve popülasyon dinamikleri analizi gerçekleştirmiştir (Pan vd., 2023).

Genom dizileme teknolojileri (yeni nesil dizileme, tüm genom dizilimi gibi), yalnızca enfeksiyon ajanlarının tanımlanmasını değil, aynı zamanda hastane enfeksiyonlarının izlenmesini ve mikrobiyal toplulukların insan sağlığı üzerindeki etkisinin belirlenmesini de önemli ölçüde hızlandırmıştır (Deusenbery vd., 2021). Kullanılan mevcut genetik test teknikleri çoğunlukla dizi benzerliğine dayanmaktadır; ancak bu araçlar referans veri tabanlarında yakın ilişkili genomları veya benzer dizileri olmayan yeni türleri tanımlamada genellikle başarısız olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı yapay zeka araçlarından, makine öğrenimi (ML) tabanlı PaPrBaG yöntemi güvenilir bir çözüm sunmakla birlikte, genom benzerliğinin az olması durumunda bile güvenilirliğini koruyan tutarlı bir tahmin yöntemidir (Deneke vd., 2017). Ayrıca, metagenomik dizilemeyle birleştirilen makine öğreniminin; tüberküloz, menenjit gibi teşhisi zor hastalıkların tanı doğruluğunu önemli ölçüde artırabileceği düşünülmektedir (Ramachandran vd., 2022).

Günümüzde kullanılan genetik test teknolojilerinin karşılaştığı diğer bir zorluk, ikinci nesil dizileme teknolojisinin maliyeti azalıp verimlilik artarken, yüksek boyutlu genomik verilerin hızlı ve doğru bir şekilde nasıl yorumlanacağıdır. Makine öğrenimi teknikleri, Shiga toksini üreten *Escherichia coli* enfeksiyonlarının etkilerini analizlerle tahmin ederek büyük genomik verilerini işlemedeki potansiyellerini kanıtlamış ve mikrobiyal risk değerlendirmesi için yeni yöntemler ve bakış açıları sunmuştur (Njage vd., 2019). Ayrıca, parametrik olmayan bir Bayes algoritması kullanan Bayes sinir ağı, genetik ilişki çalışmalarının analizini hızlandırmada ve varyant enfeksiyon suşlarının verimli ve doğru bir şekilde belirlenmesinde güvenilir sonuçlar sağlamıştır (Beam vd., 2014).

ML modellerinin genomik teknolojiyle birleştirilmesi, patojen direncini tahmin etmede mevcut yöntemlerden önemli ölçüde daha iyi bir performans göstermiştir. Bazı araştırmacılar, *Escherichia coli* 'de antimikrobiyal direnç verisinin otomatik olarak keşfedilmesini sağlayan ve bilinmeyen ilaç direnci genlerini ortaya çıkaran bir bilgi haritası oluşturmak için makine öğrenimini kullanmışlardır (Youn et al., 2022). XGBoost ve Evrişimli sinir ağı (Convolutional Neural Network; CNN veya ConvNet) yaklaşımlarına dayanarak, araştırmacılar yalnızca *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarının 20 antimikrobiyal ilaca karşı minimum inhibitör konsantrasyonlarını doğru bir şekilde tahmin etmekle birlikte, aynı zamanda yüksek ilaç direnci bulunan veya yüksek virülanslı suşları da başarıyla tanımlamışlardır (Liu vd., 2021; Lu vd., 2022). Bazı araştırmacılar, tüberküloz tanısında mutasyon geçirmiş suşları tanımlamak ve ilaç direncini tahmin etmek için Treelist-TB adlı bir karar ağacı yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntem, mevcut TB-Profiler araçlarından daha iyi bir tanımlama yeteneğine sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu teknik, karar ağaçları ile TB suşlarının mutasyonlarının belirlenmesinde ve ilaç direncini tahmin etmeye yardımcı olabilecek referans şablonu sağlamaktadır (Deelder vd., 2022).

Yapay zeka, genom dizileme teknolojisinde elde edilen verilerin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Özellikle yeni türlerin tanımlanması ve yüksek boyutlu verilerin yorumlanmasındaki zorluklara karşı, makine öğrenimi geleneksel genetik test tekniklerinin ötesinde patojenlerle ilgili bilgilerimizi derinleştirmektedir. Bununla birlikte, ML antimikrobiyal ilaç direncini tahmin etmede geleneksel yöntemlerden daha iyi performans göstermekte ve küresel AMR izleme çalışmalarını önemli derecede güçlendirmektedir (Tsitou vd., 2024, Zhang vd., 2024).

SONUÇ

Yapay zekâ ve makine öğreniminin mikrobiyolojiye entegrasyonu, araştırma ve klinik uygulamalarda önemli bir değişime neden olmuştur. Yapay zekânın karmaşık biyolojik verileri işleme ve analiz etme yeteneği, patojenlerin tanımlanmasında, antimikrobiyal direncin tahmin edilmesinde ve bulaşıcı hastalıkların yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu gelişmelere rağmen; veri kalitesi, algoritmik sınırlamalar ve etik konular önemini korumaktadır. Günümüzde klinik ortamlara sorunsuz bir şekilde entegre edilebilen, hesaplama gücünü tıbbi uzmanlık ve etik standartlarla uyumlu hale getiren, uyarlanabilir ve yorumlanabilir yapay zekâ modellerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, yapay zekâ ve makine öğrenimi, mikrobiyolojide hasta bakımını ve halk sağlığı sonuçlarını iyileştirmek önemli fırsatlar sunmaktadır. İlerleyen zamanlarda; yapay zekâ ve makine öğrenmesinin sağlık alanında önemli ilerlemeler sağlaması ve mikrobiyolojide güncel zorlukların ele alınması ve gelecekteki gelişmelere odaklanılması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Aksu, B. (2025). Tıbbi mikrobiyolojide kullanılan moleküler yöntemler. T. Dal (Ed.), *Tıp fakülteleri için mikrobiyoloji ve immünoloji kitabı* (pp. 283–288). Akademisyen Kitabevi.

Alouani, D. J., Rajapaksha, R. R. P., Jani, M., Rhoads, D. D., & Sadri, N. (2021). Specificity of SARS-CoV-2 real-time PCR improved by deep learning analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 59, e02959-20.

Arı, O., & Durmaz, R. (2022). Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon yönteminin tipleri ve prensipleri. In R. Durmaz, Ö. Eser, & B. Otlu (Eds.), *Moleküler mikrobiyoloji tanı ve epidemiyoloji* (pp. 99–112). Akademisyen Kitabevi.

Batovska, J., Cogan, N. O. I., Lynch, S. E., & Blacket, M. J. (2017). Using next-generation sequencing for DNA barcoding: Capturing allelic variation in ITS2. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 7, 19–29. <https://doi.org/10.1534/g3.116.036145>

Beam, A. L., Motsinger-Reif, A., & Doyle, J. (2014). Bayesian neural networks for detecting epistasis in genetic association studies. *BMC Bioinformatics*, 15, 368. <https://doi.org/10.1186/s12859-014-0368-0>

Chan, J. F., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chu, H., Yang, J., et al. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission. *The Lancet*, 395, 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

Cornet, G. (2013). Robot companions and ethics: A pragmatic approach of ethical design. *Journal International de Bioéthique*, 24, 49–58, 179–180. <https://doi.org/10.3917/jib.243.0049>

Deelder, W., Napier, G., Campino, S., Palla, L., Phelan, J., & Clark, T. G. (2022). A modified decision tree approach to improve the prediction and mutation discovery for drug resistance in

Mycobacterium tuberculosis. *BMC Genomics*, 23, 46.
<https://doi.org/10.1186/s12864-022-08291-4>

Deneke, C., Rentzsch, R., & Renard, B. Y. (2017). PaPrBaG: A machine learning approach for the detection of novel pathogens from NGS data. *Scientific Reports*, 7, 39194.
<https://doi.org/10.1038/srep39194>

Deo, R. C. (2015). Machine learning in medicine. *Circulation*, 132, 1920–1930.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>

Deurenberg, R. H., Bathoorn, E., Chlebowicz, M. A., Couto, N., Ferdous, M., García-Cobos, S., et al. (2017). Application of next-generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *Journal of Biotechnology*, 243, 16–24.

Deusenbery, C., Wang, Y., & Shukla, A. (2021). Recent innovations in bacterial infection detection and treatment. *ACS Infectious Diseases*, 7, 695–720.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00890>

Dien Bard, J., Prinzi, A. M., Larkin, P. M., Peaper, D. R., & Rhoads, D. D. (2025). Proceedings of the Clinical Microbiology Open 2024: Artificial intelligence applications in clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*, 63, e01804-24.

Edwards, D. J., & Holt, K. E. (2013). Beginner's guide to comparative bacterial genome analysis using next-generation sequence data. *Microbial Informatics and Experimentation*, 3(1), 2.

Etienne, K. A., Roe, C. C., Smith, R. M., Vallabhaneni, S., Duarte, C., Escandón, P., et al. (2016). Whole-genome sequencing to determine origin of multinational outbreak of *Sarocladium kiliense* bloodstream infections. *Emerging Infectious Diseases*, 22, 476.

Ghannam, M. G., & Varacallo, M. A. (2023). *Biochemistry, Polymerase Chain Reaction*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535453/> Erişim: 25.11.2025.

Greninger, A. L., Messacar, K., Dunnebacke, T., Naccache, S. N., Federman, S., Bouquet, J., et al. (2015). Clinical metagenomic identification of *Balamuthia mandrillaris* encephalitis. *Genome Medicine*, 7, 113.

Hasman, H., Saputra, D., Sicheritz-Ponten, T., Lund, O., Svendsen, C. A., Frimodt-Møller, N., & Aarestrup, F. M. (2014). Rapid whole-genome sequencing for detection and characterization of microorganisms directly from clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 52, 139–146.

Jain, M., Koren, S., Miga, K. H., Quick, J., Rand, A. C., Sasani, T. A., et al. (2018). Nanopore sequencing and assembly of a human genome with ultra-long reads. *Nature Biotechnology*, 36, 338–345.

Jiang, S., Chen, Y., Han, S., Lv, L., & Li, L. (2022). Next-generation sequencing applications for the study of fungal pathogens. *Microorganisms*, 10, 1882.

Jiang, Y., Luo, J., Huang, D., Liu, Y., & Li, D. D. (2022). Machine learning advances in microbiology: A review of methods and applications. *Frontiers in Microbiology*, 13, 925454.

Karalis, V. D. (2024). The integration of artificial intelligence into clinical practice. *Applied Biosciences*, 3(1), 14–44. <https://doi.org/10.3390/applbiosci3010002>

Kaul, V., Enslin, S., & Gross, S. A. (2020). History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointestinal Endoscopy*, 92, 807–812. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.040>

Khehra, N., Padda, I. S., & Zubair, M. (2025). Polymerase chain reaction (PCR). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2025 Jan–. PMID: 36943981.

Köser, C. U., Holden, M. T., Ellington, M. J., Cartwright, E. J., Brown, N. M., Ogilvy-Stuart, A. L., et al. (2012). Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *New England Journal of Medicine*, 366, 2267–2275.

Leopold, S. R., Goering, R. V., Witten, A., Harmsen, D., & Mellmann, A. (2014). Bacterial whole-genome sequencing revisited. *Journal of Clinical Microbiology*, 52, 2365–2370.

Liu, W., Ying, N., Mo, Q., Li, S., Shao, M., Sun, L., et al. (2021). Machine learning for identifying resistance features of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Medical Microbiology*, 70, 001474.

Lorde, N., Mahapatra, S., & Kalaria, T. (2024). Machine learning for patient-based real-time quality control. *Diagnostics*, 14, 1808.

Lu, J., Chen, J., Liu, C., Zeng, Y., Sun, Q., Li, J., et al. (2022). Identification of antibiotic resistance and virulence factors in *K. pneumoniae* by Raman spectroscopy and deep learning. *Microbial Biotechnology*, 15, 1270–1280.

MacLean, A. R., & Gunson, R. (2019). Automation and standardisation of clinical molecular testing using PCR. *Journal of Clinical Virology*, 120, 51–56.

MacLean, A. R., & Gunson, R. (2024). Automation and standardisation of a quantitative multiplex PCR assay using PCR.Ai. *Journal of Virological Methods*, 329, 114981.

Markham, A. F. (1993). The polymerase chain reaction: A tool for molecular medicine. *BMJ*, 306(6875), 441–446.

Mitchell, S. L., & Simner, P. J. (2019). Next-generation sequencing in clinical microbiology: Are we there yet? *Clinics in Laboratory Medicine*, 39, 405–418.

- Nafea, A. M., Wang, Y., Wang, D., Salama, A. M., Aziz, M. A., Xu, S., & Tong, Y. (2024). Application of next-generation sequencing to identify different pathogens. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1329330.
- Njage, P. M. K., Leekitcharoenphon, P., & Hald, T. (2019). Improving hazard characterization in microbial risk assessment using next-generation sequencing data and machine learning. *International Journal of Food Microbiology*, *292*, 72–82.
- Pan, Y., Wang, L., Feng, Z., Xu, H., Li, F., Shen, Y., et al. (2023). Characterisation of SARS-CoV-2 variants in Beijing during 2022. *The Lancet*, *401*, 664–672.
- Petersen, L. M., Martin, I. W., Moschetti, W. E., Kershaw, C. M., & Tsongalis, G. J. (2019). Third-generation sequencing in the clinical laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, *58*, e01315-19.
- Power, R. A., Davaniah, S., Derache, A., Wilkinson, E., Tanser, F., Gupta, R. K., et al. (2016). Genome-wide association study of HIV whole-genome sequences. *PLoS ONE*, *11*(9), e0163746.
- Radakovich, N., Nagy, M., & Nazha, A. (2020). Machine learning in haematological malignancies. *The Lancet Haematology*, *7*, e541–e550.
- Ramachandran, P. S., Ramesh, A., Creswell, F. V., Wapniarski, A., Narendra, R., Quinn, C. M., et al. (2022). Integrating central nervous system metagenomics and host response for diagnosis of tuberculosis meningitis. *Nature Communications*, *13*, 1675.
- Reuterl, J. A., Spacek, D., & Snyder, M. P. (2015). High-throughput sequencing technologies. *Molecular Cell*, *58*, 586–597.
- Rhoads, A., & Au, K. F. (2015). PacBio sequencing and its applications. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, *13*, 278–289.

Sabat, A. J., Van Zanten, E., Akkerboom, V., Wisselink, G., Van Slochteren, K., De Boer, R. F., et al. (2017). Targeted next-generation sequencing of the 16S–23S rRNA region. *Scientific Reports*, 7, 1–12.

Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74, 5463–5467.

Sohn, J. I., & Nam, J. W. (2018). The present and future of de novo whole-genome assembly. *Briefings in Bioinformatics*, 19, 23–40.

Tsitou, V. M., Rallis, D., Tsekova, M., & Yanev, N. (2024). Microbiology in the era of artificial intelligence. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 38, 2349587.

Xu, C., Zhao, L. Y., Ye, C. S., Xu, K. C., & Xu, K. Y. (2025). The application of machine learning in clinical microbiology and infectious diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1545646.

Yamada, S., & Nomura, S. (2020). Review of single-cell RNA sequencing in the heart. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 8345.

Youn, J., Rai, N., & Tagkopoulos, I. (2022). Knowledge integration and decision support for accelerated discovery of antibiotic resistance genes. *Nature Communications*, 13, 2360.

Zhang, X., Zhang, D., Zhang, X., & Zhang, X. (2024). Artificial intelligence applications in the diagnosis and treatment of bacterial infections. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1449844.

Zhou, K., Lokate, M., Deurenberg, R. H., Tepper, M., Arends, J. P., Raangs, E. G., et al. (2016). Use of whole-genome sequencing to trace and characterize ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports*, 6, 20840.

4.BÖLÜM
AŞI GELİŞTİRME SÜREÇLERİNDE
MİKROBİYOLOJİNİN ROLÜ

Ülküye Dudu GÜL⁴

⁴ ulkuyedudu.gul@bilecik.edu.tr, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Mühendislik Fak., Biyomühendislik Bölümü, Bilecik, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0001-6443-1633

GİRİŞ

Artan dünya nüfusu ile birlikte insanların yaşamsal alışkanlıklarında da büyük ölçüde değişiklikler meydana gelmiştir. Nüfus yoğunluğundaki yüksek artışın yanı sıra dünya genelindeki insanların aşırı hareketliliği neticesinde insanlar bulaşıcı hastalıklar açısından kolay hedef haline geliyor ve patojenlerin hızlı bir şekilde yayılımı gerçekleşiyor. Son yıllarda yaşanan pandemi salgınları dünya genelindeki büyük pandemi riskini de ortaya koymaktadır. Buna ilaveten, çevresel faktörler de patojenlerin veya konakçı vektörlerinin hayatta kalmasına ve çoğalmasına yardımcı olduğu için iklim değişikliği gibi diğer etkenler de durumu olumsuz etkilemektedir. Bu nedenlerden dolayı bilim insanlarının pandemi tehdidini tamamen ortadan kaldıracabilecek kalıcı çözümler bulmaları son derece önemlidir.

Halk sağlığını iyileştirmede tıp biliminin en büyük başarılarından biri de ‘Aşılama’dır (Safadi, 2023). Litertürde aşılama programlarının bulaşıcı hastalıklara bağlı ölüm oranlarının azaltılmasında ve tüm dünyada insanların ortalama yaşam süresinin artırılmasında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Boccalini, 2025). İlk aşının keşfi 200 yıl öncesinde gerçekleşmesine rağmen artan nüfus ile insanların yaşam ve seyahat alışkanlıklarındaki değişim nedeni ile aşı kullanımına ilgi artarak devam etmektedir. Aşı yalnızca aşılanan bireyi doğrudan korumakla kalmaz aynı zamanda toplum bağışıklığını teşvik ederek tüm toplum için dolaylı koruma sağlamaktadır (Bullen vd., 2023).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Araştırma ve Geliştirme Planı kapsamında önceliklendirilen hastalıklarla ilgili 2017 yılında yaptığı çalışmada 7 patojeni bildirmiş olup, bu patojenler Kırım-AU1 Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKA), Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV), Ebola ve Marburg Virüsü (EBOV), Rift Vadisi Ateşi Virüsü (RVFV) ve Nipah Virüsü'dür (NiV) (WHO, 2017). Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) 2024 yılındaki incelemesinde 15 antibiyotiğe dirençli bakteriyel patojen ailesini içeren 24 adet öncelikli patojeni belirlemiştir (WHO, 2024). Ayrıca, bu patojenlere karşı etkili bir tıbbi tedavi mevcut olmadığı için bunların büyük bir salgına neden olma kapasitesine sahip olduğu da rapor edilmiştir. Bu patojenler arasında en dikkat çekenler, son çare antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakteriler, ilaca dirençli mikobakteri tüberkülozu ile *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi yüksek dirençli patojenlerdir.

Son yıllarda, Chikungunya Virüsü ve Zika Virüsü gibi diğer bazı patojenler de dahil olmak üzere bu öncelikli patojenlere karşı aşılarda geliştirilmesine yönelik çalışmalar da artmıştır (Possas vd., 2022). Bu çalışmalar yakın gelecekte kontrolsüz bir pandeminin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, bu kitap bölümünün amacı enfeksiyon hastalıklarından korunma ve geniş çaplı pandemi süreçlerinde kullanılacak aşılarda geliştirilmesinde mikrobiyolojinin rolünü vurgulamak ve geçmişten günümüze gelişen aşı teknolojileri hakkında bilgi vermektir.

Aşı Geliştirme Çalışmalarının Tarihi

Aşı geliştirme çalışmalarının iki yüzyıldan fazla bir geçmişi vardır (Montero vd. 2024). Bu uzun zaman diliminde, aşı geliştirme teknikleri bulaşıcı hastalıkların gereksinimlerine ve karmaşıklığına göre sıklıkla değişikliğe uğramıştır. Bu değişiklikler farklı aşı nesillerinin geliştirilmesine yol açmakla birlikte bu nesillerin hiçbiri etkinlik ve güvenlik açısından mutlak üstünlük sağlayamamaktadır. Birçok hastalıkta eski tip aşılarda daha etkili ve güvenli olduğu, diğer birçok hastalıkta ise daha yeni ve daha gelişmiş aşılarda daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Aşı geliştirme süreci yüzyıllar içinde değişmiş olsa da bu tür aşılarda geliştirilmesinde mikrobiyolojinin önemi azalmamıştır. Mikrobiyolojik çalışmalarda mikroorganizmalar etkili aşılarda geliştirmek için farklı şekillerde kullanılmıştır. Bazı durumlarda

mikroorganizmanın kendisi aşı olarak kullanılırken, bazı önemli genlerin taşıyıcısı veya bazı durumlarda da aşının vektörü olarak mikroorganizmalar kullanılmaktadırlar. Aşı geliştirme ilkesine bağlı olarak aşilar; canlı zayıflatılmış, öldürülmüş metabolizması aktif mikroorganizmalardan ya da mikroorganizmanın antijenik özelliğini belirleyen protein ve polisakkarit kısımlarını içeren aşilar şeklinde kullanılmaktadır (Ghattas vd., 2021). Son yıllarda ise genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalardan üretilen vektörlerin aşı olarak kullanımı da gündeme gelmiştir.

Canlı Zayıflatılmış Aşilar

Aşılama fikrinin bir bireyin vücuduna az miktarda zehir veya toksin verilerek ona toksik etkilere karşı bağışıklık kazandırma işlemi olan variolasyon prosedüründen kaynaklandığı düşünülmektedir (Plotkin, 2014). Aşı geliştirme çalışmalarının başlangıcında aşılamanın bir bireyin bağışıklık sisteminin hafızasını uyandırmanın bir yolu olduğu fikri oluşmuştu, o dönemlerde bağışıklık hafızası mekanizması henüz bilinmemekteydi. Aşı geliştirmenin öncüsü olan Edward Jenner da aynı fikri kullanarak insanlarda çiçek hastalığını önlemek için hayvan çiçek virüsünü insan vücuduna uygulamıştır (Riedel, 2005). Bu uygulamanın arkasındaki kavram, hayvanlar için virülen olan etkenin insanlar için patojenik olmayabileceği ancak önemli bir bağışıklık tepkisi uyandırabileceğiydi (Baxby, 1999). 1980'de çiçek hastalığının tamamen ortadan kaldırıldığı ilan edildi ve bu durumda çiçek hastalığı (smallpox virüsü) aşısının tartışmasız en başarılı aşılardan biri olduğunu göstermektedir.

O dönemlerde diğer bir endişe verici insan hastalığı ise çocuk felciydi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından başlatılan dünya çapındaki bir program aracılığıyla Çocuk felci Albert Sabin tarafından geliştirilen canlı zayıflatılmış bir aşının kullanımıyla neredeyse tamamen ortadan kaldırılmıştır (Minor, 2012). Sarı humma, kızamık, kabakulak ve rotavirüs gibi canlı zayıflatılmış aşiların uygulanmasıyla mücadele edilen birçok bulaşıcı hastalık bulunmaktadır (Collins ve Barrett, 2017; Tangy ve Naim, 2005;

Bernstein, 2006). Calmette ve Guerin tarafından geliştirilen canlı zayıflatılmış bir aşı olan tüberküloz aşısında; bulaşıcı *Mycobacterium tuberculosis* suşu yerine tüberküloza karşı koruma sağlayacak kadar bağışıklık tepkisi oluşturacak kadar etkili bir virülan suş olan BCG 83 (*Bacillus Calmette-Guerin*) olarak adlandırılan *M. tuberculosis*'in zayıflatılmış bir suşu ile kullanılmıştır (Luca ve Mihaescu 2013). BCG suşu, laboratuvarlarda uzun süreli in vitro kültür sırasında, orijinal kültür ortamından biraz farklı bir ortamda deneysel prosedürlerle türetilmiş ve tanımlanamayan mutasyona yol açmıştır. Sterne'nin *Bacillus anthracis* spor aşısında kullanılan suş belirleyici olarak çok önemli olan polipeptit kapsülünü sentezleyemeyen ve bunun sonucunda virülans belirtileri gösteremeyen bir suştur (Hudson vd. 2008).

Canlı zayıflatılmış aşı örneklerinden biri de Pennington vd. (2016) tarafından 1970'lerin başında geliştirilmiştir. Bu aşı içeriğinde *Salmonella enterica* serovar Typhi'nin (S. Typhi) mutant bir suşu olan liyofilize Ty21a bulunmaktadır. Zayıflatılmış aşılar, öldürülmüş aşılarla göre önemli avantajlar sağlamaktadır. Örneğin, zayıflatılmış *Salmonella* aşıları, öldürülmüş aşıların yeterince etkili olmadığı karaciğer ve dalakta parazitin yayılmasını önlediği gösterilmiştir (Galen vd., 2016).

Zayıflatılmış aşıların çeşitli insan hastalıklarına karşı oldukça başarılı olduğu kanıtlanmış olsa da, gerçek faydalarına karşı çıkan birçok sorun da bulunmaktadır. İlk rotavirüs aşısı olan kabakulak aşısı (Minor 2015) gibi bazı aşıların güvenliği ve etkinliği konusunda sorular gündeme gelmiştir. Vahşi tip virülan virüsün canlı zayıflatılmış formunun aşı olarak kullanılmasının, zayıflatılmış formun patojenik forma dönüşerek aşıyı yaptıran bireylerin hayatlarını riske atabilme riski nedeniyle virüsün patogenezi hakkında kapsamlı bilgi gerektirdiğini belirtmek önemlidir. Örneğin, *Salmonella*'ya karşı canlı aşı olarak deneysel olarak kullanılması düşünülen bazı suşlar, geri dönüş veya mutasyon yoluyla elde edilen kabul edilemez bir virülans derecesine sahip olabilmektedir (Bagchi vd., 2022). Virülansın

geri dönüşünün klasik bir örneği, oral polio aşısı (OPV) ile aşılanan çocuklarda görülen paralitik polio salgınıdır (Famulare vd., 2016). Zayıflatılmış suşlarda mutasyonlarla virülans geri döndüğünden, Stalk'ın inaktif polio aşısı (IPV) da polio tedavisinde düşünülmüştür. Günümüzde polio aşılama yöntemi olarak ardışık OPV ve IPV aşılama programı kullanılmaktadır (Baicus, 2012).

Bazı canlı aşıların da kısa süreli bağışıklık sağladığı ve bazen de tam olmayan bağışıklık sağladığı durumlar vardır. Bugüne kadar kullanılan önemli canlı zayıflatılmış aşılar Tablo 1’de verilmiştir (Griesenauer ve Kinch, 2017; Bagchi vd., 2022).

Tablo 1. Kronolojik Olarak Geliştirilen Bazı Canlı Zayıflatılmış Aşı Örnekleri

Aşı	Geliştirildiği yıl	Hastalık
Small pox	1798	Çiçek Hastalığı
Rabies	1885	Kuduz
Tuberculosis/BCG	1927	Verem
Yellow fever	1935	Sarihumma
Oral polio	1963	Çocuk Felci
Kızamık (Measles)	1963	Kızamık
Kızamıkçık (Rubella)	1969	Kızamıkçık
Kabakulak (Mumps)	1967	Kabakulak
Tifo (Typhoid)	1989	Tifo
Adenovirüs	1980	Solunum yolu, göz ve gastrointestinal sistemde enfeksiyon
Rotavirüs reassortantları	1999	Yaygın olarak bebek ve çocuklarda gastroenterit ve ishale neden olan enfeksiyon

Suçiçeği (Varicella)	1995	Suçiçeği
Rotavirüs (zayıflatılmış ve yeni reassortantlar)	2006	Yaygın olarak bebek ve çocuklarda gastroenterit ve ishale neden olan enfeksiyon
Kolera (Cholera)	1994	Kolera
Soğuğa adapte olmuş grip (influenza)	1999	Grip
Zoster	2006	Zona

Öldürülmüş Mikroorganizma Aşıları

Bir diğer popüler aşılama yöntemi ise öldürülmüş ancak metabolik olarak aktif mikroorganizmaların kullanılmasıdır. Bunlar, genetik mühendisliği veya diğer tanımlanmış yöntemler kullanılarak büyüme ve patojenite yeteneği olmayan, ancak insan vücudunda bağışıklık tepkisi uyandırmak için yeterli metabolik aktiviteye sahip olacak şekilde etkisiz hale getirilen bütün mikroorganizmalardır (Brockstedt vd., 2005).

Bu tür aşıların canlı zayıflatılmış aşılarla göre avantajı, aşı olarak kullanılan patojenin patogenezinin tekrarlama olasılığının olmamasıdır. Bu tür aşıları geliştirmenin iki genel yolu vardır, biri bulaşıcı hastalıkların patojenlerinden türetilen spesifik antijenleri ifade edecek şekilde hücre içi bakteri suşlarını değiştirmek. Buna örnek olarak, *Listeria monocytogenes*'in zayıflatılmış suşlarını genetik olarak değiştirmesiyle üretilen aşı verilebilir. Diğer yolda ise virülen patojenlerin öldürülmüş zayıflatılmış formu kullanılmaktadır (Dubensky vd., 2012). Her iki durumda da bu mikroorganizmalar DNA replikasyonlarına mutlak bir blok getirmek için değiştirilir ve bunun sonucunda büyüme ve patogeneze olasılığı ortadan kaldırılır. İnaktif hale getirilmiş bütün organizmaların aşı olarak başarıyla kullanıldığı örneklerden biri de Kolera aşısıdır. Kolera toksininin B alt biriminin varlığı veya yokluğu ile öldürülmüş kolera bakterileri oral yoldan uygulanan

bir aşı olarak kullanılmıştır (Holmgren vd., 1992). Formalinle inaktive edilmiş tam hücreli boğmaca aşısının kullanımına dair kanıtlar da mevcuttur (Madsen, 1933). Öldürülmüş tam organizma aşılarının önemli örnekleri Tablo 2’de verilmiştir (Griesenauer ve Kinch 2017; Bagchi vd., 2022).

Tablo 2. Kronolojik Olarak Geliştirilen Bazı Öldürülmüş Metabolizması Aktif Mikroorganizma Aşı Örnekleri

Aşı	Geliştirildiği yıl	Hastalık
Tifo (Typhoid)	1896	Tifo
Kolera	1896	Kolera
Veba (Plague)	1897	Veba
Boğmaca (Pertussis)	1926	Boğmaca
Grip (Influenza)	1936	Grip
Riketsiya (Rickettsia)	1938	Riketsiyoz
Polio (enjekte edilen)	1955	Çocuk felci
Kuduz (Rabies)	1980	Kuduz
Tick-borne encephalitis	1981	Kene kaynaklı ensefalit
Kolera (Cholera -WC-rBS)	1991	Kolera
Japon ensefaliti (fare beyni)	1992	Japon ensefaliti
Hepatit A	1996	Hepatit A
Meningokokal konjugat (grup c)	1999	Meningokok
Japon ensefaliti (vero hücresi)	2009	Japon ensefaliti
Kolera (sadece WC)	2009	Kolera

Protein ve Polisakkarit Aşılar

Mikroorganizmalardan saflaştırılmış protein ve polisakkarit içeren aşılarda geliştirilmesinin arkasındaki ana fikir, organizmanın kendisini konakçı vücuduna dahil etmeden, konakçı bağışıklık sistemine yeterli immünojeniteyi indükleyebilecek bir hedef sağlamaktır. Bakteriyolojideki morfolojik ve kimyasal çalışmalarda ilerlemeler, çoğu patojen bakterinin konakçı bağışıklık sistemi için önemli bir tanıma elemanı görevi gören bir polisakkarit kapsülle çevrili olduğunu ortaya koymuştur (Gao vd., 2024). Bu kapsüller konakçı bağışıklık sistemi için antijen görevi görebilir, ancak konakçı vücudunda patogeneze neden olmaktan sorumlu değildir. Gotschlich ve Artenstein (1969), meningokok için ilk olarak meningokokun polisakkarit kapsülünü kullanarak bir polisakkarit aşı geliştirmişlerdir. Bu kapsül, konakçı vücudunda önemli bir bağışıklık tepkisi oluşturmuş ve en önemlisi, bu kapsül patogeneze neden olamamıştır. Bundan sonra, tifo, pnömokok ve grip aşısı gibi birkaç başka polisakkarit aşı geliştirilmiştir (Daniels vd., 2016; Gilchrist vd., 2012; Ni vd., 2017). Bu aşılarda çok yararlı olmasına rağmen, bu aşılarda bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Örneğin, polisakkarit aşılarda, B hücresi aracılı bağışıklık yanıtı üretme prensibiyle çalışmaktadır ve tek başına polisakkarit, bebeklerde B hücresi yanıtını indükleyememiştir (Bagchi vd., 2022).

Schneerson vd. (1980), polisakkarit kapsülünü bir protein alt birimiyle konjuge ederek onları daha immünojenik ve etkili hale getirdikleri *Haemophilus influenzae* için yeni bir aşı geliştirdiler. Daha sonra bilim insanları bu fikri, pnömokok ve menenjit gibi daha etkili aşılarda geliştirmek için kullandılar. Diğer yandan bilim insanları, toksoid formunda protein bazlı aşılarda geliştirdiler. Toksoidler temel olarak hem bakteriyel hem de viral kökenli, bağışıklık tepkisi uyandırabilen ancak patojeniteye neden olamayan inaktif toksin elementleridir (Yadav vd., 2014). Bu tür toksoid aşı, toksinin konakçı vücudu içinde toksine karşı antikor üretimini indüklemeye yeteneğini koruyacak şekilde inaktif hale

getirilmesiyle difteriye karşı geliştirilmiştir (Glenny ve Hopkins, 1923; Ramon, 1923). Tetanoza karşı toksoid aşısı, bugüne kadar yaygın olarak kullanılan bir diğer başarılı aşıdır.

Son yıllarda, protein bazlı aşılar farklı hastalıklara karşı koruma için önem kazanmıştır. Böyle bir örnek boğmaca aşısıdır. Sato ve Sato (1999), mikrobun bağışıklık tepkisi uyandırabilen temel protein bileşenlerinden oluşan hücresiz bir boğmaca aşısı geliştirmiştir. Benzer bir strateji, virüsün yapay olarak geliştirilip sindirilerek konakçı vücuda karşı immünojen görevi görebilecek temel protein bileşenlerinin saflaştırıldığı influenza virüsü için de benimsenmiştir (Cate vd., 1977). Daha önce üretilmiş birkaç aşı, daha sonra daha etkili ve güvenli hale getirilerek tüm organizmanın patojene neden olma olasılığını azaltacak şekilde modifiye edilmiştir. Zaman içinde geliştirilen protein bazlı ve polisakkarit (PS) bazlı aşılardan önemli örnekleri Tablo 3’de verilmiştir (Griesenauer ve Kinch, 2017; Bagchi vd., 2022).

Tablo 3. Kronolojik Olarak Geliştirilen Bazı Protein Bazlı Ve Polisakkarit (PS) Bazlı Aşı Örnekleri

Aşı	Geliştirildiği yıl	Hastalık
Difteri toksoidi	1923	Difteri
Tetanoz toksoidi	1926	Tetanoz
Şarbon proteinleri	1970	Şarbon
Meningokok ps	1974	Meningokok
Pnömonokok ps	1977	Zatürre
<i>H. influenzae</i> (B) ps	1985	Grip
Tifo ps	1994	Tifo
Boğmaca (Pertussis)	1996	Boğmaca
Hepatit B	1981)	Hepatit B
<i>H. influenzae</i> (B) konjugatı	1987	Grip

Pnömonokok konjugatı	2000	Zatürre
Meningokokal konjugat	2005	Meningokok

Genetik Mühendisliği ile Geliştirilmiş Vektör Aşılar

Genetiği değiştirilmiş aşılar, yalnızca patojenlerin genetik modifikasyonunu değil, aynı zamanda patojenden bağımsız olarak konakçı vücudunda uygulanabilen, diğer organizmalar içinde patojen tanıma antijenlerinin üretimini de içermektedir. Yirminci yüzyılda genetik mühendisliği alanındaki gelişmeler, bilim insanlarına bu yeni aşı geliştirme çalışmalarına katkı sağlamıştır. İlk kararlı ve başarılı genetiği değiştirilmiş aşı, 1982 yılında hepatit B'ye karşı geliştirilmiştir (Valenzuela vd., 1982). Bu aşıda, patojenin yüzey antijeninin DNA dizisi, antijenin birden fazla kopyasını üretmek için bir maya hücresine yerleştirilmiştir. Bu antijenler, konakçı vücudunda yeterli bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğine sahipti ve bu nedenle aşı olarak kullanılabiliyordu. Dahası, bazı durumlarda patojenin kendisi, patogeneze neden olamayacak şekilde tasarlanmıştır. Germanier ve Fürer (1975), bir tifo suşunu, patogeneze neden olması için gereken hiçbir enzimi üretemeyecek, ancak antijen tanıma unsurlarını ve immünojenisitesini koruyacak şekilde genetiğini değiştirerek aşı olarak tasarlamışlardır. Bilim insanları genetik mühendisliği tekniklerini kullanarak Lyme hastalığı (1998), kolera (1993), insan papilloma virüsü (dört değerlikli/iki değerlikli) (2006/2009), menenjit proteinleri (2013) gibi diğer bulaşıcı hastalıklara karşı da aşılar geliştirdiler (Bagchi vd., 2022).

Öte yandan, aşı geliştirme sürecinde genetik mühendisliğinin kullanılması, vektörlü aşılar olarak adlandırılacak başka bir aşı türünün ortaya çıkmasına da neden olmuştur. Bu aşılar, çoğu durumda ilgili patojenin belirli genlerini taşıyan bir taşıyıcı virüs, adenovirüs veya çiçek virüsü kullanılarak tasarlanmıştır. Bu taşıyıcılar virülan değildir, ancak ilgili genleri çok sayıda ifade edebilmektedirler. Bu vektörler eklenen genleri ifade ettiğinde, bu antijenlere karşı koruyucu bağışıklık ve T hücresi tepkisi

oluşmaktadır (Minor, 2015). Adenovirüs bazlı aşılar, genetik materyallerinin E1A ve E1B bölgeleri değiştirilerek oluşturulur, böylece virüs çoğalma yeteneğini kaybeder (Wold ve Toth, 2013), ancak doğuştan gelen karakterleri nedeniyle, konak hücrelerin yüzeylerinde adenoviral reseptörleri ifade etmeleri sağlanır ve bu da bağışıklık sisteminin onu tanımlamasını sağlar (Lee vd., 2017). Bu vektörler 8 kb büyüklüğüne kadar ekleri ifade edebilirler (Lauer vd., 2017). Hatta kızamık virüsü bile, çeşitli mutasyonlar uygulanarak replikasyon eksikliği ve virülans özelliğinin yitilmesiyle vektör olarak kullanılmıştır (Zuniga vd., 2007).

Literatürdeki çalışmalar, vektör tabanlı genetiği değiştirilmiş aşıların piyasaya sürülmek üzere yolda olduğunu ve bu tür aşılar için deneysel olarak en başarılı iki vektörün çiçek virüsü ve adenovirüs olduğunu kanıtlamıştır (Ramezanpour vd., 2016). Bu amaçla bazı bakteriyel vektörler ve DNA vektörleri incelenmiştir. Viral vektör kullanmanın tek sorunu, viral vektörlerin önceden var olan bağışıklığa sahip olabilmesidir. Bu, adenoviral vektörlerin kullanımı için çok önemli bir dezavantaj olarak düşünülebilir, ancak bilim insanları bu sorunun üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler geliştirmiştir (Antrobus vd. 2014; Dicks vd., 2012; Nébié vd., 2014). Bu vektörlü aşılar muazzam olanaklara sahiptir, ancak küresel gereksinimi karşılamak için bu tür aşıların büyük ölçekli üretimi hala bir endişe kaynağıdır.

SONUÇ

Aşıların geliştirilmesi şüphesiz tıp biliminin en önemli ilerlemelerinden biridir; ancak, bilinen veya bilinmeyen patojenlerin ortaya çıkardığı yeni ve yaklaşan pandemi tehditleriyle birlikte bu alanda yapılan değişiklikler ve iyileştirmeler son derece önemlidir. Aşı üretiminin, farklı mikropların çeşitli şekillerde kullanımıyla yakından ilişkili olduğu oldukça açıktır. Canlı zayıflatılmış aşılar veya öldürülmüş tüm organizma aşıları gibi öncü aşılarından modern vektörlü aşılarla veya nükleik asit aşılarına kadar, mikropların gerekliliği hiçbir zaman sorgulanmamıştır. Yakın geçmişten edinilen deneyimler

bize, pandemi salgınlarının hiçbir şekilde tahmin edilemeyeceğini ve çok iyi bilinen bir patojenin bile çok küçük bir mutasyon nedeniyle tüm insanlığa beklenmedik zararlar verebileceğini öğretmiştir. Bu nedenle, bilim insanlarının mikropların özellikleri hakkında derinlemesine bilgi sahibi olmaları ve salgınlar sırasında bunlardan en iyi şekilde yararlanabilmeleri son derece önemlidir.

Aşı geliştirme çalışmalarında detaylı mikrobiyoloji bilgisine sahip olunması gerekmektedir. Konak organizma üzerinde uzun vadede olumsuz ve ters etki olasılığını ortadan kaldırmak için mikroorganizmalar kapsamlı bir şekilde incelenmelidir. Aşı olarak kullanılacak bu mikroorganizmaların asla kendi başına patogeneze neden olmaması veya bireyin önceden var olan bağışıklığını etkilememesi sağlanmalıdır. Bir salgın sırasında aşılama programının temel ihtiyaçları; aşılamanın güvenli, etkili, iyi hedeflenmiş, uygun maliyetli, geliştirilmesi ve kullanımı kolay olması ve böylece küresel ihtiyacı karşılayacak şekilde büyük miktarlarda üretilmesi ve pandemiden etkilenen tüm bölgelerdeki insanlara minimum sürede uygulanabilmesidir. Tek başına herhangi bir aşılama yönteminin gelecekteki her bulaşıcı hastalık veya pandemi durumu için çözüm sağlaması imkansızdır. Geleneksel yöntemleri, sadece eski oldukları ve yeni stratejiler ortaya çıktığı için ortadan kaldırmak bazı durumlar için geçerli olmayacaktır. Bu nedenle, mevcut bilginin, devam eden araştırmaların ve gelecekteki gelişmelerin birleşiminin, yaklaşan pandemi durumlarıyla daha etkili bir şekilde mücadele etmek için son derece gerekli olduğunu anlamak önemlidir.

KAYNAKÇA

Antrobus R.D., Coughlan L., Berthoud T.K., Dicks M.D., Hill A.V., Lambe T., Gilbert S.C. (2014). Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved influenza A antigens. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 22, 668–674. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.284>

Bagchi A., Saha P., Biswas A., Sk M. Application of Microbes in Vaccine Production, Islam Inamuddin et al. (eds.). (2022). Application of Microbes in Environmental and Microbial Biotechnology, Environmental and Microbial Biotechnology, Springer Nature Singapore,. https://doi.org/10.1007/978-981-16-2225-0_20.

Baicus, A. (2012). History of polio vaccination. *World Journal of Virology*, 1, 108–114. <https://doi.org/10.5501/392wjv.v1.i4.108>

Baxby, D. (1999). Edward Jenner's inquiry after 200 years. *BMJ* 318:390

Bernstein, D.I. (2006). Live attenuated human rotavirus vaccine. *Rotarix Semin Pediatr Infect Dis.*, 17: 188–194. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2006.08.006>

Boccalini, S. (2025). Value of Vaccinations: A Fundamental Public Health Priority to Be Fully Evaluated. *Vaccines*, 13(5), 479. <https://doi.org/10.3390/vaccines13050479>

Brockstedt D.G., Bahjat K.S., Giedlin M.A., Liu W., Leong M., Luckett W., Gao Y., Schnupf P., Kapadia D., Castro G., Lim J.Y.H., Sampson-Johannes A., Herskovits A.A., Stassinopoulos A., Bouwer H.G.A., Hearst J.E., Portnoy D.A., Cook D.N., Dubensky T.W. (2005). Killed but metabolically active microbes: a new vaccine paradigm for eliciting effector T-cell responses and protective immunity. *Nature Medicine*, 11:853–860. <https://doi.org/10.1038/nm1276>.

Bullen, M., Heriot, G.S., Jamrozik, E. (2023). Herd immunity, vaccination and moral obligation. *Journal of Medical Ethics*, 49(9):636-641. doi: 10.1136/jme-2022-108485

Cate T.R., Couch R.B., Kasel J.A., Six H.R. (1977). Clinical trials of monovalent influenza a/New Jersey/76 virus vaccines in adults: reactogenicity, antibody response, and antibody persistence. *The Journal of Infectious Diseases*, 136(Suppl), 450–455. https://doi.org/10.1093/infdis/136.supplement_3.s450

Collins N.D., Barrett A.D.T. (2017). Live attenuated yellow fever 17D vaccine: a legacy vaccine still controlling outbreaks in modern day. *Current Infectious Disease Reports*, 19, 14. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0566-9>

Daniels, C.C., Rogers, P.D., Shelton, C.M. (2016). A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21, 27–35. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.27>

Dicks, M.D.J., Spencer, A.J., Edwards, N.J., Wadell, G., Bojang, K., Gilbert, S.C., Hill, A.V.S., Cottingham, M.G. (2012). A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*, 7, e40385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>

Dubensky, T.W., Skoble, J., Lauer, P., Brockstedt, D.G. (2012). Killed but metabolically active vaccines. *Current Opinion in Biotechnology*, 23, 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.04.005>

Famulare, M., Chang, S., Iber, J., Zhao, K., Adeniji, J.A., Bukbuk, D., Baba, M., Behrend, M., Burns, C.C., Oberste, M.S. (2016). Sabin vaccine reversion in the field: a comprehensive analysis of Sabin-like poliovirus isolates in Nigeria. *Journal of Virology*, 90, 317. <https://doi.org/10.1128/JVI.01532-15>

Galen, J.E., Buskirk, A.D., Tennant, S.M., Pasetti, M.F. (2016). Live Attenuated Human Salmonella Vaccine Candidates: tracking the pathogen in natural infection and stimulation of host immunity. *EcoSal Plus*, 7. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2016>

Gao S., Jin W., Quan Y., Li Y., Shen Y., Yuan S., Yi L., Wang Y., Wang Y. (2024). Bacterial capsules: Occurrence, mechanism, and function. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 13, 10(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00497-6>

Germanier, R., Frier, E. (1975). Isolation and characterization of gal E mutant ty 21a of *Salmonella typhi*: a candidate strain for a live, oral typhoid vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 131, 553–558. <https://doi.org/10.1093/infdis/131.5.553>

Ghattas, M., Dwivedi, G., Lavertu, M., Alameh, M.G. (2021). Vaccine Technologies and Platforms for Infectious Diseases: Current Progress, Challenges, and Opportunities. *Vaccines* (Basel), 9(12), 1490. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121490>

Gilchrist, S.A.N., Nanni, A., Levine, O. (2012). Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. *American Journal of Public Health*, 102, 596–605. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300512>

Glenny, A.T., Hopkins, B.E. (1923). Diphtheria toxoid as an Immunising agent. *British Journal of Experimental Pathology*, 4, 283–288.

Gotschlich, E.C., Liu, T.Y., Artenstein, M.S. (1969). Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group a, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *Journal of Experimental Medicine*, 129, 1349–1365. <https://doi.org/10.1084/jem.129.6.1349>

Griesenauer, R.H., Kinch, M.S. (2017). An overview of FDA-approved vaccines & their innovators. *Expert Review of Vaccines*, 16, 1253–1266. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1383159>

Holmgren, J., Svennerholm, A.M., Jertborn, M., Clemens, J., Sack, D.A., Salenstedt, R., Wigzell, H. (1992). An oral B subunit: whole cell vaccine against cholera. *Vaccine*, 10, 911–914. [https://doi.org/10.453 1016/0264-410x\(92\)90324-d](https://doi.org/10.453 1016/0264-410x(92)90324-d).

Lauer, K.B., Borrow, R., Blanchard, T.J. (2017). Multivalent and multipathogen viral vector vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24. <https://doi.org/10.1128/CVI.00298-16>

Lee, C.S., Bishop, E.S., Zhang, R., Yu, X., Farina, E.M., Yan, S., Zhao, C., Zheng, Z., Shu, Y., Wu, X., Lei, J., Li, Y., Zhang, W., Yang, C., Wu, K., Wu, Y., Ho, S., Athiviraham, A., Lee, M.J., Wolf, J.M., Reid, R.R., He, T-C. (2017). Adenovirus-mediated gene delivery: potential applications for gene and Cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes & Diseases*, 4, 43–63. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001>

Luca, S., Mihaescu, T. (2013). History of BCG vaccine. *Maedica*, 8, 53–58.

Madsen, T. (1933). Vaccination against whooping cough. *Journal of the American Medical Association*, 101, 187–188. <https://doi.org/10.1001/jama.1933.02740280007003>

Minor, P.D. (2015). Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology*, 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>

Montero, D.A., Vidal, R.M., Velasco, J., Carreño, L.J., Torres, J.P., Benachi, O.M.A., Tovar-Rosero, Y.Y., Oñate, A.A., O’Ryan, M. (2024). Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front Public Health*. 9(11), 1326154. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1326154>.

Minor, P.D. (2015). Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology*, 479–480, 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>

Nébié, I., Edwards, N.J., Tiono, A.B., Ewer, K.J., Sanou, G.S., Soulama, I., Sanon, S., Diarra, A., Yaro, J.B., Kangoye, D., Imoukhuede, E.B., Hill, A.V.S., Sirima, S.B. (2014). Assessment of chimpanzee adeno virus serotype 63 neutralizing antibodies prior to evaluation of a candidate malaria vaccine regimen based on viral vectors. *Clinical and Vaccine Immunology*, 21, 901–903. <https://doi.org/10.1128/CVI.00723-13>

Ni, Y., Springer, M.J., Guo, J., Finger-Baker, I., Wilson, J.P., Cobb, R.R., Turner, D., Tizard, I. (2017). Development of a synthetic vi polysaccharide vaccine for typhoid fever. *Vaccine*, 35, 7121–7126. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.081>

Pennington, S.H., Thompson, A.L., Wright, A.K.A., Ferreira, D.M., Jambo, K.C., Wright, A.D., Faragher, B., Gilmour, J.W., Gordon, S.B., Gordon, M.A. (2016). Oral typhoid vaccination with live-attenuated *Salmonella* Typhi strain Ty21a generates Ty21a-responsive and heterologous influenza virus- responsive CD4+ and CD8+ T cells at the human intestinal mucosa. *Journal of Infectious Diseases*, 213, 1809–1819. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw030>

Possas, C., Antunes, A., Oliveira, A., Schumacher, S., Marques, E.T., Homma, A. (2022). Vaccine Innovation for Dengue, Chikungunya, Zika and Yellow Fever: Accelerating Global Development Agenda and Partnerships in Post-COVID Era. *Vaccine Research*, 9 (2), 1-17.

Plotkin, S. (2014). History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 12283–12287. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111>

Ramon, G. (1923). Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatosine). *Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris*, 177, 1338–1340

Ramezani, B., Haan, I., Osterhaus, A., Claassen, E. (2016). Vector-based genetically modified vaccines: exploiting Jenner's legacy. *Vaccine*, 34, 6436–6448. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.059>

Riedel, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 18(1), 21-5. doi: 10.1080/08998280.2005.11928028.

Safadi, M.A.P. (2023). The importance of immunization as a public health instrument. *Jornal de Pediatria (Rio J)*, 99 Suppl 1(Suppl 1), S1-S3. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.12.003>

Sato, Y., Sato, H. (1999). Development of acellular pertussis vaccines. *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization*, 27, 61–69. <https://doi.org/10.1006/biol.1999.0181>.

Schneerson, R., Barrera, O., Sutton, A., Robbins, J.B. (1980). Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-protein conjugates. *Journal of Experimental Medicine*, 52, 361–376. <https://doi.org/10.1084/jem.152.2.361>

Tangy, F., Naim, H.Y. (2005). Live attenuated measles vaccine as a potential multivalent pediatric vaccination vector. *Viral Immunology*, 18, 317–326. <https://doi.org/10.1089/vim.2005.18.317>

Valenzuela, P., Medina, A., Rutter, W.J., Ammerer, G., Hall, B.D. (1982). Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature*, 298, 347–350. <https://doi.org/10.1038/523298347a0>

WHO (2017). https://www.who.int/docs/default-source/blueprint/first-annual-review-of-diseases-prioritized-under-r-and-d-blueprint.pdf?sfvrsn=1f6b5da0_4 [Erişim Tarihi: 16.11.2025]

WHO (2024) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> [Erişim Tarihi: 17.11.2025]

Wold, W.S.M., Toth, K. (2013). Adenovirus vectors for gene therapy. *Vaccination and Cancer Gene Therapy Curr Gene Ther*, 13, 421–433.

Yadav, D.K., Yadav, N., Khurana, S.M.P. (2014). Chapter 26 - vaccines: present status and applications. In: Verma AS, Singh A

(eds) Animal biotechnology. Academic Press, San Diego, pp 491–508. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00026-2>

Zuniga, A., Wang, Z., Liniger, M., Hangartner, L., Caballero, M., Pavlovic, J., Wild, P., Viret, J.F., Glueck, R., Billeter, M.A., Naim, H.Y. (2007). Attenuated measles virus as a vaccine vector. *Vaccine*, 25, 2974–2983. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.064>

5.BÖLÜM
TIBBİ MİKROBİYOLOJİDEN TRANSFÜZYON TIBBINA
YAKLAŞIM

Doç. Dr. Berrin UZUN⁵

⁵ berrinuzun@gmail.com, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transfüzyon Merkezi Sorumlu Hekimi, İzmir, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0001-9115-5910

TIBBİ MİKROBİYOLOJİDEN TRANSFÜZYON TIBBINA YAKLAŞIM

Kan bankacılığının tarihi insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Bir canlıdan, diğer bir canlıya kan ve/veya kan bileşenlerin aktarılması olan “kan transfüzyonu”, basit teknikler içermesine karşın klinik pratiğe ancak 100 yıl önce girebilmiştir. Hayvandan hayvana yapılan transfüzyon denemelerini kuzu kanının insana transfüze edilmesi izlemiş, doğum kanaması sonrası olan hastaya gerçekleştirilen insandan insana ilk transfüzyonla transfüzyon tıbbı gelişmeye başlamıştır. Kan grupları hakkında hiçbir bilginin olmadığı dönemlerde başarıyla gerçekleştirilen birkaç transfüzyondan sonra transfüzyonun beklendiği kadar masum olmadığı, transfüzyon alıcısının birçok riskle karşı karşıya olduğu zaman içerisinde yaşanılarak öğrenilmiştir (1).

Mikrobiyolojik açıdan transfüzyon tıbbı denildiğinde enfeksiyon etkenlerinin bağışçıdan alıcıya aktarılması ve bağışçı ve alıcıda gerçekleştirilmesi gereken immünohematolojik değerlendirmeler gelmektedir.

TRANSFÜZYONLA BULAŞAN ENFEKSİYONLAR

Vericiden alıcıya enfeksiyon geçişinin fark edilmesi ve bu geçişin engellenebileceğinin düşünülmesi, kan bankacılığında dönüm noktası olmuştur. Enfeksiyon etkenlerinin geçişinin önlenmesi için ilk kez 1926 yılında Londra’da; her bağışçı fizik muayeneden geçirildikten sonra “bağışçı listesine” dahil edilmeye, sonrasında kan gruplama ve sifiliz enfeksiyonu yönünden serolojik testler yapılmaya başlanmıştır. Chicago’da 1937’de kurulan ilk kan bankasında da kan kullanılmadan önce sifiliz için serolojik test yapılmıştır. Literatürde transfüzyona bağlı geliştiği bildirilen en eski malarya olgusu 1915’de, sfiliz olgusu 1939’da yayınlanmıştır (2).

Güvenli bir transfüzyon için hazırlanmış kan bileşenlerinin, kullanıma sunulmadan önce başlıca enfeksiyon etkenleri açısından taranması gerekmektedir. Her ülke, kendi coğrafyasına

ve kendi toplumunun sağlık göstergelerine bağlı olarak bağışçı kanlarına uygulayacağı mikrobiyolojik tarama testlerini belirlemede ve ulusal mevzuatlarında açıklamaktadır. Ülkemizde belli aralıklarla güncellenen ulusal rehberlerimiz bağışçı kanlarında uygulanması zorunlu mikrobiyolojik tarama testleri ve bu testlerin özellikleri açısından en önemli yasal dayanaktır (3,4).

Transfüzyon yoluyla bakteri, virüs, parazit, mantar ve prionlar olmak üzere farklı tür mikroorganizmalar bulaşabilmektedir. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların ortak özellikleri; bulaşma şekilleri, kuluçka süreleri, oluşturdukları klinik tablolar ve korunma yolları birbirlerinden farklı olmakla birlikte; dolaşımda uzun süre kalmaları, inkübasyon sürelerinin uzun olması, asemptomatik seyretmeleri, enfeksiyonların seyrinde seronegatif veya pencere dönemlerinin olması, taşıyıcılık ya da latent enfeksiyon durumuna geçebilmeleri ve kan bileşenlerinde stabilitelelerini korumaları şeklinde sıralanabilir (5, 6).

Bakteriler

Bakteriyel kontaminasyon, kan bileşenlerin hazırlanması veya bağışıda var olan bakteriyemi nedeniyle oluşabilmektedir. Kontaminasyon kaynağı; bileşen hazırlama aşamasında kullanılan malzemelerin kontaminasyonu (bozuk ambalaj, uygun olmayan nakil ve saklama sırasında) veya bağışçının kanı, bağışçının derisi, flebotomistin elleri ve kan ve kan ürünlerinin hazırlandığı laboratuvar şartları olabilmektedir. Buna bağlı olarak en sık etkenler; *Staphylococcus* türleri, *Streptococcus* türleri, *Mikrococcus* türleri, *Corynebacterium* türleri, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas* türleri, *Enterobacteriaceae*  yeleri, *Bacillus cereus*, *Serratia* türleri şeklinde sayılabilir (7).

Asemptomatik seyreden vericideki bruselloz, salmonelloz, yersinyoz, spiroket enfeksiyonları (Sifiliz), rekürren ateş, Lyme hastalığı, riketsiyozlar (Q ateşi, kayalık dağlar benekli ateşi) da alıcıda hastalık oluşturabilmektedir. Bunların dışında bağışıdaki bakteriyemi, asemptomatik enfeksiyon örneğin: ufak cerrahi ve tanısalsal girişimler, dış temizleme ve dış çekimi, abse drenajı,

endoskopiler vs, önemsenmeyen odaklar (diş enfeksiyonu, küçük abse, diyare, osteomiyelit vs) bakteriyel kontaminasyona yol açabilmektedir ve bu durumdaki vericilerden alınan kan kontamine olabilmektedir (7, 8).

Gerçekte bakteriler, virüs ve parazitlere göre kan bileşenlerini daha sıklıkla kontamine etmektedir. Ancak genellikle bakteri sayısı çok az olduğundan klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır. Bununla birlikte immün yetmezliği olan hastalarda, az sayıdaki bakteri miktarlarının bile sepsise neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Sepsis, nadir olmakla birlikte ölüm riski taşıması nedeniyle önemlidir. Kan bileşenlerindeki bakteriyel kontaminasyonun saptanmasına yönelik bazı teknikler mevcuttur. Ancak bunlar rutin olarak üretilen tüm bileşenlere uygulanamamaktadır. Hastalarımıza kullanılmak üzere üretilmiş olan kan bileşenlerinin belirli bir oranını, kalite kontrol testleri kapsamında kontamine bileşenler açısından taranmaktadır (4, 7, 9).

Transfüzyon tıbbında bakteriyel etkenlerden Sifiliz hastalığı etkeni *Treponema pallidum*, ülkemizde olduğu gibi birçok ülkenin zorunlu tarama testleri arasındadır. Bazı ülkelerde zorunlu tarama testleri olarak kullanılmasından vazgeçilmiş olmakla birlikte *Treponema pallidum*, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar açısından risk faktörü olarak kabul edildiğinden birçok ülkede taranmaya devam etmektedir. Ayrıca +4 °C’de depolanan eritrosit süspansiyonlarında 72 saat boyunca canlılığını sürdürebilmektedir (7, 8).

Rutin Sifiliz tanısında, treponemal ve nontreponemal antikor testleri kullanılmaktadır. Trepanoma pallidum hemaglutinasyon (TPHA) testi ve Sifiliz EIA testleri özgül treponemal testlerdir. Bu testler Sifiliz geçirip tedavi olmuş kişilerde çok uzun yıllar, hatta ömür boyu pozitif kalmaktadır. Nontreponemal testler olan Rapid Plazma Reagen (RPR) veya VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) testleri, bakteriye karşı oluşmuş antikorların kardiyolipin (testte kullanılan antijen) ile tepkime

vermesine dayalı testler olup, düşük maliyeti ve kolayca uygulanabilir olması sebebiyle yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testler *Treponema pallidum*'a özgül değildir ve yaşlılık, gebelik, tüberküloz, sıtma, bazı kollajen doku hastalıkları gibi pek çok nedene bağlı olarak pozitif saptanabilir. Nontreponemal testlerin duyarlılık ve özgüllüğü treponemal testlere göre düşüktür. Bu yüzden sadece acil durumlarda, hızlı test olarak kullanılması önerilmektedir (3). Ülkemizde *Treponema pallidum*'a karşı oluşmuş özgül IgG ve IgM antikorlarını saptanması taranması zorunludur. Sifiliz testleri dışında, kan bankalarında bakterilere yönelik rutin bir tarama testi yoktur (4).

Virüsler

Virüsler, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar açısından en çok uğraşılanslardır. Transfüzyonla bulaşmada en fazla sorun olan virüsler Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Tip 1 ve Tip 2 (HIV-1 ve HIV-2)'dir. Bunlara bazı coğrafi bölgelerde önemli olan İnsan T hücresi Lenfotropik Virüsü I ve II (HTLV-I ve HTLV-II) eklenmektedir. Daha az sıklıkla transfüzyon sonrası enfeksiyonlara neden olan virüsler; Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit D Virüsü (HDV), Hepatit E Virüsü (HEV), Hepatit G Virüsü (HGV), Transfüzyonla Bulaşan Virüs (TTV), İnsan Parvovirüs B19 (HPV-B19), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virüs (EBV), İnsan Herpes Virüsü Tip 6 (HHV-6), İnsan Herpes Virüsü Tip 8 (HHV-8)'dir. Ancak burada sayılmayan bazı etkenler de zamanla problem olabilmektedir (Batı Nil Virüsü, Dengue Virüsü, Vesivirus, Marburg ve Ebola Virüs, SEN virüs, SARS virüsü, SARS-CoV-2, Kene Kaynaklı Ensefalit Virüsleri, Kırım Kongo Hemorajik Ateşi gibi). Sayılan viral etkenlerden birçoğu rutinde kan bağışçılarında test edilmeyen fakat transfüzyonla bulaşma olasılığı olan bu etkenlerdir (10).

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyon riskinin azaltılmasında ilk seçenek, kanın düşük riskli popülasyonlarda iyi seçilmiş, gönüllü,

düzenli olarak bağış yapan kan bağışçılarından toplanmasıdır. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların prevalansı gönüllü kan bağışçılarındaki, aile/takas ve ücret karşılığı bağış yapanlardan çok daha düşüktür (11). Transfüzyon tıbbında amaç güvenli kanı sağlamaktır. Güvenli kan sağlamanın ilk koşullarından biri güvenli bağışçı seçimidir. Bu nedenle her bağışçıda “Bağışçı Sorgulama Formu” kullanımı bağışçı seçimini standardize edilmesi açısından önemlidir ve ülkemizde ulusal rehberde yer alan “Bağışçı Sorgulama Formu’nun kullanımı zorunludur (4). Böylelikle kan yoluyla bulaşma riski en aza indirgenmeye çalışılmaktadır.

Ülkemizde yasal olarak viral enfeksiyon etkenlerinden Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) zorunlu olarak taramaktadır (4). Ancak, zorunlu tarama testlerine rağmen pencere döneminde olan bağışçılar, HTLV gibi ülke epidemiyolojik verilerine göre zorunlu tarama testleri içinde yer almayan etkenler ve henüz bilmediğimiz pek çok etken transfüzyonla bulaşabilmektedir. Kullanılan yöntem ve yöntemin duyarlılığı, virüslerdeki mutasyonlar, bağışçıların demografik ve sosyoekonomik durumu ve etkenlerin prevalansı da bulaşma sıklığını etkilemektedir. Ülkeler bulaş riskini olabildiğince minimuma indirebilmek için, mevcut veya yeni etkenlere göre ek testleri algoritmalarına eklemektedir. Güvenli kan temini ve kullanımında enfeksiyon açısından, gönüllü ve sağlıklı kan bağışçısının doğru sorgulanması ve zorunlu testlerin yapılması gerekmektedir. (12).

Viral hepatitler kan bankacılığındaki yerini 1943’de “Transfüzyonla Bulaşan Hepatit” tanımı yapıldıktan sonra almıştır. İlk olarak 1971’de ABD’de bağışlanan kanlarda Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taramaya başlamış, 1983’de de HBsAg kan bankacılığı pratiğine zorunlu tarama testi olarak girmiştir. HBsAg’nin bağışçı taramasında kullanılması, post transfüzyon hepatiti İngiltere’de yaklaşık üçte bir azaltmıştır. Sonrasında ABD’de Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Hepatit B core (Anti-HBc) antikoru kan bağışçılarda ek marker olarak

kullanılmaya başlanmıştır. Diğer hepatit etkenlerinden ve incomplet bir virüs olan Hepatit D virüs, sadece HBV varlığında enfektivite gösterebildiğinden bağışçıların HBV yönünden taranmasıyla engellenebilmektedir. Hepatit A, E ve G virus çok kısa süre viremi yapması sebebiyle transfüzyonla bulaşabilen nadir viral etkenlerdendir, rutin tarama yöntemleri bulunmamaktadır (5).

Hepatit B enfeksiyonun çoğu asemptomatiktir. Rutin tanı, HBV enfeksiyonuna ait antijen ve antikorların serumda saptanmasıyla konmaktadır. Virüse ait HBsAg ve HBeAg serumda saptanırken; HBcAg dolaşıma katılmadığı ve sadece hepatositler içinde bulunduğundan serolojik olarak saptanamamaktadır. Anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, anti-HBs ve anti-HBe IgG antikorları; enfeksiyonun akut-kronik dönemlerinin, enfektivitenin, immünitinin göstergesidir ve kan bağışçılarının taranmasında kullanılabilir. Ancak HBsAg ve HBeAg'nin kaybolup anti-HBs'nin oluşmadığı pencere döneminde, yalnızca anti-HBc IgM antikorları saptanmaktadır. Diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBcIgG antikorlarının tek başına pozitifliği; uzamış pencere dönemini, HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu kronik enfeksiyonu, mutant virüslerle oluşmuş enfeksiyonu, pasif antikor aktarımını veya serolojik çapraz reaksiyonların varlığını göstermektedir. HBeAg, viral partiküllerin, HBV DNA'nın ve DNA polimerazın varlığını gösterdiği için enfektivite ve aktif replikasyonun göstergesidir. Anti HBe'nin belirginleşmesi, HBeAg'nin kaybolmuş olması ise iyileşmenin göstergesidir (5). Serumda viral DNA'nın saptanması, enfeksiyöz virion varlığını tespit etmesi yanında erken evrede virüs varlığını göstermesi açısından kan bankacılığında kıymetlidir (6). Günümüzde moleküler yöntemlerle HBV DNA taranması kan bankacılığı rutininde kullanılmaktadır.

En önemli bulaş yolu kan transfüzyonları gibi parenteral sebeplerle olan, önceleri non-A non-B hepatit olarak isimlendirilmiş olan Hepatit C Virus 1989'da tanımlanmıştır.

Ülkemizde 1996'da Anti-HCV testi kan bağışçılarında zorunlu tarama testi olarak kabul edilmiştir. Zorunlu tarama testlerine rağmen HCV diğer hepatit etkenlerine göre daha uzun pencere dönemine sahip olması nedeniyle önemini korumaya devam etmektedir (13). Rutin tanı için en sık kullanılan yöntem kanda anti-HCV antikorlarının aranmasıdır. Bugün bu amaçla kor, NS3, NS5 bölgeleri antijenleri içeren ELISA kitleri kullanılmakta, teknolojideki gelişmeler ışığında her geçen gün daha kısa süreli serokonversiyon ve daha fazla duyarlılık sunan ELİSA kitleri kullanıma girmektedir. Bunların yanında serokonversiyon süresi kısaltarak HCV'nin doğrudan kanda saptanmasını sağlayan moleküler yöntemler de kan bankacılığında kullanılmaktadır (5).

Tanımlanan ilk insan retrovirus olan Human T Lymphotropic Virus (HTLV), Karayipler, Afrika ve Japonya'nın bazı bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Virüsün hücre içeren kan bileşenlerinin transfüzyonuyla bulaşabildiği gösterilmesiyle ABD'da ve Japonya'da anti-HTLV-1 testi tarama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır (13, 14).

1981'de tanımlanmış kazanılmış immun yetmezlik sendromu (AIDS) olgusu ile yeni bir insan retrovirüsü ortaya çıkmıştır. 1984'de Human Immunodeficiency Virus tanımlanmış, 1985'de HIV tarama testi geliştirilmiştir. HIV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, HIV'a karşı özgül antikorlarının ve HIV antijeninin tayini ile HIV nükleik asitinin gösterilmesi şeklindedir. Dünyada ve Türkiye'de bağışçı kanlarına 1985 yılında HIV tarama testi yapılmaya başlanmıştır. HIV'in HIV-1 ve HIV-2 tiplerinin tanımlanması ile 1992'de kan bağışçılarında Anti-HIV-1 ve Anti-HIV-2 antikorları taranmaya başlanmıştır. Antikor testlerinin yanına 1996'da HIV p24 antijeni eklenmiş ayrıca önceki testler iyileştirilerek pencere dönemi kısaltılmaya çalışılmıştır. Kan bağışçılarından alınan kan ve kan ürünleri, HIV-1 tip O gibi nadir tiplerini de içerecek şekilde HIV-1 ve HIV-2'ye yönelik antijen ve/veya antikorları güvenilir biçimde saptayacak testlerle taranmaktadır (13, 15).

Kan bankacılığı tarama testlerinde ana hedef, mevcut enfeksiyonun kesin tanımlanabilmesidir. Tüm viral etkenlerde önemli olan, pencere dönemindeki etkenlerin saptanabilirliğinin artırılmasıdır. Geliştirilen ve iyileştirilen tüm tarama testleri bu amaca hizmet etmektedir. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonların önlenmesi açısından, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüm dünyada hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve sifilisin taranması önerilmektedir. Virüslerin taranmasında nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) esasına dayanan ticari platformların yaygınlaşması ile tüm dünyada mikrobiyolojik taramalarda serolojik testlere ilave olarak NAT'ın da birçok ülkede zorunlu veya ülkemizde olduğu gibi tavsiye ile uygulanmasına başlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 1999 yılında viral etkenlerin taranmasında NAT'de ülkemizde kullanıma girmiştir, ancak henüz yasal zorunluluk değildir. Kan bağışçılarında HBV-DNA, HCV-RNA ve HIV-RNA testleri, gelişen teknolojiyle birlikte yöntemlerine göre değişen şekillerde gerek havuzlanarak gerekse tek tek çalışılmaya başlanmıştır. Nükleik asit saptama yöntemlerinin kullanımı serolojik yöntemlerin önemini azaltmamış olup bu testlerin serolojik yöntemlerle birlikte kullanımları etkinliklerini arttırdığından birlikte kullanılmaları gerekmektedir (12, 15).

Cytomegalovirus (CMV), lökositler içerisinde taşınabilen, genellikle asemptomatik seyretmesi nedeniyle bağışçı sorgulaması elimine edilemeyen ancak immün yetmezlikli hasta gruplarında ciddi hastalıklara neden olabilen viral ajandır. Epstein-Barr Virus (EBV) da aynı şekilde lökositler içerisinde taşınmakta olan latent enfeksiyon etkeni viral ajandır. Hücre içi yerleşimli olan bu virüsler lökosit içeren tüm kan bileşenleriyle hastalara taşınabilirken lökosit filtrelerinin kullanımı bu riski azaltmada oldukça etkili bir yöntemdir. Ancak filtreleme lökosit geçişini sıfırlayamadığından immün yetmezlikli hastalarda reaktivasyonların görülebileceği akılda tutulmalıdır. Parvovirus B19, Hepatit A virus gibi kısa süreli viremiye neden

olduklarından nadiren transfüzyonla bulaşabilen viral etkenlerdir (13).

Batı Nil virüsü (BNV), ilk kez 1937’de Uganda’da sivrisinek-kaynaklı (çoğunlukla Culex) bir insan patojeni olarak tanımlanmış, sonraki yıllarda Avrupa, Asya ve Avustralya kıtalarında, Akdeniz havzasında yer alan birçok ülkede (Cezayir, Fas, Tunus, İsrail, vb) ve 1999’dan itibaren de Amerika kıtasında varlığı gösterilmiştir. Virüsün ülkemizdeki varlığına ilişkin ilk veriler 1970’li yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarla elde edilmiştir. İlk olarak 2010 yılında bir salgın şeklinde görülmüş ve rapor edilmiş, 2010 ve 2011 yıllarında 47 olguya BNV enfeksiyonu tanısı konularak uluslararası bildirimi yapılmıştır. 2018’de Avrupa’da olgu sayısında artış saptanmış, İtalya ve Yunanistan’da salgın gelişmiş, ölümler olmuş ve Türkiye’de de 26 vaka bildirilmiştir. BNV ile ilgili kan bağışçılarını içeren çalışmalarında ELİSA yöntemiyle 2010’da Ankara, Konya Yozgat’ta 0.99 (16); Ankara’da 2010’da 2.4 (17), 2011’de 1.6 (18); İzmir’de 2015’de 2.51 (19); Edirne, İstanbul, Kocaeli, Sakarya’da 2015’de 0.9 (20) seroprevalans tespit edilmiş; bu çalışmalarda pozitif bulunan vakalar PCR yöntemiyle negatif saptanmıştır. %80’i asemptomatik olarak seyreden BNV enfeksiyonu son günlerde artan sıklıklarla bildirilmektedir. Kan bankacılığı açısından BNV bulaşını önlemek için, BNV enfeksiyonunun insanlara bulaşının söz konusu olduğu bir bölgeden ayrıldıktan sonraki 28 gün boyunca kan bağışçısı reddedilmektedir. Ayrıca, BNV enfeksiyonu tanısı konmuş veya şüphelenilmiş ise 4 ay süreyle kan bağışçısı reddedilir (13).

Zika Virüs da insanlara Aedes türü sivrisineklerle bulaşabilmekte ve %80 asemptomatik seyrettiğinden transfüzyonla bulaş görülebilmektedir. Brezilya’da kan transfüzyonu yoluyla geçiş bildirilen olgular vardır. Fransız Polinezyası’ndaki salgında, kan bağışçılarının %2.8’inde Zika virusu pozitifliği bulunmuştur (21). Ülkemizde hastalığın vektörü bulunduğu için Zika virüs enfeksiyonunun ülkemize girişi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, Zika Virusün insandan insana bulaştığı ilk Ekim 2016’da

Meksika'dan bildirilmiş olup Şubat 2016'dan sonra bir ay içinde 13 ülke daha bulaş olan ülkeler listesine eklenmiştir (13)

Transfüzyonla bulaşan virüsler denildiğinde yukarıda değindiklerimize ek olarak, Multiple Sclerosis Related Virus (MSRV), Enterovirus gibi viruslar akla gelirken bundan sonra da yeni ve yeniden önem kazanan viruslar hatırd tutulmalıdır (6, 13).

Parazitler

Transfüzyonla bulaşan parazitler hastalıklar, viral ve bakteriyel etkenlerle karşılaştırıldığında daha az görülmektedir. Parazitler bulaş hemen daima bağışçı kaynaklıdır. Parazitlerin alıcılarda hastalık oluşturmaları için bağışçıların kanında bulunması, kan ve kan bileşenlerinin hazırlık aşamalarında yaşamlarını sürdürmeleri ve alıcılarda enfektif olma özelliklerini korumaları gerekmektedir. En sık görülen parazitler etkenler; *Plasmodium* türleri, *Babesia* türleri, *Trypanosoma cruzi* (Chagas Hastalığı), *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* türleri (Kala-azar) ve filaryalar olarak sıralanabilir (8). Transfüzyonla buluşabilen parazitler enfeksiyonlar, her ülkede bulunan etkenler olmadığından transfüzyonla bulaş riski ülkeye göre değerlendirilmelidir. Yöreye özgü sineklerle bulaşan Chagas Hastalığı etkeni *Trypanosoma cruzi* endemik ülkelerde taranmaktadır. Zorunlu hücre içi paraziti *Toxoplasma gondii* lökositlerin içinde uzun yıllar canlı kalabilirler ve bulaşabilirler. Kalaazar da denilen visseral leishmaniasis etkeni *Leishmania donovani*, monositler içinde yaşamını sürdürür, transfüzyonla bulaşı nadirdir (10).

Kan transfüzyonu ile sıtma bulaşı, ilk kaydedilen transfüzyona bağı enfeksiyondur. Sıtmanın transfüzyonla bulaşmasının ana nedeni enfekte kan bağışçıların yıllarca paraziti taşıyabilmeleridir. *P. falciparum* nadiren kanda 2 yıldan fazla kalmasına rağmen, 13 yıla kadar uzayan vakalar bildirilmiştir. *P. malariae* ise asemptomatik olarak kanda düşük düzeyde 40 yıl kadar kalabilir. *P. vivax* ve *P. ovale* için bu süre 6-8 yıldır. Özellikle endemik bölgelerden gelen kişilerde kısmi bir bağışıklık

gelişmesi nedeniyle kanda parazit olduğu halde klinik bulguların görülmeyebileceği unutulmamalıdır. Transfüzyon sıtması, eritrositlerdeki parazitin asemptomatik bağışçıdan alınan kanın transfüzyonuyla oluşmaktadır. Enfeksiyonu oluşturan minimum parazit miktarı bilinmemekle birlikte, deneysel çalışmalarda *P.vivax* için mL’de 10 parazitin bulunması enfeksiyon için yeterli olmuştur. Geçiş başlıca eritrosit içeren kan bileşenleriyle olmakta ancak eritrosit ile kontamine olmuş diğer kan bileşenlerle de risk bulunmaktadır. Eritrositler dondurularak saklandığında da enfektif kalabilmektedir. Liyofilize plazma ile bulaş söz konusu değildir. Saklanmış banka kanında canlı kalma süresi *P.falciparum* için 19 güne kadar uzayabilirken diğer parazitler için yaklaşık bir haftadır (6). Transfüzyon sonrası başlayıp uzun süre devam eden ateşi olan hastalarda transfüzyon sıtması da akla gelmelidir. Transfüzyon sıtmasının kuluçka süresi suşa, konağın direncine ve antimalaryal ilaç kullanımına bağlı olarak değişiklik gösterir. Sıtma tanısı ile tedavi görenler tedavileri bitip belirtisiz olana kadar kan bağışçı olamazlar (6, 8).

Tüm kan bağışçılarında rutin sıtma taraması uygulamadan kaldırılmıştır, çünkü tarama testleri zaten asemptomatik ve kandaki parazit sayısı düşük olan olguları saptayamamaktadır. Sıtma için kan bankalarında kolayca kullanılabilecek, yüksek duyarlılıkta bir test yoktur. Transfüzyon sıtmasını önlemede bağışçı değerlendirmesi çok önem taşır. Endemik bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat etmiş olan bağışçılara uygulanan farklı bağışçı değerlendirme kriterleri söz konusudur (4, 6).

Toxoplasma gondii zorunlu hücre içi parazittir. Lökositlerin içinde uzun yıllar canlı kalabilmektedir. Uzun süre (14 ay-4 yıl) önce enfeksiyonu geçirmiş bağışçıların kanından izole edilebilmiştir. Banka kanında +4 °C’de 4-7 hafta canlılığını koruyabilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalar ve enfeksiyonu daha önce geçirmemiş gebeler için risk oluşturabilir. Ancak bazı özel durumlar dışında rutin tarama testi olarak

önerilmemektedir. Lökosit filtrasyonu bu etken için de kısmen koruyucu olmaktadır (6, 8).

Mantarlar

Fungemi daima semptomatik olduğundan bu kişiler zaten bağışçı olamazlar. Mantarlar kan bileşenine bağışçı kanından gelmemekte, bakteriyel kontaminasyonda olduğu gibi, kan bileşeninin herhangi bir şekilde dışarıdan kontaminasyonu ile yerleşmektedir. Literatürde *Hormodendrum*, *Aspergillus* ve *Penicillium* gibi küf mantarlarıyla ve *Candida* türleri gibi mayalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bulaşı önleme bakterilerde olduğu gibidir (6, 10).

Prionlar

Prionlar, beyinde ilerleyici ve öldürücü hasar yapan enfeksiyöz proteinlerdir (6). Prion bulaşı sonrası kuluçka süreleri çok uzundur (aylar-yıllar). İngiltere’de 1980’li yıllarda sığırlarda ortaya çıkan prion hastalığı olan “Deli Dana Hastalığı”, sığır eti yemekle insanlara bulaşmış, insanlarda oluşturduğu hastalığa da “Varyant Creutzfeld Jacob Hastalığı (vCJH)” denmiştir. vCJH’nın kan transfüzyonuyla bulaşıp bulaşmadığı hayvan deneyleri ile incelenmiş ve transfüzyonla insandan hayvana ve hayvandan hayvana bulaştırılabilmektedir (10). Günümüzde plazma fraksinasyon endüstrisinde kullanılan bazı yöntemlerin prionları inaktive/filtre ettiği ve dolayısıyla albumin, gammaglobulin, faktör preparatları vs. gibi ürünlerin bu açıdan artık güvenli olduğu düşünülmektedir. Ancak aynı şey kan bankalarında hazırlanan kan bileşenleri için geçerli değildir (6). Bu nedenle ABD’de, Deli Dana Hastalığının görüldüğü Avrupa ülkelerinde (Türkiye dahil) belli bir süreden fazla kalmış olanlar bağışçı olarak kabul edilmemektedir (6, 10).

Teorik ve deneysel olarak transfüzyon ile prion bulaşı mümkündür. İngiltere’de geri dönük yapılan çalışmalarda, beş olguda prionların transfüzyonla insandan insana bulaşabileceğini göstermiştir (6). Prionlar özellikle lökositler aracılığıyla

bulaştığından kan bileşenlerinin lökositlerden arındırılması bulaş riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ek olarak prionları tutan özel bazı filtreler de mevcuttur. Henüz kan bağışçıları için prionları saptamaya yönelik bir tarama testi yoktur (10).

Sonuç olarak, çok sayıda mikroorganizma kan ve kan ürünleri ile bulaşabilir. Günümüzde bunların en önemlilerini önleyecek modern, yüksek duyarlılıkta tarama testleri kullanımdadır. Ancak gelişen bilgi teknolojilerine rağmen testlerdeki yetersizlikler yanında yeni ya da yeniden ortaya çıkan enfeksiyon etkenleri risk oluşturmaya devam etmektedir. Bağışçı seçiminin temel basamağı “Bağışçının bağış öncesi sorgulanması”, tüm tarama testlerinden daha etkin bir transfüzyonla bulaşan enfeksiyonları önleme yöntemidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de “Kan Bağışçısı Sorgulama Formu” detaylı şekilde oluşturulmuş ve kullanılması zorunlu kılınmıştır. Her bağışçı “Bağışçı Sorgulama Formu”nu titizlikle doldurmalı ve bu formlar bağış alan kurumlar tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Her transfüzyonun testlerle taranan ve/veya taranmayan enfeksiyonlar açısından risk taşıdığı unutulmamalıdır.

İMMÜNOHEMATOLOJİK TESTLER

Organizmayı enfeksiyonlardan korumakla görevli immün sistem, aynı zamanda transfüzyon uygulamalarının en önemli sorunudur. Kan bankacılığının günlük rutini olan ve kan bankacılığı ile immünolojinin kesişme alanını oluşturan immünohematolojik testler, hemolitik transfüzyon reaksiyonları önlemek için gereklidir. Transfüzyon sonrasında, alıcıda bulunan (ya da sonradan gelişen) antikorlar hedef antijenlere bağlanarak eritrositlerin hemolizine neden olarak ciddi transfüzyon reaksiyonlarına yol açabilirler. Trombosit ve lökosit antijenleri de bu antijenlere eklenecek olursa durum iyice karmaşık bir hal alır. Neyse ki immün sistem her antijenik yapıya aynı şiddette cevap vermemektedir (22).

1900'lerin başında Landsteiner'in ABO kan grubu sistemini keşfiyle, eritrositlerde membranla ilişkili pek çok yapının antikor

yanıtı oluşturabilecek antijenik özellikleri olduğunu ve bireyler arasında farklılıklara sebep olduğunu göstermiştir. Ayrıca ABO kan grupları dışında diğer pek çok kan grubu sistemi de tanımlanmıştır (23). Birbirleriyle ilişkili antijenler bir arada kan grubu sistemlerini oluştururlar. Uluslararası Kan Transfüzyon Derneği (ISBT) tarafından şu anda insanlarda 378 kan grubu antijeni tanımlanmış, bunlardan 345'i 43 kan grubu sistemiyle ilişkili iken 33'ü herhangi bir kan grubu sistemiyle ilişkilendirilememiştir (24).

İmmünohematoloji tanımı, transfüzyonun güvenliğini sağlamak amacıyla bağışçı ve alıcı eritrosit antijenlerinin tiplendirilmesi ve bu antijenlere karşı gelişen antikorların saptanması ve tanımlanması işlemlerinin tümünü içermektedir. Hemagglütinasyon terimi tanım olarak, kanın kümelenmesidir. Eritrositlerin belirteç olarak kullanıldığı agglütinasyon testlerine hemagglütinasyon testleri denilmektedir. Hemagglütinasyon, çeşitli enfeksiyon etmenlerinin, antijenlerin ve antikorların saptandığı bir laboratuvar test yöntemidir. Mikrobiyoloji laboratuvarında, doğrudan eritrositleri agglütine etme yeteneği bulunan bakteri ya da virusların saptanmasında kullanıldığı gibi istenen antijenlerle kaplanmış eritrositler kullanılarak patojenlere karşı oluşan antikorların saptanmasında da kullanılmaktadır. Kan bankacılığında ise çeşitli eritrosit antijenlerinin ya da eritrosit antijenlerine karşı gelişen antikorların saptanmasında kullanılan temel yöntemdir. Kan gruplarının belirlenmesi için hemagglütinasyonun değerlendirilmesinde, tüp yöntemi, mikrokolon yöntemi (jel santrifügasyon, kolon agglütinasyon) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca immünohematolojik testlerin yorumlanmasında hemagglütinasyon reaksiyonunun şiddeti önemlidir. Hemagglütinasyon şiddetine bakılarak antikor tipi ve titresi, antijenin yapısı ve eritrosit yüzeyindeki yoğunluğu ile ilgili çeşitli çıkarımlarda bulunmaktadır (25, 26).

Kan grupları, antijenlerden ve o antijenleri tanıyan antikorlardan oluşur. Transfüzyon tıbbında majör kan grubu sistemi ABO sistemidir. ABO sistemi eritrositlerde A ve B antijenleri, serumda

Anti-A ve Anti-B antikorlarının gösterilmesiyle tanımlanır. ABO kan grubu sistemindeki antikorlar (Anti-A ve Anti-B) doğal antikorlardır. Yaşamın ilk aylarında bulunmazlar, doğumla birlikte karşılaşılan A ve B maddelerine benzer yapıdaki çevresel antijenlere (bakteriyel, viral veya bitkisel antijenler) yanıt olarak yavaş yavaş titreleri artarak oluşturulurlar. A kan grubunda, eritrositlerde A antijeni, serumda ise anti-B antikor bulunurken, B kan grubunda, eritrositlerde B antijeni, serumda ise anti-A antikor bulunur. AB kan grubunda eritrositlerde hem A hem de B antijeni bulunurken serumda ise antikor bulunmaz. O kan grubunda ise eritrositlerde A ve B antijenleri bulunmazken serumda anti-A,B antikor vardır (Tablo:1). ABO kan gruplama testlerinde, direkt (forward) gruplamada antikor varlığı, indirekt (revers) gruplamada antijen varlığı tespit edilmektedir. Forward ve revers gruplama testlerinin birlikte çalışılarak değerlendirilmesi, bu iki test sonucuna göre ABO kan grubu tanımlaması yapılması gerekmektedir (27, 28).

Tablo 1: ABO Kan Grubu Antijen ve Antikorlarının Varlık Durumları

ABO Kan Grubu	ABO Antijenleri varlığı	ABO Antikorları varlığı
A	A antijeni	Anti-B
B	B antijeni	Anti-A
AB	A antijeni ve B antijeni	Antikor yok
O	Antijen yok	Anti-A ve Anti-B

Kaynak: Tablo 1 Yazar tarafından oluşturulmuştur.

Kan gruplama testlerinde saptanan zayıf aglütinasyonlar ya da forward-revers gruplamada saptanan uyumsuzluklar, alt-gruplar olarak adlandırılan ABO kan grubu sistemi varyasyonları olabilir. Varyasyon durumlarında A ve B antijenlerinin eritrosit

membranındaki miktarları, üç boyutlu yapıları, antijenlerin özelliklerinin değişmesi ve sayılarının azalmasıyla oluşabilmektedir. ABO sistem antijenleri ile birlikte kan gruplamada rutin olarak bakılan “D” antijeni, güçlü immünojenik özelliği ile transfüzyon tıbbında diğer önemli kan grubu sistemi olan Rh sisteminin en önemli antijenidir. Rh kan grubu sistemi 50’den fazla antijen içermektedir. D antijenin de çeşitli zayıf ve/veya eksik eksprese edilen antijenik varyasyonları bulunmaktadır. C, c, E ve e antijenleri Rh sisteminin diğer önemli antijenleridir. ABO ve Rh dışında farklı klinik ve biyolojik öneme sahip 31 kan grubu sistemi ve herhangi bir sisteme yerleştirilemeyen antijenler de bulunmaktadır (28).

Transfüzyonda temel amaç, transfüze edilen eritrositlerin kabul edilen en uzun sürede canlılığını ve fonksiyonunu sürdürmesi, alıcının eritrositlerinde herhangi bir yıkımın olmamasıdır. Transfüzyon öncesi gerçekleştirilen ABO ve RhD kan gruplama testleri %98-99 oranında transfüzyon güvenliği sağlamaktadır. Ancak diğer eritrosit antijenleriyle ilgili %1-2 bir risk bulunmaktadır. Bu nedenle kan gruplama ile birlikte transfüzyon güvenliğini sağlayacak ek testlere ihtiyaç vardır. Transfüzyon güvenliğinin sağlanması açısından gerçekleştirilen tüm testlere uygunluk testleri denilmektedir. Uygunluk testleri ile alıcıda (hastada), ABO ve RhD dışındaki eritrosit antijenlerine karşı antikor varlığı araştırılır. Uygunluk testleri: 1. Kan Gruplama (ABO ve RhD), 2. Cross-Match (Çapraz Karşılaştırma), 3. Antikor Tarama / Tanımlama (İndirekt Antiglobülin Test, İAT), 4. Direkt Antiglobülin Test (DAT), 5. Minör Kan Grubu Antijenlerinin Araştırılması şeklinde sıralanabilir.

Çapraz Karşılaştırma (Cross-Match): Transfüzyonu planlanan eritrositlerde bulunan antijenlere karşı hastada antikor varlığı araştırılmasıdır. Bu amaçla hasta serumu ile bağışçısı eritrositleri karşılaştırılarak hemagglütinasyon oluşup oluşmadığı gözlenir. Antikor Tarama (İAT): Klinik önemi olan eritrosit antijenlerini taşıyan test hücreleri ile hasta serumu karşılaştırılarak hemagglütinasyon oluşup oluşmadığı gözlenir. Test 37°C’de

inkübasyon ve AHG ile gerçekleştirildiğinden klinik önemi olan tüm antikorların (IgG dahil) saptanmasını olanak sağlar. Antikor tarama testinin pozitif saptanması, hastada bir veya birden fazla eritrosit antijenine karşı antikor bulunduğu anlamına gelmektedir. Bu durumda hastada hangi eritrosit antijen (ler)ine karşı antikor bulunduğunun saptanması gerekir. Alloantikor/otoantikor ayrımını yapılması için için DAT, alloantikor pozitifliğinde ise hangi antikoru sebep olduğunun belirlenmesi için ise Antikor Tanımlama testi çalışılması gerekir. Antokor tanımlama testi çalışılarak hangi eritrosite karşı antikor taşıdığı saptanan (Alloantikor pozitif) hastanın transfüzyon gereksiniminde ise, söz konusu antijen yönünden negatif kan hastaya bulunmalı ve çapraz karşılaştırma (AHG + 37°C inkübasyon) ile uygunluk saptandıktan sonra transfüzyonu yapılmalıdır (29).

İmmünohematolojik testler transfüzyon laboratuvarının ve tıbbının bel kemiğini oluşturmaktadır. Bu nedenle immünohematolojik mekanizmalar çok iyi bilinmeli ve değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Uluhan R. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tarihi. IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi Özet Kitabı 2011: 25-31
2. Albayrak D, Albayrak C. Dünyada Kan Transfüzyonunun Tarihçesi. HematoLog: Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbi ve Aferez 2015;5(1): 1-10.
3. Enfeksiyon Tarama ve Doğrulama Testleri. Ed: Heper Y, Uluhan R. XXIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı 2024; 131-135.
4. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, 2016
5. Gül M. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar (II), Tarama Testi Yapılanlar: Hepatitler ve HIV. IV. Ulusal Kan

- Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı 2011: 85-90
6. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar. Ed: Heper Y, Uluhan R. XXIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı 2024; 164-176.
 7. Uzun B. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar, Kan Bileşenlerinde Bakteriler. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı 2018: 121-122
 8. Mutlu B. Bakteri ve Parazitler (Sifiliz, Sıtma, Bakteriyel Kontaminasyon). IV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kongre Kitabı. 2011; 98-101
 9. Yılmaz E. Virüs dışı kan transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. Uluhan R, Emekdaş G, Bayık M, Pelit NB, ed. XII. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Antalya: İleri Kurs Kitabı, 2009: 84-87.
 10. Uzun B. Bilinen ve Araştırılan Etkenler. 10. BUHASDER Kongresi Özet Kitabı 2022: 172-174.
 11. Emektaş G. Mikrobiyolojide İleri Teknolojiler ve NAT, Mikrobiyolojik Tarama Sistemleri ve Mekanizmaları. V. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı 2012: 112-124.
 12. Yazan Sertöz R. Mikrobiyolojide İleri Teknolojiler ve NAT, Maliyet Etkililik Yönüyle Tarama Testi Algoritmaları. V. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı 2012: 127-129.
 13. Uzun B. Virusların Transfüzyona Bulaşı. BUHASDER Kongresi 8. Tepecik Enfeksiyon Günleri Özet Kitabı 2019: 129-131.
 14. Altındış M. Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar (II), Tarama Testler Yapılmayanlar (Diğerleri). IV. Ulusal Kan

- Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı 2011: 91-97.
15. Yazan Sertöz R, Uluer Biçeroğlu S. Tarama Testlerinde Güncel Durum. V. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Özet Kitabı 2012: 132-135.
 16. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S, Menemenlioğlu D, Turan HM, Ozkul A, Us D. West Nile virus seroprevalence in blood donors from Central Anatolia, Turkey. Vector Borne Zoonotic Dis, 2010;10(8):771-5.
 17. Hızal K, Yenicesu I, Erdal B, Yeşilyurt E, Fidan I, Kalkancı A, Dilsiz G. Investigation of West Nile virus seroprevalence in healthy blood donors. Mikrobiyol Bul, 2010; 44(3):425-30.
 18. Ayturan S, Aydoğan S, Ergünay K, Özcebe OI, Us D. Investigation of West Nile virus seroprevalence in Hacettepe University Hospital blood donors and confirmation of the positive results by plaque reduction neutralization test. Mikrobiyol Bul, 2011;45(1):113-24.
 19. Biçeroğlu SU, Karataylı E, Bayram A, Turhan A, Değirmenci A, Aydinok Y, Bozdayı AM, Sertöz ŞR. Investigation of West Nile virus among healthy blood donors in the western part of Turkey. Turk J Med Sci, 2015; 45(1):84-8.
 20. Bakır E. Batı Nil Virüsü Varlığının Marmara Bölgesi Kan Donörlerinde Serolojik ve Moleküler Yöntemler İle Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2015.
 21. Sarı T. Zika Virüsü Hastalığı: Türkiye'deki Durum ve Dünya Capındaki Salgının Gözden Geçirilmesi Klimik Dergisi 2017; 30(1): 2-8.

22. Kan Bankacılığı Açısından Temel İmmünoloji. Ed: Heper Y, Uluhan R. XXIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı 2024; 75-83.
23. Landsteiner K. On agglutination of normal human blood. Transfusion 1961;1:5-8
24. Gassner C, Castilho L, Chen Q, Clausen FB, Denomme GA, Flegel WA, Gleadall N, Hellberg A, Ji Y, Keller MA, Lane WJ, Ligthart P, Lomas-Francis C, Nogues N, Olsson ML, Peyrard T, Serry JR, Tani Y, Thornton N, Schoot E, Veldhuisen B, Wagner F, Weinstock C, Wendel S, Westhoff C, Yahalom V, Hyland CA. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology Report of Basel and three virtual business meetings: Update on blood group systems. Vox Sang. 2022 Nov;117(11):1332-1344. doi: 10.1111/vox.13361.
25. Uzun B. (2021) Temel İmmünoloji ve Antijen Antikor Reaksiyonları. Güncel Laboratuvar Tıbbı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti Ed: Tuba Dal: 133-140.
26. İmmünohematolojik Test Prensipleri Ed: Heper Y, Uluhan R. XXIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı 2024; 84-89.
27. Güngör S. (2021). Kan Gruplama. Güncel Laboratuvar Tıbbı. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti Ed: Tuba Dal: 133-140.
28. Kan Grupları ve Saptama Yöntemleri Ed: Heper Y, Uluhan R. XXIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı 2024; 90-106.
29. Uygunluk Testleri. Ed: Heper Y, Uluhan R. XXIV. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Kursu Kitabı 2024; 107-112.

6.BÖLÜM

PARAZİTİK ENFEKSİYONLAR VE İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN MİKROBİYOLOJİYE ETKİLERİ

Prof. Dr. Ayşegül AKSOY GÖKMEN⁶

⁶ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE, ORCID ID: 0000-0001-6407-4592

GİRİŞ

İklim değışikliği, küresel ısınma, değışen yağış düzenleri ve dünya çapında aşırı iklim olaylarının artan sıklığıyla karakterizedir. Bu olgu, küresel sıcaklık ve atmosfer bileşimindeki değışiklikler de dahil olmak üzere iklim sisteminin bileşenlerinde uzun vadeli değışiklikleri içermektedir. İklim değışikliği doğal bir süreç olmakla birlikte, modern medeniyetteki insan faaliyetleri mevcut durumuna önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Short vd., 2017).

İklim değışikliği doğal olarak meydana gelen bir olaydır, ancak insan faaliyetleri atmosfer koşullarındaki değışikliklere önemli ölçüde katkıda bulunmuş ve bu süreçte hızlanan bir değışime ve mevcut istikrarsız duruma yol açmıştır (Petrov vd., 2023). İklim değışikliği, küresel sağlık ve güvenlik üzerindeki potansiyel etkilerinin farkına varmaya devam ettikçe giderek daha fazla tehdit oluşturmaktadır. Küresel iklim uzmanları, insan kaynaklı faaliyetlerin atmosferdeki sera gazlarının artan konsantrasyonuna ve ekosistemlerin tahribatına önemli ölçüde katkıda bulunduğu konusunda hemfikirdir (Soloman vd., 2009). Değışikliklerin doğrudan sonuçları fark edilebilse de dolaylı sonuçlarını fark etmek oldukça zordur (Ofremu vd., 2025).

İklim değışikliği senaryolarıyla birlikte bulaşıcı hastalıkların coğrafi yayılımı ve bulaşmasına yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Ortaya çıkan fikir birliği, iklim değışikliğinin vektör kaynaklı hastalıkların bulaşması üzerindeki etkilerinin, azaltma önlemleri alınmazsa hastalığın yayılmasını, riskini ve yükünü artırma eğiliminde olduğudur (Caminade vd., 2019). Ebola virüs, Dang humması, Zika virüs ve Batı Nil virüsü gibi virüslerin iklim değışikliği altında modellenerek, hastalığın, vektörün veya konağın dağılımı ile sıcaklık ve nem değışimlerinin güçlü bir ilişkiye sahip olduğü belirlenmiştir (Olivero vd., 2017; Ma vd., 2022; Canto vd., 2009; Abbasi, 2025; Ngonghala vd., 2021; Heidecke vd., 2023).

Bu örnekler, vektör coğrafi dağılımındaki öngörülen değişimler ve varsa vektör popülasyon yoğunluğu hakkındaki tahminler kullanılarak, insanlara hastalık bulaşmasının potansiyel noktalarını belirlemeye yöneliktir. Bu yaklaşımlar, ara konakçının görülme olasılığının en yüksek olduğu coğrafi bölgeler hakkında oldukça doğru tahminler sağlayabilse de, genellikle kesin konakçıyı göz ardı eder ve vektör kaynaklı olmayan hastalıklara doğrudan genişletilemez. İklim değişikliği ve insan hastalıkları üzerine araştırmalar hızla artarken, iklim değişikliğinin yaban hayatı hastalıkları üzerindeki olası etkisi çok daha az anlaşılmıştır. İklim hem yaban hayatı hem de evcilleştirilmiş türlerin hastalıklarında önemli bir faktördür, ancak devam eden iklim değişikliklerinin hastalık görülme sıklığında bir artışa yol açıp açmayacağı tartışmalıdır (Morales-Castilla, 2021).

Parazitik enfeksiyonlar, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Singh ve ark., 2020). Geleneksel olarak bu enfeksiyonların dağılımı sosyoekonomik şartlara, çevresel koşullara ve hijyen düzeyine bağlı kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda iklim değişikliği, parazitik hastalıkların epidemiyolojisini ve mikrobiyolojik dinamiklerini değiştiren temel bir ekolojik kuvvet olarak ortaya çıkmıştır. Sıcaklık artışları, yağış düzenindeki değişimler, nem oranlarındaki dalgalanmalar ve aşırı hava olaylarının sıklaşması, parazitlerin yaşam döngüsünü, vektör popülasyonlarını ve konak-parazit etkileşimlerini doğrudan etkilemektedir (Merino ve Moller, 2010).

İklim değişikliğinin bir sonucu olarak endemik parazitler hastalık yelpazesinde bir artış veya değişimin çok ciddi sonuçları olabileceği düşünülmektedir. Yaşam alanlarının tahribatı ve ekolojik bozulmalar yoluyla hastalıkların yayılmasına yalnızca fiziksel ayak izlerimiz değil, aynı zamanda karbon ayak izlerimizin de neden olabileceği belirtilmektedir (Short vd., 2017). İklim değişikliğinin parazitler üzerinde çeşitli doğrudan veya dolaylı etkileri olabilir. Bunlar arasında parazit vektörlerinin ve ara konakçıların dağılımı ve hayatta kalma oranları, bu

vektörler tarafından taşınan parazitlerin üreme ve olgunlaşma oranları ve ayrıca parazit yaşam döngüsüne müdahale eden ara konakçıların sayısı yer alır (Maicher ve Le Bailly, 2024).

Son yıllarda ekolojik sistemlerdeki bozulmalar ile parazitler hastalık dinamikleri arasındaki bağlantı giderek daha fazla vurgulanmaktadır (Wells ve Flynn, 2022). Küresel ısınmanın ekolojik nişleri yeniden şekillendirmesi, yeni konak-parazit etkileşimlerinin ortaya çıkmasına ve mevcut dengelerin bozulmasına yol açabilmektedir (Gsell vd., 2023). Özellikle parazitlerin gelişim hızının sıcaklığa duyarlı olması, iklimsel değişimlerin parazitler döngüleri hızlandırma potansiyelini artırmaktadır. Ayrıca artan sıcaklıkların, ekstrem hava olaylarının ve habitat dönüşümlerinin hem vektör hem de ara konakçı popülasyonlarında öngörülemeyen kaymalara neden olarak hastalık yayılımını daha karmaşık hâle getirdiği görülmektedir. Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde, iklim değişikliğinin yalnızca mevcut parazitik hastalıkların coğrafi sınırlarını değiştirmekle kalmayıp, aynı zamanda yeni parazitler hastalıkların ortaya çıkışı veya yeniden ortaya çıkışı için uygun bir zemin hazırladığı açıktır. Bu bağlamda, iklim değişikliğinin parazitler hastalıklar üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinin sistematik biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

1. İklim değişikliğinin parazitlerin gelişimi üzerindeki etkileri

Parazit döngüleri, çevresel değişiklikler tarafından iki şekilde bozulabilir: farklı larva evrelerinin, özellikle de su ortamında zorunlu geçişi olanların gelişimini bozarak (doğrudan etki) veya parazitin gelişimi için zorunlu olan ara konak yaşam döngüsünü bozarak (dolaylı etki) (Sures vd., 2023; Marcogliese, 2023). Doğrudan etki kavramı, çevresel ve iklimsel değişikliklere yanıt olarak parazitin gelişim evrelerinden en az birinin fizyolojisinin değişmesini ifade eder. Sıcaklık ve pH gibi suyla ilgili değişkenlerdeki dalgalanmalar, tek bir konak içeren ve

gelişimlerini tamamlamak için dış ortamda geçiş gerektiren bazı parazitlerin gelişimini değiştirebilir (Overstreet, 2021). Dış ortam sıcaklığındaki artış, yumurtaların içindeki embriyonik gelişimin hızlanmasına ve dolayısıyla kuluçka süresinin kısalmasına yol açar; bu da aşırı sıcaklıkların ötesinde yumurta canlılığının azalmasına neden olur. Benzer şekilde, artan yağış miktarı, parazit taşıyan organizmaların yaşam alanlarının boyutunu (örneğin durgun su yüzeyi) arttırarak ve yumurtaların kurumasını önleyerek gelişimine yardımcı olabilir (Mas-Coma vd., 2008). Bu açıdan, yakın tarihli bir çalışma, mevcut sıcaklık ve nem değişkenlerinin bağırsak ve mide helmintleri üzerindeki etkisini göstererek, mevsimsel bulaşmalarda, mekansal dağılımlarında, biyolojik döngülerde paratenik konakçıların ortaya çıkışında ve Alpler bölgesinde birlikte görülme vakalarının genelleştirilmesinde ciddi değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır (Vanalli vd., 2024). Mevsimsellik, yaz ve kış sıcaklıkları arasında gözlemlenebilir farklılıklar ile iklimin önemli bir bileşeni gibi görünmektedir. Aynı şekilde, larva evrelerinden en az birinin omurgasız bir ara konaktan geçmesini gerektiren heteroksen parazitler, iklimsel değişikliklerden, özellikle de sıcaklık değişimlerinden dolayı olarak etkilenme olasılığı en yüksek olanlardır. Ayrıca, en az bir sucül larva evresine sahip endoparazitlerin, ani iklim değişiklikleri durumunda daha iyi bir yayılma kapasitesi vardır; ancak konakçının ortadan kaybolması muhtemeldir (Okamura ve ark., 2022). Benzer şekilde, mevsimsellik, çeşitli potansiyel konakçılar arasındaki temas gecikmelerini değiştirme ve konakçı bireylerin bağışıklık kapasitelerini etkileme potansiyeline sahiptir (Maicher ve Le Bailly, 2024).

2.1. Sivrisinek kaynaklı hastalıklar

Sıcaklık artışları, birçok parazitik organizmayı taşıyan eklembacaklı vektörlerin ve parazitlerin gelişimini kolaylaştırır. Sıcak bir iklim ayrıca rezervuar konakçıların çeşitliliğini, vektör bolluğunu, ısırma oranlarını ve genel hayatta kalma oranlarını ve

sivrisinekler, keneler ve çeçe sinekleri gibi vektörlerin parazitik bulaşma oranlarını artırabilmektedir (Short vd., 2017).

Sivrisineklerin yaygınlığı, sivrisinek üreme alanlarını destekleyen yağış seviyelerine ve hayatta kalma için uygun sıcaklıklara büyük ölçüde bağlıdır (Agyekum vd., 2021). Sivrisineklerin enfeksiyon bulaştırma kapasitesini (örneğin sıtma) destekleyen koşullar, Sahra Altı Afrika'da ve dünyanın diğer endemik bölgelerinde yaygındır ve bu enfeksiyonlardan kaynaklanan yüksek morbidite ve mortalite oranları görülmektedir. Ancak, paraziter hastalıkların endemik olduğu ve oradaki toplulukları riske soktuğu komşu bölgelerde iklim değiştikçe bu faktörler dalgalanabilir. Bazı hastalıklar yeni bölgelere taşındığında daha da büyük tehditlere neden olabilir çünkü oradaki insanlar edinilmiş bağışıklıktan yoksun kalacak ve daha ciddi sorunlarla karşılaşabilecekleri düşünülmektedir. Örneğin Avrupa artık daha sıcak, daha nemli ve sivrisineklerin gelişmesi için daha elverişli bir bölge haline gelmektedir. Güney Avrupa'da yazların daha sıcak ve daha kurak olduğu bölgelerde ise gelecekte sivrisinek popülasyonunda bir düşüş görülebilir. Ancak gelecekte, sivrisinek türlerinin değişen çevrelerine uyum sağlayarak sıcak güney bölgelerinde kalma olasılığı da değerlendirilmelidir. Gelişmiş bir sağlık sistemi sayesinde sivrisinek kaynaklı hastalıkların önüne geçilebileceği düşünülse de gelir seviyesi düşük ülkelerde hastalıkla savaş büyük bir yükür. Buna ek olarak kuraklıkla birlikte enfekte olan göçmenlerin ya da hastalığın endemik olduğu bölgelerden gelen gezginlerle de hastalık etmenlerinin dağılımı söz konusu olabilir. Bu durumlar, Avrupa Birliği sınırları içinde yer alan ve 2009-2011 yılları arasında sıtmanın önemli ölçüde yerel yayılımının kaydedildiği Yunanistan'ın ekonomik çöküşü sırasında yakın zamanda meydana gelen bir durumdur (Piperaki vd., 2018). Son yirmi yılda, insan sıtma paraziti, insan konak ve vektör popülasyonunun türüne ve devam eden iklim değişikliklerine göre genomunu hızla değiştirmiştir. Anofel sivrisinekleri, sıcaklık, tuzluluk, pestisitlerdeki değişikliklere ve sıtma paraziti

olan *Plasmodium* türlerine karşı direnç geliştirmiştir. *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium yoelii* ve *Plasmodium berghei* parazitleri olmak üzere dört sıtma paraziti enfeksiyonu türü vardır; bunlardan yeni ortaya çıkan *Plasmodium knowlesi* hastalığı daha ölümcüldür; doğal primat konakçıları *Macaca fascicularis*, *M. nemestina*, *M. inus* ve *Saimiri scirea*'dır. Tüm bunlar 70 sivrisinek türü tarafından bulaştırılır; bunların arasında 41'i sıtma parazitini bulaştıran daha belirgin ve baskın vektörlerdir. Sıtma vakalarındaki artışın arkasındaki neden, parazitin geliştirdiği genetik direnç, insan göçü, ilaç formüllerinin başarısızlığı, ekolojik değişiklikler, kötü sağlık politikaları, insan göçü ve sıtma vektörlerinde pestisit direncidir (Yaday ve Upadhyay, 2023).

Bir başka sivrisinek kaynaklı hastalık lenfatik filaryazdır (Atehmengo vd., 2014). Sıcaklık ve yağış düzenleri değiştikçe, toprak nem seviyeleri ve ilgili sivrisinek popülasyonları da değişecektir. Afrika'da lenfatik filaryazın potansiyel dağılımını araştırmak için oluşturulan ekolojik bir niş modeli, gelecekteki iklim değişikliğinin şiddetine bağlı olarak, enfeksiyon riski altındaki kişi sayısının 543 milyondan 804 milyona, 2050 yılına kadar ise şaşırtıcı bir şekilde 1,65 ila 1,86 milyara çıkabileceğini ortaya koymuştur (Slater ve Michael, 2012).

Çeçe sineği menzilleri iklim değişikliği senaryoları altında da modellenmiştir ve bu menzillerin aşırı genişlemesi beklenmese de iklim değişikliğinden olumsuz etkilenecek önemli ölçüde değişmesi beklenmektedir. Bu menzil değişimleri, daha büyük bir popülasyonun insan Afrika tripanosomiyazına yakalanma riski altında olmasına neden olabilir (Moore vd., 2012). Örneğin Zimbabve'de çeçe sineği bolluğu, vektör kontrolü ve hayatta kalmalarını olumsuz etkileyebilecek çok yüksek sıcaklıkların birleşimi nedeniyle azalmaktadır. Ancak habitat parçalanması, daha yaşlı sinek popülasyonlarının artmasına yol açan koşullar yaratsa da, enfeksiyon oranını ve hastalık riskini artırmaktadır (Mweempwa vd., 2015). Amerika Birleşik Devletleri'nde, yabancı gezginler, göçmenler ve askeri personelde her yıl vakalar kaydedilmektedir (Schwartz vd., 2006). İklim değişikliğinin

etkisiyle kum sineklerinin yayılım alanı genişlemiş ve sinekler yeni yerlerde bulunmaya başlamıştır. Ayrıca, Orta Doğu'da görev yapmış ve eve döndüklerinde enfeksiyona maruz kalmış olabilecek askerler/kadınlar da bu hastalığa yakalanmıştır. Kuzey Amerika'da leishmaniasis'in hem önemli hem de önemli ölçüde yayılma olasılığı artık bir gerçeklik haline gelmektedir (Reuss vd., 2012). Dünyanın belirli bölgelerinde leishmania enfeksiyon oranlarının mevsimsel değişikliklerle ilişkili olduğu kabul edilmiştir (Tiwarı vd., 2013). En kısıtlayıcı koşullar altında bile Amerika Birleşik Devletleri'nde leishmaniasis'e maruz kalma oranının 2080 yılına kadar en az iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (González vd., 2010). Ancak insan göçü oranları ve küresel iç karışıklıkların, insanların endemik bölgelerden dünyanın endemik olmayan bölgelerine kitlesel göçüne ve uluslararası seyahatlere yol açması göz önüne alındığında, bu eşğin tahmin edilenden çok daha erken aşılması beklenmektedir (Short vd., 2017).

2.2. Helminidler

DSÖ'nün (2022) gıda kaynaklı hastalıklar ve topraktan bulaşan helmin enfeksiyonları hakkındaki raporlarına göre parazitolojik ve filogenetik çalışmalar artmış ve bulaşıcı hastalıkların dünya genelindeki yayılma dinamiklerini anlamamıza büyük katkı sağlamıştır. Ekosistemler iklim değişikliklerine aynı şekilde tepki vermez. İklimin parazitlerin dağılımı üzerindeki etkileri, ılıman veya soğuk bölgelerde daha belirgindir, çünkü bu ortamlar iklimdeki değişikliklere daha duyarlıdır. Helmin gelişimi üzerinde en etkili meteorolojik parametreler, pH, sıcaklık ve nem gibi çevresel sıcaklık ve suyla ilgili değişkenlerdir ve helminidler bulaşma oranını doğrudan etkiler (Maicher ve Le Bailly, 2024).

Daha yüksek sıcaklıklar, daha hızlı larva gelişimine ve kancalı kurtlar için yumurtaların içinde gelişmeye neden olabilir ve bu da nihayetinde bulaşıcılık sürelerini azaltır (Maya vd., 2012). Artan yağış seviyeleri, yumurtaların/larvaların kurummasını önleyerek bu parazitlerin daha yüksek hayatta kalma oranlarına olanak tanır

Benzer şekilde, artan nem seviyeleri, özellikle kancalı kurtlar için topraktaki larvaların hayatta kalma oranını artırır, çünkü larvaları diğer helmint türlerine kıyasla daha fazla kuruma riski altındadır (Brooker, Bethony & Hotez, 2004). Human hookworm infection in the 21st century. *Advances in parasitology*, 58, 197.) Bu bilgiler ışığında, daha düşük yağış ve nem seviyelerini teşvik eden iklim değişikliklerinin kancalı kurtlar, *A lumbricoides* veya *T trichuria* ile enfeksiyon oranlarını azaltacağı varsayılabilir, ancak bu aslında doğru olmayabilir (Blum ve Hotez, 2018). Çok az yağış alması ve dolayısıyla kuraklık yaşaması muhtemel bölgelerde, kişisel hijyeni sağlamak için yeterli kaynak bulunmayacak ve bu da *A lumbricoides* ve *T trichuria* vb. enfeksiyonların yaygınlığını potansiyel olarak artıracaktır (Mas-Coma vd., 2010). Ormanların yok edilmesi ve iklim değişikliği de dahil olmak üzere doğal çevrenin sömürülmesi ve değiştirilmesinin, zoonotik ve vektör kaynaklı hastalıkların artışıyla bağlantılı bir diğer önemli faktör olan biyolojik çeşitliliği etkilediğini belirtmek önemlidir (Short vd., 2017).

Ara konaklarda bulunan nematod larvalarının, aşırı elverişsiz sıcaklıklarda hayatta kalmalarına yardımcı olan davranışsal termoregülasyonları tarafından korunduğuna inanılmaktadır (Hembram vd., 2022). Uygulanan modeller, özellikle yaz aylarında belirli coğrafi bölgelerdeki iklim ısınmasının, basit yaşam döngüsüne sahip parazitlerin gelişimini engelleyebileceğini ve karmaşık yaşam döngüsüne sahip parazitlerin gelişme olasılığını yaratabileceğini göstermektedir (Okulewicz, 2017). Siebert vd. (2020) nematodların hem küresel değişim etkenleri hem de mevsimsel dinamikler arasındaki karmaşık etkileşimlerden sıklıkla etkilendiğini, ancak arazi kullanım uygulamalarına karşı özellikle hassas olduğunu belirlemiştir. Gelecekteki iklim koşulları ve geleneksel tarımın birleşiminde bulduğumuz yüksek nematod yoğunlukları, daha az çeşitliliğe sahip, yapısal olarak basitleştirilmiş bir toplulukla örtüşmektedir. Gelecekteki çalışmalar, nematod topluluğu bileşimindeki bu değişimlerin ekolojik sonuçlarını araştırmalıdır,

Çünkü bunlar birden fazla ekosistem işlevinde değişikliklere neden olabilir ve nematod topluluklarının çevresel strese dayanma kabiliyetini azaltabilir (Siebert vd., 2020).

Gastrointestinal nematodlar (GIN), dünya genelinde geviş getiren hayvanlarda yaygındır. GIN'in serbest yaşayan larva evreleri, sıcaklık, nem ve yağıa karşı oldukça hassastır. (Tariq, 2015). Bu faktörler, enfeksiyöz larvaların meralarda yumurtadan çıkmasını, gelişmesini ve hayatta kalmasını düzenleyerek, duyarlı konakçılara daha sonra bulaşmasını etkiler. Geviş getiren hayvanlarda GIN enfeksiyonlarının mevsimsel örüntüleri, farklı GIN türlerinin coğrafi dağılımı ve göreceli önemi, bu iklimsel değişkenlerden etkilenir (Morgan ve Van Dijk, 2012). Herhangi bir patojenin epidemiyolojisini anlamak, etkili kontrol önlemlerinin uygulanması için esastır. GIN epidemiyolojisi ve kontrolüne ilişkin geleneksel bilgi, iklimin larva bulunabilirliği üzerindeki etkisini de içeren modern öngörücü epidemiyolojik modellerle geliştirilmelidir (Mangal vd., 2008).

2.3.Diğer konaklarla ilgili hastalıklar

İklim değişikliği, değişen su hızı ve sıcaklığına yönelik tek tehdit değildir. İnsan faaliyetleri de popülasyonların artışını destekleyen önemli faktörlerdir (Mahadevan vd., 2024). Mevcut suyun sulama sistemlerine yönlendirilmesi ve barajların inşa edilmesiyle, insanlar su akımlarının yavaşlamasına neden olarak daha yüksek su sıcaklıklarına ve dolayısıyla parazit popülasyonlarında artışa ve dolayısıyla hastalık bulaşmasına yol açabilir. Ekinokokkoz, yaşam döngüsü eklembacaklı vektör gerektirmeyen *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu bir hastalıktır (Pal vd., 2022). Ancak bu parazitin belirli bir ara konakçısı yoktur; tilki, kedi ve köpek gibi çeşitli organizmaları kullanır. Bu parazit rakun köpeğini kesin konakçı olarak kullanabilmiş ve bu da coğrafi menzilin geniğletmesine olanak tanıyarak ekinokokkozun menzilin de geniğletmiştir (Santa vd., 2021). Konakçı olmasa bile, bazı parazitler uygun bir konakçı bulunana kadar dirençli, ara aşamalarda hayatta kalabilir ve daha

sıcak bir iklim bu aşamaların devam etmesine kesinlikle yardımcı olacaktır (Short vd., 2017). *Fasciola* spp. gelişimi sıcaklık ve nem koşullarına çok bağlıdır. İklim değişikliği bu koşulları değiştirerek hastalığın yayılımını ve şiddetini etkileyebilir (Modabbernia vd., 2024). Daha sıcak ve nemli bölgelerde parazit gelişimi hızlanabilir, bulaşma riski artabilir. Aşırı sıcak veya kuraklık ise bazı bölgelerde hastalığın kaybolmasına yol açabilir. Avrupa’da daha ılıman kış ve nemli sonbahar koşulları bulaşma mevsimini uzatabilir. Bu değişimler hem insan sağlığı hem de hayvancılık için ciddi ekonomik ve sağlık sorunları doğurabilir (Modabbernia vd., 2024).

SONUÇ

İklim değişikliği, paraziter enfeksiyonların küresel dağılımını ve mikrobiyolojik dinamiklerini köklü biçimde dönüştürerek hem mevcut hastalık yükünün artmasına hem de daha önce görülmeyen enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durum, çevresel değişkenler ile parazit ekolojisi arasındaki ilişkilerin çok yönlü ve dinamik bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, iklim-parazit etkileşimlerinin derinlemesine anlaşılması, yalnızca epidemiyolojik eğilimlerin öngörülmesi için değil, aynı zamanda toplum sağlığını koruyacak sürdürülebilir, uyarlanabilir ve disiplinler arası halk sağlığı politikalarının geliştirilmesi için de kritik bir gerekliliktir. Bu bütüncül yaklaşım benimsendiğinde, değişen iklim koşulları karşısında küresel sağlık güvenliği güçlendirilebilir ve gelecekteki bulaşıcı hastalık riskleri daha etkili şekilde yönetilebilir.

KAYNAKÇA

Abbasi, E. (2025). The impact of climate change on travel-related vector-borne diseases: a case study on dengue virus transmission. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 102841.

Agyekum, T. P., Botwe, P. K., Arko-Mensah, J., Issah, I., Acquah, A. A., Hogarh, J. N., ... & Fobil, J. N. (2021). A systematic review

of the effects of temperature on *Anopheles* mosquito development and survival: implications for malaria control in a future warmer climate. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7255.

Atehmengo, N., Idika, I. K., & Shehu, A. (2014). Climate change/global warming and its impacts on parasitology/entomology. *The Open Parasitology Journal*, 5 : 1-11

Blum, A. J., & Hotez, P. J. (2018). Global “worming”: Climate change and its projected general impact on human helminth infections. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(7), e0006370.

Brooker, S., Bethony, J., & Hotez, P. J. (2004). Human hookworm infection in the 21st century. *Advances in parasitology*, 58, 197.

Caminade, C., McIntyre, K.M., Jones, A.E. (2019). Impact of recent and future climate change on vector-borne diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1436, 157. (doi:10.1111/nyas.13950).

Canto, T., Aranda, M. A., & Fereres, A. (2009). Climate change effects on physiology and population processes of hosts and vectors that influence the spread of hemipteran-borne plant viruses. *Global Change Biology*, 15(8), 1884-1894.

González, C., Wang, O., Strutz, S.E., González-Salazar, C., Sánchez-Cordero, V., Sarkar, S. (2010). Climate change and risk of leishmaniasis in North America: predictions from ecological niche models of vector and reservoir species. *PLoS Negl Trop Dis.* 4:e585.

Gsell, A. S., Biere, A., de Boer, W., de Bruijn, I., Eichhorn, G., Frenken, T., ... & Van de Waal, D. B. (2023). Environmental refuges from disease in host–parasite interactions under global change. *Ecology*, 104(4), e4001.

Heidecke, J., Lavarello Schettini, A., & Rocklöv, J. (2023). West Nile virus eco-epidemiology and climate change. *PLoS Climate*, 2(5), e0000129.

Hembram, J. R., S., D., S., P., Baidya, A., & M, K. (2022). Impact of climate change on the free-living larval stages and epidemiological pattern of gastrointestinal nematodes in livestock. *Indian Journal of Animal Health*. <https://doi.org/10.36062/ijah.2022.spl.03022>.

Ma, J., Guo, Y., Gao, J., Tang, H., Xu, K., Liu, Q., & Xu, L. (2022). Climate change drives the transmission and spread of vector-borne diseases: an ecological perspective. *Biology*, 11(11), 1628

Mahadevan, M., Noel, J. K., Umesh, M., Santhosh, A. S., & Suresh, S. (2024). Climate change impact on water resources, food production and agricultural practices. In *The Climate-Health-Sustainability Nexus: Understanding the Interconnected Impact on Populations and the Environment* (pp. 207-229). Cham: Springer Nature Switzerland.

Maicher, C., & Le Bailly, M. (2024). The impact of climate change upon intestinal parasites in central Europe during the 4th millennium BCE. *Quaternary Science Reviews*, 338, 108795.

Mangal, T. D., Paterson, S., & Fenton, A. (2008). Predicting the impact of long-term temperature changes on the epidemiology and control of schistosomiasis: a mechanistic model. *PLoS one*, 3(1), e1438.

Marcogliese, D. J. (2023). Major drivers of biodiversity loss and their impacts on helminth parasite populations and communities. *Journal of Helminthology*, 97, e34.

Mas-Coma, S., Valero, M. A., & Bargues, M. D. (2008). Effects of climate change on animal and zoonotic helminthiasis. *Rev. Sci. Tech.*, 27(2), 443-57

- Maya, C., Torner-Morales, F. J., Lucario, E. S., Hernández, E., & Jiménez, B. (2012). Viability of six species of larval and non-larval helminth eggs for different conditions of temperature, pH and dryness. *Water research*, 46(15), 4770-4782.
- Merino, S., & Møller, A. P. (2010). Host-parasite interactions and climate change. Effects of climate change on birds, 15, 213-226.
- Modabbernia, G., Meshgi, B., & Kinsley, A. C. (2024). Climatic variations and Fasciola: a review of impacts across the parasite life cycle. *Parasitology Research*, 123(8), 300.
- Moore, S., Shrestha, S., Tomlinson, K.W., Vuong, H. (2012). Predicting the effect of climate change on African trypanosomiasis: integrating epidemiology with parasite and vector biology. *J. R. Soc. Interface*. 9:817–830
- Morales-Castilla, I., Pappalardo, P., Farrell, M. J., Aguirre, A. A., Huang, S., Gehman, A. L. M., ... & Davies, T. J. (2021). Forecasting parasite sharing under climate change. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 376(1837), 20200360.
- Morgan, E. R., & Van Dijk, J. (2012). Climate and the epidemiology of gastrointestinal nematode infections of sheep in Europe. *Veterinary Parasitology*, 189(1), 8-14.
- Mweempwa C, Marcotty T, De Pus C, vd. (2015). Impact of habitat fragmentation on tsetse populations and trypanosomosis risk in Eastern Zambia. *Parasit Vectors*, 8:406.
- Ngonghala, C. N., Ryan, S. J., Tesla, B., Demakovsky, L. R., Mordecai, E. A., Murdock, C. C., & Bonds, M. H. (2021). Effects of changes in temperature on Zika dynamics and control. *Journal of the Royal Society Interface*, 18(178), 20210165.
- Ofremu, G. O., Raimi, B. Y., Yusuf, S. O., Dziwornu, B. A., Nnabuife, S. G., Eze, A. M., & Nnajifor, C. A. (2025). Exploring the relationship between climate change, air pollutants and human

health: impacts, adaptation, and mitigation strategies. *Green Energy and Resources*, 3(2), 100074.

Olivero, J. vd. (2017). Recent loss of closed forests is associated with Ebola virus disease outbreaks. *Sci. Rep.* 7, 1–9. (doi:10.1038/s41598-017-14727-9.

Okamura, B., Gruhl, A., & De Baets, K. (2022). Evolutionary transitions of parasites between freshwater and marine environments. *Integrative and Comparative Biology*, 62(2), 345-356.

Okulewicz, A. (2017). The impact of global climate change on the spread of parasitic nematodes. *Annals of parasitology*, 63(1), 15-20.

Overstreet, R. M. (2021). Parasitic diseases of fishes and their relationship with toxicants and other environmental factors. In *Pathobiology of marine and estuarine organisms* (pp. 111-156). CRC press.

Pal, M., Alemu, H. H., Marami, L. M., Garedo, D. R., & Bodena, E. B. (2022). Cystic echinococcosis: A comprehensive review on life cycle, epidemiology, pathogenesis, clinical Spectrum, diagnosis, public health and economic implications, treatment, and control. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research*, 6(2), 131-141.

Petrov, M., Nikolaeva, Z., & Dimitrov, A. (2023). The impact of anthropogenic activity on the global environment. *Science. Business. Society.*, 8(2), 59-64.

Piperaki, E. T., Manguin, S., & Dev, V. (2018). Malaria eradication in the European World: historical perspective and imminent threats. *Towards malaria elimination: a leap forward*, 315-335.

Reuss, S.M., Dunbar, M.D., Mays, M.B., vd. (2012). Autochthonous *Leishmania siamensis* in Horse, Florida, USA. *Emerg Infect Dis.* 18:1545–1547.

Santa, M. A., Musiani, M., Ruckstuhl, K. E., & Massolo, A. (2021). A review on invasions by parasites with complex life cycles: the European strain of *Echinococcus multilocularis* in North America as a model. *Parasitology*, 148(13), 1532-1544

Schwartz, E., Hatz, C., Blum, J. (2006). New world cutaneous leishmaniasis in travelers. *Lancet Infect Dis.* 6:342

Short, E. E., Caminade, C., & Thomas, B. N. (2017). Climate change contribution to the emergence or re-emergence of parasitic diseases. *Infectious Diseases: Research and Treatment*, 10, 1178633617732296.

Siebert, J., Ciobanu, M., Schädler, M. vd. Climate change and land use induce functional shifts in soil nematode communities. *Oecologia*, 192, 281–294 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00442-019-04560-4>

Singh, G., Angwafor, S. A., Njamnshi, A. K., Fraimow, H., & Sander, J. W. (2020). Zoonotic and vector-borne parasites and epilepsy in low-income and middle-income countries. *Nature Reviews Neurology*, 16(6), 333-345.

Slater, H., Michael, E. (2012). Predicting the current and future potential distributions of lymphatic filariasis in Africa using maximum entropy ecological niche modelling. *PLoS ONE*. 7:e32202.

Soloman, S., Plattner G., Knutti, R., Friedlingstein, P. (2009). Irreversible climate change due to carbon dioxide emissions. *PNAS*. 106:1704–1709

Sures, B., Nachev, M., Schwelm, J., Grabner, D., & Selbach, C. (2023). Environmental parasitology: stressor effects on aquatic parasites. *Trends in Parasitology*, 39(6), 461-474.

Tariq, K. A. (2015). A review of the epidemiology and control of gastrointestinal nematode infections of small ruminants. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 85(2), 693-703.

Tiwary P, Kumar D, Mishra M, Singh RP, Rai M, Sundar S. (2013). Seasonal variation in the prevalence of sand flies infected with *Leishmania donovani*. *PLoS ONE*. 8:e61370

Vanalli, C., Mari, L., Casagrandi, R., Gatto, M., & Cattadori, I. M. (2024). Helminth ecological requirements shape the impact of climate change on the hazard of infection. *Ecology Letters*, 27(2), e14386

Wells, K., & Flynn, R. (2022). Managing host-parasite interactions in humans and wildlife in times of global change. *Parasitology Research*, 121(11), 3063-3071.

Yadav, N., & Upadhyay, R. K. (2023). Global effect of climate change on seasonal cycles, vector population and rising challenges of communicable diseases: a review. *Journal of Atmospheric Science Research*, 6(1), 21-59.

7.BÖLÜM
KÜRESEL ISINMA VE İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN
MİKOTİK ENFEKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ
Nuray GÜNDOĞDU⁷

⁷ nurayozturk@me.com, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Mikoloji Bölümü, İzmir, TÜRKİYE. ORCID ID: 0000-0002-4611-915X

GİRİŞ

Başlıca sera gazı emisyonlarıyla tetiklenen antropojenik iklim değişikliği, ekosistemleri yeniden şekillendirmekte ve mantar enfeksiyonları dâhil olmak üzere bilinen tüm insan enfeksiyon hastalıklarının önemli bir kısmını etkileyen çevresel koşullar oluşturmaktadır (Williams vd., 2024; George vd., 2025). Özellikle artan sıcaklıklar, değişen yağış modelleri ve aşırı hava olayları, mantarların büyümesini, dağılımını, sporlanmasını ve virülansını doğrudan etkilemektedir.

Bu etkenler, patojen mantarların coğrafi yayılım alanını genişleterek, insan, hayvan ve bitki topluluklarını yeni, potansiyel olarak daha virülan ya da ilaca dirençli suşlara maruz bırakabilir (Nnadi & Farrer, 2021; Gorris vd., 2019). Eşzamanlı olarak, yaşlanan nüfus, kronik hastalık yükü, immünsüpresif tedavilerin artan kullanımı ve yoksulluk–barınma koşulları gibi insan kaynaklı faktörler de konak duyarlılığını belirgin biçimde artırmaktadır (Bongomin vd., 2017; George vd., 2025).

Klinik sonuçlar ciddidir; invaziv fungal enfeksiyonların yıllık olgu sayısının milyonlarla, mortalitenin ise milyonlara varan sayılarla ifade edildiği; ancak bu yükün özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde büyük ölçüde tanı konmamış ve bildirilmemiş olduğu gösterilmiştir (Denning, 2024; Amir, 2024). İklim değişikliği ile birlikte hem hastalık yükünde hem de mantar enfeksiyonlarının yeni bölgelere yayılımında artış beklenmektedir (Williams vd., 2024; Seidel vd., 2024).

Bu kitap bölümünde, iklim değişikliği ile mantar enfeksiyonları arasındaki ilişki; ekolojik ve evrimsel mekanizmalardan klinik spektruma, tanı–tedavi ve halk sağlığı yanıtına kadar çok boyutlu olarak ele alınacak, virülansı artmış veya antifungal ajanlara duyarlılığı azalmış etkenlerin yanı sıra, ortaya çıkan yeni patojenlerden de bahsedilecektir.

2. İklim Değişikliğinin Fungal Ekoloji ve Evrim Üzerine Etkileri

2.1. Atmosferik ve çevresel sürücü faktörler

İklim değişikliğinin başlıca itici güçleri olan; artan ortalama sıcaklık, yağış rejimindeki değişiklikler, kuraklık–yağış döngüleri, ekstrem hava olayları (fırtına, kasırga, sel, toz fırtınaları) ve arazi kullanımındaki değişimler (ormansızlaşma, tarımsal genişleme, kentleşme); fungal ekosistemleri derinlemesine etkilemektedir (Gorris vd., 2019; Taylor vd., 2022; Williams vd., 2024).

Bu faktörler, mantarların:

- **Coğrafi dağılımını:** Endemik mikoz etkenlerinin (ör. *Coccidioides*, *Histoplasma*) klasik endemik alanlarının ötesine taşınmasına, daha yüksek enlemlere ve rakımlara yayılmasına,
- **Çevresel yükünü:** Toprak, hava, su ve organik materyal üzerindeki spor yoğunluğunun artmasına veya mevsimsel olarak kaymasına,
- **Rezervuar ve vektörlerle ilişkisini:** Kuş, yarası ve diğer hayvan rezervuarlarının göç yollarını ve habitatlarını değiştirerek mantar–konak etkileşimlerini dönüştürmesine neden olmaktadır (Gorris vd., 2019; Fisher vd., 2012; Yan vd., 2024).

Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *Coccidioides* türlerinin etken olduğu coccidioidomikoz (Valley fever) açısından uygun iklim bölgelerinin, farklı iklim senaryolarına göre, 21. yüzyıl sonunda iki katına çıkabileceği ve histoplazmoz için klasik Ohio–Mississippi Vadisi sınırlarının daha kuzeye kaydığı gösterilmiştir (Gorris vd., 2019; Benedict vd., 2021; McKinsey & Pappas, 2020).

Ekolojik niş modelleme çalışmaları, iklim senaryoları (ör. RCP 4.5, RCP 8.5) altında endemik mikoz etkenlerine ait potansiyel uygun alanların coğrafi olarak nasıl değişeceğini öngörmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Gorris vd., 2019; Taylor vd., 2022; Head vd., 2022). Bu çalışmalar, coccidioidomikoz, histoplazmoz, blastomikoz gibi hastalıklar için “endemik bölge” kavramının statik olmadığını, iklim değiştikçe yeniden çizilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

İklim değişikliğinin ekolojik düzeyde yol açtığı önemli sürücüler ve bunların mikotik sonuçları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. İklimsel/Çevresel Sürücüler, Ekolojik Etkiler ve Mikotik Sonuçlara Örnekler

İklimsel / çevresel sürücü	Ekolojik düzeyde etki	Mikotik sonuç örneği
Artan ortalama sıcaklık	Termotolerant suşların seçilimi, niş kayması	Termotolerans kazanmış <i>Candida auris</i> , yeni dimorfik patojenler
Kuraklık–yağış döngüleri	Toprakta spor yükünde dalgalanma, aerosolizasyon artışı	Coccidioidomikoz insidans pikleri
Ekstrem hava olayları (fırtına, toz, sel)	Spor/polen partikülizasyonu ve yayılımı, kontamine yaralar	Thunderstorm astımı, afet sonrası kutanöz mukormikoz
Arazi kullanımı (tarım, inşaat, madencilik)	Toprak bozulması, toz fırtınaları, yeni maruziyet ortamları	Coccidioidomikoz küme vakaları, travma ilişkili küf enfeksiyonları
Tarımsal azol kullanımı	Çevresel azol direnci seleksiyonu	Azol dirençli <i>A. fumigatus</i> ile invaziv aspergilloz
İç ortam nem artışı (iklim + yalıtım etkisi)	Bina içi küf kolonizasyonu	Astım alevlenmeleri, ABPA (alerjik bronkopulmoner aspergilloz), nemli bina sendromu

2.2. Termotolerans, evrimsel adaptasyon ve yeni patojenlerin ortaya çıkışı

Isınan iklim, yalnızca mantarların dağılımını değil, aynı zamanda termotolerans gibi temel fizyolojik özelliklerini de seçici baskı altına almaktadır. Memeli vücut sıcaklığı (yaklaşık 37°C), pek çok çevresel mantar için doğal bir bariyer işlevi görürken; küresel ısınma ile birlikte daha yüksek çevresel sıcaklıklar, bu bariyeri aşabilen termotolerant suşların seçilmesini kolaylaştırabilir (Nnadi & Farrer, 2021; Fisher vd., 2012).

Bu çerçevede en çok tartışılan örneklerden biri, çoklu ilaca dirençli maya türü *Candida auris*'tir. *C. auris*'in, 2000'li yılların sonundan itibaren Asya, Afrika ve Amerika kıtalarında, genetik olarak ayrılmış kladlar halinde ve birbirinden bağımsız odaklarda klinik patojen olarak tanımlanması, çevresel bir kaynaktan yükselen sıcaklık baskısı altında memeli vücut ısısına adapte olmuş bir patojenin, insan enfeksiyon etkeni olarak dünyanın farklı bölgelerinde eş zamanlı şekilde ortaya çıktığı hipotezini gündeme getirmiştir (Casadevall vd., 2019; Casadevall vd., 2021). Genomik çalışmalar, *C. auris*'in yakın akrabalarına göre daha yüksek termal toleransa sahip olduğunu ve farklı kıtalarda ortaya çıkan kladların muhtemelen bağımsız adaptasyon süreçlerini yansıttığını göstermektedir (Garcia-Bustos vd., 2023; Jara vd., 2025).

Benzer şekilde, yeni dimorfik sistemik patojenler (ör. *Emergomyces* türleri) ve emergomikozun yükselişi, çevresel dimorfik mantarların iklim baskısı altında memeli vücut sıcaklığına adaptasyonunun erken örnekleri olarak tartışılmaktadır (Schwartz vd., 2019; Williams vd., 2024).

2.3. Tarım, azol kullanımı ve çevresel direnç

İklim değişikliği, tarımsal üretim desenlerini, bitki hastalıklarının coğrafi dağılımını ve buna bağlı olarak kullanılan pestisit/fungisit miktarlarını da etkilemektedir. Tarımsal azol fungisitlerinin yoğun ve uzun süreli kullanımı, çevresel *Aspergillus fumigatus*

popülasyonlarında çoklu azol direncini selekte ederek, klinikte gözlenen triazol dirençli aspergilloz olgularının epidemiyolojisine doğrudan yansımaktadır (Hyland vd., 2025). Tarımsal ve klinik azollerin benzer kimyasal yapıya ve hedef enzimlere sahip olması, bu “çift kullanım (dual-use)” etkisini daha da güçlendirmektedir.

Çevresel örneklemelerde, azol fungusitinin yoğun kullanıldığı tarım alanlarında azol dirençli *A. fumigatus* suşlarının prevalansının anlamlı derecede daha yüksek olduğu; bu suşlarla gelişen invaziv aspergilloz olgularında mortalitenin arttığı gösterilmiştir (Hyland vd., 2025). Bu bulgular, iklim değişikliği ile ilişkili tarımsal yoğunlaşma ve fungusit baskısının, antifungal direnç epidemiyolojisinin şekillenmesinde kritik bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Bu bölümde özetlenen mekanizmalar, fungal ekolojiyi iklim ekseninde konumlandırmakta; bir sonraki bölümde, aynı iklimsel baskının konak tarafındaki karşılığının –konak duyarlılığı, kırılğan topluluklar ve sosyoekonomik bağlam– nasıl şekillendiği ele alınacaktır.

3. Konak Duyarlılığı, Risk Grupları ve Sosyoekonomik Faktörler

3.1. Yaşlanma, komorbiditeler ve immünsüpresyon

İklim değişikliği, mantarların biyolojisini etkilediği kadar, hangi konakların risk altında olduğunu da dolaylı biçimde belirler. Dünyada yaşam süresi uzadıkça, yaşlı nüfusun ve kronik hastalık yükünün artması; solid organ transplantasyonu, hematopoietik kök hücre nakli, biyolojik ajanlar (anti-TNF, anti-IL antikorları), yüksek doz kortikosteroidler ve kemoterapi rejimlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte immünsüprese konak sayısı dramatik biçimde artmaktadır (Bongomin vd., 2017; Pagano vd., 2025).

Bu hasta gruplarında invaziv aspergilloz, mukormikoz, kandidiyazis ve kriptokokkoz gibi yüksek mortaliteli sistemik mikozlar daha sık görülmekte; iklim değişikliği ile ilişkili afetler,

ısı dalgaları ve hava kirliliği artışı nedeniyle bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı ve sağlık sistemiyle temasları daha da sıklaşmaktadır (George vd., 2025; Seidel vd., 2024).

3.2. Yoksulluk, barınma koşulları ve iç ortam küf maruziyeti

Barınma, havalandırma ve yalıtım koşulları, iklim değişikliğinin solunumsal mantar hastalıklarına yansımada kritik bir ara değişkendir. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyli hanelerde, su hasarlı binalar, yetersiz yalıtım, kötü havalandırma ve kalabalık yaşam alanları; iç ortam nemini ve küf kolonizasyonunu artırmakta; bu da astım, kronik rinit/sinüzit, ABPA ve nemli bina sendromu gibi tabloların riskini yükseltmektedir (Quansah vd., 2012; Valtonen, 2017; Cai vd., 2024; Groot vd., 2024).

İklim değişikliğine bağlı sel baskınları ve taşkınların özellikle düşük gelirli bölgelerde meydana geldiği; bu olayların ardından su hasarlı konutlarda uzun süreli küf maruziyeti olduğu ve bunun solunumsal hastalıklara yakalanma riskini artırdığı gösterilmiştir (Mansouri vd., 2022; Seidel vd., 2024).

3.3. Göç, şehirleşme, afetler ve kırılan topluluklar

İklim değişikliği; kuraklık, deniz seviyesinin yükselmesi, ekonomik baskı ve afetler yoluyla göç hareketlerini de artırmaktadır. Göçmen ve mülteci topluluklar, hem köken bölgelerinde endemik mikozlara maruz kalmakta hem de hedef ülkelerde yoksulluk, kalabalık barınma, sınırlı sağlık hizmetine erişim gibi nedenlerle fungal enfeksiyonlar açısından yüksek risk taşımaktadır (Williams vd., 2024; George vd., 2025).

Deprem, sel, tayfun, kasırga ve tsunami gibi afetler; travma, kontamine su/enkaz teması ve sağlık sistemlerine erişimdeki kesintilerle birlikte afet sonrası dönemde travma ilişkili kutanöz mukormikoz ve diğer küf enfeksiyonlarını tetikleyebilir (Gupta & Thornbush, 2025; Seidel vd., 2024). Bu tablolar, afetlerden orantısız biçimde etkilenen yoksul ve marjinal topluluklarda daha sık görülebilir.

3.4. One Health perspektifi: İnsan–hayvan–bitki kesişimleri

Pek çok fungal enfeksiyon, insan sağlığı ile hayvan ve bitki sağlığı arasındaki kesişim bölgelerinde ortaya çıkar. Örneğin:

- Toprak ve bitkisel materyalde yaşayan dimorfik mantarlar (örn. *Sporothrix*, *Histoplasma*),
- Tarımsal ürünlerde zarar oluşturan bitki patojenleri,
- Evcil ve çiftlik hayvanları ile insanlar arasında dolaşan zoonotik ve antropofilik dermatofitozlar (örn. *Microsporum canis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton indotineae*),

İklimdeki kaymalar ve bunlara eşlik eden çevresel/sosyal dönüşümlerden belirgin biçimde etkilenmektedir (Fisher vd., 2012; Lahlali vd., 2024; Mesquita vd., 2024; Kruithoff vd., 2023; Kundu vd., 2024).

Dermatofitler; deri, saç ve tırnak gibi keratinize dokuları enfekte eden, antropofilik, zoofilik ve jeofilik türleri içeren bir mantar grubudur. Küresel ölçekte en yaygın yüzeysel mikoz etkenleri arasında yer almakta ve toplumun yaklaşık dörtte birini etkilediği tahmin edilmektedir (Gupta vd., 2025; Kruithoff vd., 2024). Bu enfeksiyonlar çoğu zaman yaşamı tehdit etmese de, kronikleşme, yüksek nüks oranları, kozmetik kaygılar ve iş gücü kaybı üzerinden önemli bir halk sağlığı yükü oluşturur. Görülme sıklığı; iklim kuşağı, nem düzeyi, sosyoekonomik koşullar, hijyen alışkanlıkları ve insan–hayvan teması gibi çok sayıda çevresel ve davranışsal faktörle yakından ilişkilidir (Gupta vd., 2025).

Küresel ısınma, sıcak–nemli iklim kuşaklarının genişlemesi, ekstrem hava olayları ve kentlerde “ısı adası” etkisi yoluyla, dermatofitozlar için elverişli mikroortamların ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Deri bariyerinin bozulduğu, terlemenin arttığı, hava almayan giysi ve ayakkabı kullanımının yaygınlaştığı, kalabalık yaşam koşullarına ve sınırlı sağlık hizmeti erişimine sahip bölgelerde özellikle tinea pedis, tinea corporis ve tinea

cruris gibi tabloların daha kolay yayıldığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, geleceğe yönelik iklim projeksiyonları değerlendirilirken yalnızca derin ve fırsatçı mikozların değil, yaygın yüzeysel enfeksiyonların da iklim duyarlı enfeksiyonlar arasında ele alınması önemlidir.

Zoofilik dermatofitler, One Health perspektifinin dermatofitozlar özelindeki en belirgin bileşenlerinden biridir. *Microsporum canis* başta olmak üzere kediler ve köpeklerde görülen dermatofitozlar, özellikle çocuklar arasında sık gözlenen zoonotik ringworm olgularının temel kaynağıdır (Golen vd., 2025; Gupta vd., 2025). Benzer şekilde *Trichophyton verrucosum*, sığır sürülerinde deri lezyonlarına yol açarak çiftlik çalışanları için mesleki bir zoonoz riski oluşturur (Gupta vd., 2025). Hayvancılık pratiklerindeki değişimler, meraların ve barınakların mikroklim özellikleri ile sokak hayvanı popülasyonlarındaki dalgalanmalar, bu zoonotik dermatofitozların dinamiklerini dolaylı biçimde etkileyebilir. Bu nedenle hem veteriner hem insan hekimliğini kapsayan ortak sürveyans sistemleri, dermatofitlerin izlenmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Gupta vd., 2025; CDC, 2024a).

Son yıllarda terbinafin dirençli antropofilik klonların küresel yükselişi ayrı bir kaygı alanı olarak öne çıkmaktadır. *Trichophyton indotineae*, Güney Asya'da sıklıkla yaygın tinea corporis/tinea cruris tablolarına yol açan, çoğu kez terbinafine dirençli bir tür olarak tanımlanmış; daha sonra Avrupa, Kuzey Amerika, Orta Doğu ve diğer bölgelerde de giderek artan sıklıkla bildirilmeye başlanmıştır (Er vd., 2025; Sonogo vd., 2024; Tamer, 2025). Bu enfeksiyonlar, çoğunlukla uygunsuz topikal kortikosteroid–antifungal kombinasyonlarının yaygın ve uzun süreli kullanımı, kalabalık yaşam koşulları ve sıcak–nemli iklim koşulları ile ilişkilidir. Türkiye'den bildirilen terbinafin dirençli *T. indotineae* olguları, bu türün ülkemizde de dolaşıma girdiğini ve bölgesel direnç sürveyansına ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Tamer, 2025). CDC'nin yakın tarihli One Health değerlendirmeleri, antifungal dirençli *T.*

indotineae enfeksiyonlarının hem insanlarda hem de hayvanlarda tespit edildiğini; dolayısıyla bu patojenin gerçek anlamda bir One Health sorunu olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır (CDC, 2024a, 2024b).

Tüm bu veriler, dermatofitozların yalnızca “hafif, yüzeysel ve bireysel” enfeksiyonlar olarak görülmesinin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Dermatofitlerin; iklim değişikliği, küresel seyahat ve göç, hayvan sağlığı, tarımsal ve kentsel ekosistemler, antimikrobiyal direnç ve sosyoekonomik eşitsizlikler ile kesişen karmaşık bir One Health sorunu olduğu giderek daha net anlaşılmaktadır. Bu nedenle, geleceğe dönük iklim–mantar etkileşimleri tartışılırken; derin ve fırsatçı mikozların yanında dermatofitozların da iklim duyarlı enfeksiyonlar arasında stratejik bir konumda olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

4. Klinik Spektrum: İklimle İlişkili Mikotik Sendromlar

İklim değişikliği, mantar enfeksiyonlarının yalnızca dağılımını değil, aynı zamanda klinik spektrumunu da dönüştürmektedir. Artan sıcaklıklar, kuraklık–yağış döngüleri, ekstrem hava olayları, sel ve toz fırtınaları gibi iklimsel sürücüler, hem solunumsal hem kutanöz hem de sistemik mikozların sıklığını, dağılımını ve klinik seyrini etkilemektedir (Williams vd., 2024; George vd., 2025; Seidel vd., 2024).

Bu bölümde, iklimle ilişkili mikotik sendromlar;

- solunum yolu enfeksiyonları,
- alerjik ve kronik solunumsal tablolar,
- afet sonrası yumuşak doku enfeksiyonları,
- kutanöz ve subkutanöz implantasyon mikozları
- ve fırsatçı sistemik enfeksiyonlar

başlıkları altında özetlenmektedir.

4.1. Solunum yolu sendromları: Endemik mikozlar ve aspergilloz

Solunum yolu, hem çevresel sporların giriş kapısı hem de iklim değişikliğinden en erken etkilenen organ sistemlerinden biridir. Endemik dimorfik mikozlar (ör. *coccidioidomikoz*, *histoplazmoz*) ve *aspergilloz* spektrumu, iklim değişikliğinin solunumsal mantar enfeksiyonları üzerindeki etkisini gösteren en iyi örneklerdendir (Gorris vd., 2019; Head vd., 2022; van Rhijn & Bromley, 2021).

4.1.1. *Coccidioidomikoz*

Coccidioides türleri, kurak ve yarı kurak bölgelerin topraklarında yaşayan dimorfik mantarlardır. “Valley fever” olarak da bilinen *coccidioidomikoz*, sporların aerosolize olması ve inhalasyonu sonucu gelişir. Kuraklık ve yağışın birbirini izlediği döngüler, toprağın çatlaması ve sonrasındaki toz fırtınaları, sporların havaya karışmasını kolaylaştırır; bu nedenle hastalık insidansı yağış–kuraklık–rüzgâr dinamikleri ile yakından ilişkilidir (Gorris vd., 2019; Head vd., 2022; Howard vd., 2024).

İklim modelleri, 21. yüzyıl sonuna kadar ABD’de *Coccidioidomikoz* için iklim açısından uygun bölgelerin belirgin biçimde genişleyeceğini; bugünkü endemik alanların kuzey ve doğu yönünde kayabileceğini öngörmektedir (Gorris vd., 2019; Head vd., 2022). Nitekim son yıllarda, daha önce “non-endemik” kabul edilen eyaletlerde bildirilen vaka sayılarında artış gözlenmiş ve bu durum iklim değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (CDC, 2022; Howard vd., 2024).

Klinik olarak *Coccidioidomikoz*; hafif, kendi kendini sınırlayan bir pnömoniden ağır, dissemine tablolar ve menenjitte kadar geniş bir spektrumda seyreder. Risk faktörleri arasında ileri yaş, gebelik, immünsüpresyon ve bazı etnik gruplar yer alır (Howard vd., 2024). İklim değişikliğine bağlı sıcaklık ve kuraklık artışı; hem çevresel spor yükünü hem de maruziyet sıklığını artırarak,

özellikle kırılgan topluluklarda coccidioidomikoz yükünü yükseltebilir.

4.1.2. Histoplazmoz ve diğer dimorfik mikozlar

Histoplasma capsulatum'un klasik endemik alanları uzun yıllar boyunca Ohio ve Mississippi Nehir Vadileri ile sınırlı kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan ekolojik niş modellemeleri ve saha verileri, histoplazmoz için iklim bakımından uygun bölgelerin bu tarihsel sınırların ötesine geçtiğini; daha kuzey enlemlerde ve yeni coğrafyalarda olguların bildirildiğini ortaya koymuştur (Benedict vd., 2021; McKinsey & Pappas, 2020; Taylor vd., 2022).

Küresel ısınma, yağış rejimindeki değişiklikler ve arazi kullanımındaki dönüşümler (ör. ormanların tarım veya yerleşim alanlarına dönüştürülmesi), mantarın çevresel nişini değiştirmekte ve insan maruziyetini artırmaktadır. Kuş ve yarası dışkılarıyla zenginleşmiş topraklarda spor yükü yükselmekte; bu alanlarda inşaat, yıkım, tarımsal faaliyet veya mağara turizmi gibi aktiviteler sırasında spor inhalasyonu ile enfeksiyon gelişebilmektedir (Taylor vd., 2022).

Histoplazmoz, asemptomatik enfeksiyondan dissemine hastalığa kadar değişen bir klinik tabloya sahiptir. İmmünsüpresif tedavilerin yaygınlaşmasıyla, özellikle HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu ve biyolojik ajan kullanan hastalarda dissemine histoplazmoz önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiştir (Pagano vd., 2025). İklim değişikliği bağlamında, hastalığın klasik “endemik bölge” kavramını aşarak yeni coğrafyalarda da görülmeye başlaması; klinisyenlerin farkındalık ve tanı hazırlığını güçlendirmesini gerektirir (McKinsey & Pappas, 2020).

4.1.3. Aspergilloz spektrumu

Aspergillus fumigatus başta olmak üzere *Aspergillus* türleri, yaygın çevresel saprofitlerdir ve iklim değişikliğinin çoklu boyutlarından etkilenmektedir. Bir yandan artan sıcaklıklar ve değişen rüzgâr–nem dinamikleri havadaki spor yükünü ve mevsimsel dağılımı etkilerken, diğer yandan tarımsal azol kullanımındaki artış çevresel azol direncini selekte etmektedir (van Rhijn & Bromley, 2021; Hyland vd., 2025).

Aspergilloz;

- immünsüprese hastalarda akut invaziv pulmoner aspergilloz,
- kronik akciğer hastalığı olanlarda kronik pulmoner aspergilloz,
- alerjik hastalarda alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)

gibi farklı klinik sendromlarla karşımıza çıkar. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz sekeli kaviter lezyonlar ve yapısal akciğer hastalıklarının küresel yükü arttıkça, kronik aspergilloz tablolarının da daha yaygın hale geldiği bildirilmiştir (Denning vd., 2011; George vd., 2025).

İklim değişikliği; hava kirliliği, ısı dalgaları ve ekstrem hava olayları yoluyla KOAH ve diğer kronik akciğer hastalıklarını ağırlaştırabilir; bu da aspergilloz spektrumunun daha geniş bir popülasyonda ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir (George vd., 2025; D'Amato vd., 2020). Aynı zamanda tarımsal azol maruziyeti sonucu gelişen çoklu azol dirençli *A. fumigatus* suşları, invaziv aspergilloz tedavisini zorlaştırmakta ve mortaliteyi artırmaktadır (Hyland ve ark., 2025).

4.2. Alerjik ve kronik solunumsal sendromlar

İklim değışikliği, mantar aeroalerjenlerinin mevsimselliğini, yoğunluğunu ve coğrafı dağılımını değıştirmektedir. Spor mevsimlerinin uzaması, polen ve küf yükünün artması, ekstrem hava olayları ve sel sonrası iç ortam küf kolonizasyonu; astım ve alerjik solunum yolu hastalıklarının görölme sıklığını ve şiddetini etkilemektedir (D’Amato vd., 2020; Sztandera-Tymoczek vd., 2023).

4.2.1. ABPA, SAFS ve “fungal astım”

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), astım veya kistik fibroz zemininde *Aspergillus* antijenlerine karşı gelişen hipersensitivite ile karakterize bir sendromdur. “Severe asthma with fungal sensitization” (SAFS) ve diğer “fungal astım” fenotipleri, mantar duyarlılığının eşlik ettiği ağır astım tablolarını tanımlamak için kullanılan kavramlardır (D’Amato vd., 2020; van Rhijn & Bromley, 2021).

İklim değışikliği ile birlikte, havadaki spor yükü ve maruziyet süresinin artması, iç ve dış ortam hava kalitesindeki bozulma, sıcaklık ve nem dalgalanmaları mantara duyarlı bireylerde astım alevlenmelerini artırabilir. Çalışmalar, yüksek mantar spor konsantrasyonlarının astım atakları, acil başvurular ve hastane yatışları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (D’Amato vd., 2020; Sztandera-Tymoczek vd., 2023).

4.2.2. Thunderstorm astımı

“Thunderstorm astımı”, özellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında görölün, fırtına sırasında polen ve spor partiküllerinin yüksek konsantrasyonlarda havaya karışması sonucu astım ataklarında ani artışla karakterize bir fenomendir. Fırtına öncesi ve sırasında yaşanan hızlı nem ve elektrik yükü değışimleri, hem polen hem mantar sporlarının parçalanmasına ve solunabilir boyuttaki partiküllerin bronşiyal düzeye ulaşmasına neden olur (D’Amato vd., 2020; Sztandera-Tymoczek vd., 2023).

İklim değışikliğıyle birlikte fırtına sıklığının ve şiddetinin artması; bu tür olayların daha sık ve şiddetli astım kümelerine yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, meteorolojik verilerle entegre erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesini ve yüksek riskli hastaların bu dönemlerde bilgilendirilmesini gerektirir.

4.2.3. Nemli bina sendromu ve küf duyarlılığı

Sel, su baskını, yalıtım sorunları ve yetersiz havalandırma, iç ortam nemini ve küf kolonizasyonunu artırarak “nemli bina sendromu” olarak tanımlanan tabloya zemin hazırlar. Nemli ve küf kolonize binalarda yaşayan bireylerde; astım, kronik rinit, sinüzit, öksürük, hışıltılı solunum ve nonspesifik solunumsal yakınmaların daha sık görüldüğü çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (Quansah vd., 2012; Valtonen, 2017; Kang vd., 2023; Groot vd., 2024).

İklim değışikliğine bağı sel olayları ve su hasarı özellikle düşük sosyoekonomik düzeyli mahallelerde daha kalıcı bir sorun haline gelebilir; bu da solunumsal mantar duyarlılığı ve alerjik hastalık yükünü artırabilir. Bu nedenle konut politikaları, kentsel planlama ve iklim uyum stratejilerinde iç ortam hava kalitesi ve küf kontrolü önemli bir başlık olarak ele alınmalıdır.

4.3. Aşırı hava olayları ve afet sonrası yumuşak doku mikozları

Deprem, sel, kasırğa, tayfun ve tsunami gibi afetler; travma, enkaz altında kalma, kontamine su ve toprakla temas, cerrahi girişimler ve yoğun bakım gereksinimi yoluyla invaziv küf enfeksiyonları için uygun bir zemin oluşturur (Seidel vd., 2024; Gupta & Thornbush, 2025). Afet sonrası dönemde bildirilen kutanöz ve subkutanöz mukormikoz olguları, bu ilişkinin çarpıcı örneklerindendir.

Özellikle:

- çok sayıda kişinin ağır travma aldığı,

- sağlık sistemi kapasitesinin zorlandığı,
- steril cerrahi ve yara bakım koşullarının ideal düzeyde sağlanamadığı,
- yoğun kontamine su ve toprakla temasın yaşandığı

durumlarda, travma iliřkili mukormikoz ve diđer kűf enfeksiyonları (ör. *Fusarium*, *Scedosporium*) kűme vaka veya salgınlar řeklinde ortaya çıkabilir (Seidel vd., 2024; Gupta & Thornbush, 2025; Haykal vd., 2025).

İklim değişikliğiyle birlikte ekstrem hava olaylarının sıklığı ve şiddetinin artacağı öngörűldüğünden, afet sonrası mantar enfeksiyonları için hazırlık ve izlem protokollerinin geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

4.4. İkime duyarlı kutanöz ve subkutanöz mikozlar

Kutanöz ve subkutanöz implantasyon mikozları, çoğunlukla tropikal ve subtropikal bölgelerde, travma veya mikrotravma yoluyla deriye inokűlasyon sonrası gelişir. Bu enfeksiyonlar, kronik, deformiteye yol aabilen ve sıklıkla ihmal edilen tropikal hastalıklar (NTD) kapsamına girer (Santos vd., 2021; Smith vd., 2025).

4.4.1. Mietom ve kromoblastomikoz

Mietom ve kromoblastomikoz, genellikle kırsal bölgelerde çıplak ayakla çalıřma, tarım ve düşük sosyoekonomik kořullarla iliřkilidir. Etiyolojik ajanlar, toprakta ve bitkisel materyalde bulunan çeřitli mantar türleridir. Enfeksiyonlar çođu zaman yıllar içinde yavař progresyon gösterir; fistűl, nodűl, verrűkűz plaklar, deformite ve fonksiyon kaybına yol açar (Santos vd., 2021).

İklim değişikliği; kuraklık, yağış ve sıcaklık desenlerini değiştirmek suretiyle bu patojenlerin ekolojik nişini ve insan maruziyetini etkileyebilir. Ayrıca kırsal yoksulluk, tarımsal göç ve sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikler, bu hastalıkların

tanı ve tedavisinde gecikmeye yol açarak deformite ve sakatlık yükünü artırabilir (WHO, 2023; Smith vd., 2025).

4.4.2. Zoonotik sporotrikoz

Sporothrix brasiliensis kaynaklı zoonotik sporotrikoz, özellikle Brezilya’da, kediler aracılığıyla insanlara bulaşan bir kentleşen mikoz örneğidir. Kedilerdeki sporotrikoz salgınları, sokak ve evcil kedi popülasyonlarındaki kontrolsüz artış, yetersiz veteriner hizmetleri ve kentleşme ile ilişkilendirilmiştir (Mesquita vd., 2024).

İklim değişikliği; sıcaklık ve nemdeki artış yoluyla mantarın çevresel yaşam döngüsünü etkileyebilir, kent ortamlarında hayvan barınma ve temas biçimlerini değiştirebilir. Zoonotik sporotrikoz, iklim, kentleşme ve hayvan sağlığı politikalarının kesişim noktasında yer alan bir örnek olarak One Health yaklaşımının önemini vurgular (Fisher vd., 2012; Mesquita vd., 2024).

4.5. İklimle ilişkili fırsatçı ve sistemik mikotik sendromlar

Fırsatçı sistemik mikozlar, iklim değişikliğinin ekolojik, konak ve sağlık sistemi düzeyindeki etkilerinin kesişiminde yer alır. İmmünsüprese hasta sayısındaki artış, yoğun bakım yükü, invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve iklimle ilişkili afetler, bu enfeksiyonların sıklığını ve seyrini etkilemektedir (Bongomin vd., 2017; George vd., 2025; Seidel vd., 2024).

4.5.1. *Candida auris* ve invaziv kandidiyazis

Candida auris, yakın zamanda yapılan kapsamlı filogenomik analizler sonucunda Metschnikowiaceae içinde yeni tanımlanan *Candidozyma* cinsine taşınmış ve türün resmi adı *Candidozyma auris* olarak güncellenmiştir (Liu vd., 2024). Buna paralel olarak UK Health Security Agency (UKHSA), ECDC ve Birleşik Krallık sağlık otoriteleri de kılavuz ve teknik dokümanlarında “*Candidozyma auris* (eski adıyla *Candida auris*)” ifadesini

kullanmaya başlamıştır. Bununla birlikte, klinik mikoloji literatürünün çok büyük kısmı hâlen “*Candida auris*” adlandırmasını kullandığından, bu bölümde pratik ve terminolojik süreklilik açısından *Candida auris* için *C. auris* kısaltması kullanılmaya devam edilecektir.

Bu nomenklatürel revizyonun temelinde, *Candida* cinsinin güçlü biçimde polifiletik olduğunu gösteren detaylı filogenomik analizler yatmaktadır. *Candida auris* – *Candida haemuli* kladının, *Candida* tip türünden (fiilen *Candida tropicalis*) uzak, Metschnikowiaceae içinde konumlandığı; ortalama aminoasit benzerliği (AAI), korunmuş protein yüzdesi (POCP) ve ortolog varlık–yokluk desenleri (PAPO) gibi metrikler kullanılarak ortaya konmuş ve bu klad için *Candidozyma* adıyla yeni bir cins önerilmiştir (Liu ve ark., 2024). Dolayısıyla “*Candida auris*”, taksonomik olarak *Candidozyma auris* (Satoh & Makimura) Q.M. Wang vd., 2024 kombinasyonu altında yeniden adlandırılmış; “*Candida auris*” ise klinik kullanımda yaygın, tarihsel bir sinonim haline gelmiştir.

Taksonomik statüsündeki bu değişiklik, patojenin klinik önemini değiştirmemektedir: *C. auris* (*Candidozyma auris*), çoklu ilaç direnci, çevresel kalıcılık ve sağlık kuruluşlarında büyük salgınlara yol açma kapasitesiyle öne çıkan, küresel ölçekte ortaya çıkan bir maya patojenidir. WHO, ilk “Fungal Priority Pathogens List” dokümanında *C. auris*’i kritik öncelikli patojenler arasında sınıflandırmış; 2020’li yıllar boyunca bildirilen olgu ve salgınlardaki artış, bu sınıflandırmayı desteklemiştir (Kim vd., 2024; Lionakis & Chowdhary, 2024; WHO, 2022).

C. auris enfeksiyonları çoğunlukla yoğun bakım hastaları, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik veya total parenteral beslenme alanlar, invaziv kateter taşıyanlar ve ağır immünsüprese bireylerde fungemi ve diğer invaziv kandidiyazis tabloları şeklinde karşımıza çıkar. Çoklu ilaç direnci; özellikle flukonazol başta olmak üzere triazollere yüksek düzeyde direnç, bazı

bölgelerde amfoterisin B'ye anlamlı direnç oranları ve sınırlı sayıda ekinokandin direnci ile karakterizedir (Kim vd., 2024; Lionakis & Chowdhary, 2024).

C. auris'in ortaya çıkışı ve küresel yayılımına ilişkin hipotezlerden biri, bu türün memeli vücut sıcaklıklarına adaptasyonunun iklim değişikliği kaynaklı ısı baskı altında selekte olmuş olabileceği yönündedir. DeneySEL ve ekolojik veriler, çevresel mantar toplulukları içinde daha yüksek sıcaklıklara tolerans gösteren soyların seçilmesinin, insan vücut ısısında da yaşayabilen yeni patojenlerin ortaya çıkışını kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir (Jackson vd., 2019; Casadevall vd., 2019). Bu bağlamda *C. auris*, "iklim baskısı altında ortaya çıkan veya görünür hale gelen" yeni fungal patojenlere örnek teşkil eden model bir organizma niteliği taşımaktadır.

4.5.2. Emergomikoz ve yeni dimorfik mikozlar

Emergomycetes türleri, son yıllarda özellikle Güney Afrika'da HIV ile ilişkili ağır immünsüpresyon ortamında tanımlanan, yeni dimorfik sistemik mikoz etkenleridir (Schwartz vd., 2019). Bu etkenlerin ortaya çıkışı, çevresel dimorfik patojenlerin iklim baskısı altında yeni ekolojik nişlere ve konaklara adapte olabileceğini düşündürmektedir.

Emergomycetes vakalarının ortaya çıktığı coğrafyalarda iklim değişikliği; sıcaklık, yağış ve toprak nemindeki değişikliklerle bağlantılı olabilir; ancak bu ilişkinin ayrıntıları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu örnek, "daha önce tanımlanmamış" dimorfik mantarların iklim ve çevresel baskılar altında ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından önemlidir (Schwartz vd., 2019; Williams vd., 2024).

4.5.3. Omurgasız ısırıklarıyla ilişkili invaziv kutanöz mikozlar

Son yıllarda omurgasız sokma ve ısırıkları (ör. örümcek, sinek, böcek) sonrasında gelişen invaziv kutanöz küf enfeksiyonlarına ilişkin olgu bildirimleri artmıştır. Bu enfeksiyonlar, sıklıkla nekrotizan lezyonlar, hızlı doku yıkımı ve bazen dissemine hastalık ile seyredebilir. İklim değişikliği, omurgasız vektörlerin dağılımı ve aktivite dönemlerini değiştirerek bu tür maruziyetleri de etkileyebilir. Daha sıcak ve uzun yaz dönemleri, omurgasız popülasyonlarının artmasına ve insanlarla temasın sıklaşmasına neden olabilir. Bu durum, omurgasız ısırıkları üzerinden gelişen invaziv kutanöz mikozları gelecekte daha görünür hale getirebilir (Kontoyiannis & Casadevall, 2025).

4.5.4. İmmünsüprese konakta yaygın visseral mikozlar

Hematolojik malignite, solid organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklar için immün modülatör tedaviler ve ağır kritik hastalık gibi durumlar, invaziv aspergilloz, mukormikoz, kandidiyazis ve kriptokokkoz gibi visseral mikozlar için başlıca risk faktörleridir (Bongomin vd., 2017; Pagano vd., 2025).

İklim değişikliği, bu hasta popülasyonlarını iki yönden etkileyebilir:

1. Isı dalgaları, hava kirliliği ve ekstrem hava olayları, kardiyopulmoner morbiditeyi ve yoğun bakım ihtiyacını artırarak kritik hasta sayısını yükseltebilir (George vd., 2025).
2. Afetler ve sağlık sistemi üzerindeki baskı, immünsüprese hastaların güvenli takip ve tedavisini zorlaştırarak kontrolsüz enfeksiyon riskini artırabilir (Seidel vd., 2024).

Bu nedenlerle, iklim değişikliğinin immünsüprese konakta invaziv mikoz yükü üzerine etkisi, önümüzdeki yıllarda daha fazla klinik ve epidemiyolojik çalışma gerektiren bir alan olarak öne çıkmaktadır.

Bu klinik kümelerin özet görünümü, Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. İklimle İlişkili Başlıca Mikotik Sendrom Kümeleri

Sendrom kümesi	Tipik klinik tablo	Başlıca etkenler	İlgili iklim / çevre faktörleri
Solunumsal endemik mikozlar	Akut/kronik pnömoni, dissemine hastalık	<i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i>	Kuraklık–yağış döngüleri, toz fırtınaları, arazi kullanımı
Alerjik solunumsal tablolar	Astım alevlenmesi, rinit, sinüzit	<i>Aspergillus</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i>	Uzamış spor mevsimi, iç ortam nemi, sel sonrası küf kolonizasyonu
Afet sonrası yumuşak doku mikozları	Nekrotizan yara enfeksiyonu, fasiyit, osteomyelit	<i>Mucorales</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i>	Deprem, sel, kasırga; enkaz ve kontamine su ile travma
Kutanöz / subkutanöz implantasyon mikozları	Verrüköz plaklar, nodül–fistül, deformite	Miketom ve kromoblastomikoz etkenleri	Tropikal iklim, tarım, çıplak ayakla çalışma, deri bariyer bozukluğu
Zoonotik sporotrikoz	Lenfokütanöz nodüler lezyonlar	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Kentleşme, kontrolsüz kedi popülasyonu, sıcak/nemli mikroiklim
Oportunistik sistemik mikozlar	Ateş, sepsis, çoklu organ yetmezliği	<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucorales</i>	İmmünsüpresyon, ısı dalgaları, yoğun bakım yükü, hava kirliliği

5. Tanı, Tedavi ve Halk Sağlığı Yanıtı: İklim Krizine Uyum

İklim değişikliğinin mantar enfeksiyonları üzerindeki etkisi, yalnızca ekolojik ve klinik düzeyde değil; tanısal kapasite, antifungal tedavi seçenekleri, sürveyans sistemleri ve sağlık politikaları üzerinden de değerlendirilmelidir. Bugün için invaziv mantar enfeksiyonlarının milyonlarla ifade edilen yıllık insidansına ve yüz binlerce, hatta milyonlara varan ölüme rağmen; dünya genelinde tanı ve tedavi olanaklarının birçok bölgede son derece sınırlı kaldığı gösterilmiştir (Bongomin vd., 2017; Denning, 2024; Amir, 2024).

İklim değişikliği; mantar patojenlerin coğrafi yayılımını ve virülansını artırırken, aynı anda sağlık sistemleri üzerindeki baskıyı da büyötmektedir. Bu nedenle, iklimle ilişkili mikotik hastalık yükünü azaltmada üç ana eksen öne çıkmaktadır:

1. Erken ve doğru tanı kapasitesinin güçlendirilmesi,
2. Yeni ve etkili antifungal ajanların geliştirilmesi ve mevcut ajanların rasyonel kullanımı,
3. Eşitlikçi, iklim-duyarlı sürveyans ve sağlık politikalarının inşası (Casalini vd., 2024; George vd., 2025; WHO, 2025).

5.1. Küresel yük ve önceliklendirme: Neden mantarlara odaklanmalıyız?

Yakın dönemde yapılan modellemeler, invaziv mantar enfeksiyonlarının yıllık insidansının yaklaşık 6,5 milyon olguya ulaştığını; fungal enfeksiyonlarla ilişkili ölümlerin ise 3,8 milyona kadar çıkabileceğini öngörmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık 2,5 milyonunun doğrudan mantar enfeksiyonuna atfedilebileceği tahmin edilmektedir (Denning, 2024; Amir, 2024). Bu veriler, mantar enfeksiyonlarının küresel mortalitenin yaklaşık %5'ine katkıda bulunabileceğini ve önceki tahminlerin önemli ölçüde düşük olduğunu göstermektedir.

İklim değışikliğinin fungal enfeksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, artan sıcaklık, değışen yağış modelleri ve ekstrem hava olaylarının hem mantarların çevresel yükünü hem de konak maruziyetini değıştirdiğini; dolayısıyla bu yüksek yükün iklim krizi ile daha da ağırlaşmasının muhtemel olduğunu vurgulamaktadır (Williams vd., 2024; George vd., 2025; Seidel vd., 2024).

Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022’de ilk kez “Fungal Priority Pathogens List (FPPL)” yayımlayarak, araştırma–geliştirme ve halk sağlığı yatırımlarında hangi mantar patojenlere öncelik verilmesi gerektiğini tanımlamıştır. Liste; *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida auris* ve *Cryptococcus neoformans* gibi iklim değışikliğinden en fazla etkilenmesi beklenen türleri “kritik öncelik” kategorisine yerleştirmekte; bu patojenler için tanı, tedavi ve sürveyans boşluklarını ayrıntılı biçimde ortaya koymaktadır (WHO, 2022; Casalini vd., 2024).

5.2. Tanısal kapasite ve laboratuvar altyapısı

İnvaziv mantar enfeksiyonlarında gecikmiş veya yanlış tanı, mortaliteyi belirleyen temel faktörlerdendir. Ancak küresel ölçekte bakıldığında, çoğu ülkede ileri mikoloji laboratuvarlarına erişim son derece sınırlıdır (Zhang vd., 2021; Diagnostic Capacity..., 2024; Salmanton-García vd., 2023).

Çok merkezli anketler ve saha çalışmaları, özellikle düşük–orta gelirli ülkelerde:

- Kültür, histopatoloji, antijen testleri ve moleküler tanı dahil olmak üzere temel mantar tanı testlerinin çok az merkezde bulunduğunu,
- Antifungal duyarlılık testlerinin çoğu zaman erişilemez olduğunu,

- Standart işletim prosedürleri, eğitilmiş personel ve biyogüvenlik altyapısının büyük oranda yetersiz olduğunu

göstermektedir (Zhang vd., 2021; Maquera-Afaray, 2025).

İklim değişikliği perspektifinden bakıldığında, bu tanısal sınırlılıklar özellikle:

- Endemik mikozların yeni bölgelere yayılmasıyla karşılaşan, ancak bu etkenlere aşına olmayan klinisyen ve laboratuvarların bulunduğu alanları,
- Afet sonrası dönemde (sel, deprem, kasırga vb.) ortaya çıkan fırsatçı veya travma ilişkili mikozları tanıma kapasitesi kısıtlı olan sağlık sistemlerini,
- Yoksul, kırsal veya sıcak–nemli bölgelerdeki kırılgan toplulukları

etkilemektedir (Williams vd., 2024; Seidel vd., 2024; George vd., 2025).

DSÖ’nün 2025’te yayımladığı ilk küresel “antifungal tanı araçları mevcut durum analizi” raporu, kritik önemdeki mantar patojenleri için hızlı, duyarlı ve maliyet-etkin tanı testlerinde büyük boşluklar olduğunu; özellikle nokta-odaklı testler ve çevresel sürveyans için validasyonu yapılmış yöntemlerin eksikliğini vurgulamaktadır (WHO, 2025; Casalini vd., 2024).

Bu çerçevede, iklimle ilişkili mantar enfeksiyonları için tanısal hazırlıkta öncelik verilmesi gereken başlıklar şunlardır:

- Saha koşullarına uygun, hızlı antijen ve moleküler testlerin geliştirilmesi ve erişiminin artırılması,
- Bölgesel referans mikoloji laboratuvarlarının güçlendirilmesi,

- Rutin sürveyans programlarının parçası olarak mantar tanı testlerinin standardizasyonu,
- Klinik ve laboratuvar personeline yönelik odaklanmış eğitimlerin yaygınlaştırılması (Rodríguez Stewart vd., 2023; Edwards vd., 2021).

5.3. Antifungal tedavi, direnç ve ilaç geliştirme

Mevcut antifungal tedavi seçenekleri, temelde üç ana ilaç sınıfına dayanır: polienler, azoller ve ekinokandinler; son yıllarda bu portföye yeni ajanlar eklenmeye başlanmıştır (Branda vd., 2025; Kriegl vd., 2025). Ancak:

- Yeni antifungal ilaçların sayısı, antibakteriyel ve antiviral ajanlara kıyasla son derece sınırlıdır,
- Geliştirilen yeni ajanların çoğu yalnızca belirli patojenlere karşı etkinlik göstermekte ve maliyetleri yüksektir,
- Azol dirençli *Aspergillus* spp., çoklu ilaç dirençli *Candida* türleri ve *Candida auris* gibi ortaya çıkan patojenler, mevcut sınırlı cephanenin etkinliğini tehdit etmektedir (Nnadi & Farrer, 2021; Bhargava vd., 2025; Pagano vd., 2025).

İklim değişikliğinin antifungal direnç dinamiklerine etkisi, büyük ölçüde çevresel ve tarımsal baskılar üzerinden gerçekleşir:

- Tarımsal azol kullanımının artması ve sahadaki sıcaklık baskısının birleşimi, çevresel *A. fumigatus* popülasyonlarında çoklu direnç kalıplarını selekte etmektedir (Hyland vd., 2025; Motta vd., 2025).
- Yükselen sıcaklıklar ve ekolojik baskılar, memeli vücut ısısına daha iyi adapte olabilen ve aynı zamanda antifungallere daha dayanıklı suşların seçilmesine katkıda bulunabilir (Nnadi & Farrer, 2021; Fisher vd., 2024).

- Afetler ve sağlık sistemlerindeki aksamalar, subterapötik dozda veya kesintili antifungal kullanimini artırarak direnç gelismisi için uygun bir zemin oluşturabilir (Rodríguez Stewart vd., 2023; George vd., 2025).

DSÖ'nün antifungal ilaçlar için yayımladığı pipeline analizi, kritik öncelikli patojenlere karşı etkinliği gösterilmiş yalnızca az sayıda yeni ajan olduğunu; bunların da çoğunun henüz yüksek maliyetli ve sınırlı erişilebilir olduğunu ortaya koymaktadır (WHO, 2025; Kriegl vd., 2025).

Bu nedenle, iklim krizi bağlamında antifungal tedavi stratejisinde üç temel yaklaşım öne çıkmaktadır:

1. **Antifungal stewardship programları:** Özellikle yüksek riskli kliniklerde (hematoloji–onkoloji, transplant, yoğun bakım) akılcı antifungal kullanimini sağlayan, protokol ve geri bildirim temelli programlar (Rodríguez Stewart vd., 2023; Denning, 2025).
2. **Yeni sınıflar ve kombinasyon tedavileri:** Farklı etki mekanizmalarına sahip yeni antifungal sınıfların geliştirilmesi ve yüksek direnç riskli patojenlerde kombinasyon rejimlerinin değerlendirilmesi (Branda vd., 2025; Kriegl vd., 2025).
3. **Erişim ve maliyet eşitsizliklerinin giderilmesi:** Düşük–orta gelirli ölkelerde temel antifungal ilaçlara erişim sorunlarının çözölmesi ve fiyat politikalarının gözden geçirilmesi (Casalini vd., 2024; Denning, 2025).

5.4. Sürveyans, çevresel izlem ve One Health yaklaşımı

İklim değişikliğiyle birlikte mantar enfeksiyonlarının dağılımı, sıklığı ve etken yelpazesi değişirken, klasik pasif vaka bildirimi mantar hastalıklarının gerçek yükünü yansıtmaktan giderek uzaklaşmaktadır (George vd., 2025; Williams vd., 2024).

Yeni nesil sürveyans için önerilen temel bileşenler şunlardır:

- **Ulusal ve bölgesel fungal sürveyans ağları:** Kandidemi, invaziv aspergilloz, kriptokokkoz, mukormikoz ve endemik mikozlar gibi ciddi tabloların standart tanı kriterleriyle bildirildiği, veri toplama ve analizinin merkezileştirildiği ağlar (Denning, 2024; Rodríguez Stewart vd., 2023).
- **Çevresel sürveyans:** Toprak, hava, su ve biyotik rezervuarlardan mantar örnekleme yapılarak; patojen türlerin yayılımı, direnç paternleri ve termal tolerans özelliklerinin genomik yöntemlerle izlenmesi (Edwards vd., 2021; Yan vd., 2024; Williams vd., 2024).
- **One Health temelli erken uyarı sistemleri:** İnsan, hayvan ve bitki sağlığından gelen verilerin birlikte analiz edildiği, özellikle iklimle ilişkili olaylar (ısı dalgası, sel, kuraklık–yağış döngüleri) sonrasında mantar enfeksiyonu kümelerini erken saptayan modeller (Fisher vd., 2024; George vd., 2025).

Örneğin; *Coccidioides* ve *Histoplasma* gibi toprak kökenli dimorfik mantarlar için geliştirilen ekolojik niş modelleri, iklim senaryolarına göre 2100 yılına kadar endemik alanların genişleyebileceğini göstermekte; bu modellerin, sürveyans programlarına entegre edilmesi durumunda yüksek riskli bölgelerin önceden belirlenebileceği belirtilmektedir (Gorris vd., 2019; Taylor vd., 2022; Head vd., 2022).

Bitki ve hayvan sağlığı alanındaki sürveyans sistemleri de insan mikotik enfeksiyonları için erken uyarı sağlayabilir. Tarımsal ürünlerdeki bitki patojenleri ve mikotoksin üreticisi mantarların izlenmesi (Mridu vd., 2024; Lahlali vd., 2024) ve zoonotik mantar enfeksiyonlarına yol açan hayvan patojenlerinin (ör. *S. brasiliensis*) takibi, One Health çerçevesinde bütüncül bir risk değerlendirmesi yapılmasını mümkün kılar (Fisher vd., 2012; Smith vd., 2025; Mesquita vd., 2024).

5.5. Uyum ve hazırlık stratejileri: Eğitim, politika ve araştırma öncelikleri

İklimle ilişkili mantar enfeksiyonlarına karşı etkili bir yanıt, yalnızca laboratuvar altyapısı ve ilaç geliştirme ile sınırlı değildir; eğitim, politikalar ve araştırma gündemi de aynı ölçüde kritik öneme sahiptir.

5.5.1. Tıp ve sağlık bilimleri eğitiminde mantarlara alan açmak

Birçok ülkede tıp fakülteleri ve sağlık bilimleri eğitim programlarında mantar enfeksiyonlarına ayrılan sürenin son derece kısıtlı olduğu; sistematik incelemelerle ortaya konmuştur (Arendrup vd., 2024). DSÖ'nün FPPL belgesi, mantar hastalıklarına yönelik bilgi eksikliğini “uygulamadaki en önemli darboğazlardan biri” olarak tanımlamakta; klinisyen, laboratuvar çalışanı ve halk sağlığı uzmanları için özelleşmiş eğitim programlarının geliştirilmesini önermektedir (WHO, 2022; Casalini vd., 2024).

İklim krizi bağlamında, medikal mikoloji eğitiminin iklim değişikliği, One Health ve çevresel mikrobiyoloji içeriğiyle birlikte entegre şekilde sunulması; sağlık profesyonellerinin yeni ortaya çıkan iklimle ilişkili mikotik sendromları tanıma kapasitesini artıracaktır.

5.5.2. Ulusal politikalar ve antifungal sağlık ekonomisi

Çok az ülkenin, mantar enfeksiyonlarını ve antifungal ilaçları kapsayan bağımsız ulusal stratejileri olduğu gösterilmiştir (Denning, 2025). Politika analizleri;

- Birçok ülkede temel antifungallerin ulusal temel ilaç listelerinde bulunmadığını,
- Tanı ve tedavi maliyetlerinin hastalar için yıkıcı olabildiğini,

- Antifungal kullanımına ilişkin ulusal rehber ve stewardship programlarının eksik olduğunu

ortaya koymaktadır (Denning, 2025; Casalini vd., 2024).

İklim değişikliğiyle birlikte mantar enfeksiyonu yükü artarken, bu politik boşluklar eşitsizliği büyüten bir çarpan haline gelmektedir. Bu nedenle ulusal sağlık otoriteleri için önerilen temel adımlar şunlardır:

- Mantar enfeksiyonlarının, ulusal iklim uyum planları ve halk sağlığı stratejilerinde açıkça yer alması,
- Temel antifungallerin ve tanı testlerinin temininde sürdürülebilir finansman mekanizmalarının oluşturulması,
- İnvaziv mantar enfeksiyonlarının sigorta ve geri ödeme sistemleri kapsamında önceliklendirilmesi,
- Antifungal stewardship programlarının zorunlu hale getirilmesi (Rodríguez Stewart vd., 2023; Denning, 2025; WHO, 2025).

5.5.3. Araştırma gündemi: Genomik, ekoloji ve yeni tanı–tedavi yaklaşımları

İklim değişikliğiyle ilişkili mantar enfeksiyonlarına yanıt verebilmek için araştırma gündeminin de bu yönde evrilmesi gerekmektedir. Öne çıkan başlıklar:

- **Patojen genomikleri ve adaptasyon mekanizmaları:** *Candida auris* ve yakın akrabalarında yapılan filogenomik çalışmalar, çevresel esneklik ve termotoleransla ilişkili genetik desenleri ortaya koymakta; bu desenler iklim baskısı altındaki diğer potansiyel patojenlerin de öngörülmesi için model oluşturabilir (Schikora Tamarit, 2023; Garcia-Bustos vd., 2023; Yacoub, 2024; Williams vd., 2024).

- **Çevresel mikrobiom ve insan patojenleri:** Çevresel mantar topluluklarının ve insan patojenlerinin etkileşimini inceleyen çalışmalar, iklim değişikliği altında çevresel rezervuarların nasıl evrildiğini ve yeni patojenlerin nasıl ortaya çıkabileceğini anlamak açısından kritik önemdedir (Yan vd., 2024; Fisher vd., 2024).
- **Yeni tanı platformları ve dijital süveyans:** Hızlı tanısal testler, metagenomik yöntemler, uzaktan izlem ve yapay zekâ destekli süveyans sistemleri; iklimle ilişkili mantar enfeksiyonu dalgalarını erken saptamak için umut verici alanlar olarak öne çıkmaktadır (George vd., 2025; Williams vd., 2024).

5.6. Türkiye’de Durum: Tanısal Kapasite, C. auris ve İklim Kırılmalığı

İklim krizi, mantar enfeksiyonlarını yalnızca sayısal olarak artırma potansiyeline sahip değildir; aynı zamanda bu enfeksiyonların kimleri, nerede ve hangi koşullarda etkilendiğini de yeniden şekillendirmektedir. Bu nedenle, iklim krizine hazırlıklı bir sağlık sistemi inşa edebilmek için, mantar enfeksiyonlarının politika yapıcılar, klinisyenler, mikrobiyologlar ve epidemiyologlar nezdinde hak ettiğı görünürlüğe ulaşması artık bir zorunluluktur.

Türkiye, Akdeniz ve karasal iklim kuşaklarının kesişiminde yer alan; yaz sıcaklıklarındaki belirgin artış, kış yağışlarındaki azalma, kuraklık ve aşırı hava olayları açısından kırılmalı ülkeler arasında tanımlanmaktadır. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı’nın iklim stratejisi ve uyum eylem planlarında; 21. yüzyıl boyunca yaz sıcaklıklarında birkaç derecelik artış, kış yağışlarında azalma, sıcak hava dalgaları ve sel/taşkın sıklığında artış temel riskler olarak öne çıkmakta; sağlık sektörü iklim değişikliğine hassas öncelikli alanlardan biri olarak belirtilmektedir (Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, 2012, 2024). Bu projeksiyonlar, özellikle aeroallerjen mantar

sporları, çevresel küfler ve su sistemi kaynaklı mantarlar açısından riskin artabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Türkiye’de atmosferik fungal sporların meteorolojik parametrelerle ilişkilendirildiği çalışmalar, sıcaklık ve nemdeki değişimlerin spor yoğunluğu ve dağılımını anlamlı biçimde etkilediğini göstermiştir (Kılıç & Asan, 2020). Yakın tarihli bir çalışma ise İstanbul’da konut su sistemlerinde, özellikle sıcak su hatlarında daha yüksek fungal yük ve tür çeşitliliği saptayarak; artan su sıcaklığı, suyun bekleme süresi ve sistem tasarımının fungal biyofilmler ve spor yükü üzerinde belirleyici olabileceğine işaret etmiştir (Dizge & Göksay Kadaifçiler, 2025).

İnvazif fungal enfeksiyonlar (İFİ) açısından Türkiye’deki mevcut tablo, büyük ölçüde üçüncü basamak hastanelerden bildirilen tek merkezli seriler, uzman görüşüne dayalı kılavuzlar ve bilimsel dernek toplantılarında sunulan veriler üzerinden izlenebilmektedir. Ulusal ve uluslararası derlemelerde; hematolojik malignite, allojenik kök hücre nakli, solid organ nakli ve yoğun bakımda uzun süreli yatış gibi risk gruplarındaki artışla birlikte İFİ insidansının son 20–30 yılda belirgin biçimde yükseldiği, *Candida* türlerinin hâlen en sık etken olmakla birlikte, albicans dışı *Candida* türleri ve invazif küf enfeksiyonlarının (özellikle *Aspergillus* ve nadir küfler) göreceli payının arttığı vurgulanmaktadır (Arıkan Akdağlı & Akan, 2011; Tekin ve ark., 2019). Yoğun bakım ünitelerinden bildirilen serilerde *Candida* türlerinin yanı sıra invazif küf enfeksiyonlarının da artan sıklıkta görüldüğü; amfoterisin B, azoller ve ekinokandinler için gelişen direnç mekanizmalarının klinik sonuçları güçleştirdiği bildirilmektedir (Tekin vd., 2019). Pediatrik hematoloji–onkoloji ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli alan çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda, İFİ’nin hâlen yüksek mortalite ile seyreden önemli bir komplikasyon olduğunu; serilerde invazif kandidiyazis ve invazif aspergillozun baskın tabloları oluşturduğunu göstermektedir (Arıkan Akdağlı & Akan, 2011). Tüm bu veriler, küresel eğilimlerle uyumlu olarak Türkiye’de de İFİ’lerin sıklığında artış ve etken yelpazesinde kayma olduğunu,

ancak gerçek ulusal yükün kapsamlı, mantar odaklı bir süveyans sistemi olmaması nedeniyle hâlâ tam olarak ortaya konamadığını düşündürmektedir.

Tanı kapasitesi açısından bakıldığında, büyük şehirlerdeki üniversite ve eğitim–araştırma hastanelerinin önemli bir kısmında mikoloji laboratuvarlarının; konvansiyonel kültür ve mikroskopinin yanı sıra galaktomannan, (1→3)-β-D-glukan, Aspergillus PCR, MALDI-TOF MS ve tür düzeyinde antifungal duyarlılık testlerini (AFDT) kullanabildiği görülmektedir. Ancak bu testlere erişim, merkezler arasında belirgin heterojenlik göstermektedir. Hem ulusal derlemeler hem de Avrupa Mikoloji Konfederasyonu’nun (ECMM) çok merkezli anketi, moleküler testler, bazı non-kültür temelli biyobelirteçler ve liposomal amfoterisin B gibi ajanlara erişimde ülke gelir düzeyi ve kurumlar arasında belirgin farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur (Arıkan Akdağlı & Akan, 2011; Tekin vd., 2019; Buil vd., 2019). Bu tablo, özellikle yoğun bakım ve immünkompromize hasta yönetiminde, AFDT’nin sistematik kullanımının hâlen sınırlı olduğunu ve referans laboratuvar kapasitesine ile standardize yorum kriterlerine (klinik kırılma noktaları [CBP], ECOFF) olan ihtiyacın arttığını göstermektedir.

Diğer yandan, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji camiasında (EKMUD, KLİMİK, KLİMUD vb.) invazif mantar enfeksiyonları, direnç yönetimi ve terapötik ilaç düzeyi izlemi (therapeutic drug monitoring, TDM) gibi konularda düzenli bilimsel toplantılar, kurslar ve ulusal kılavuz çalışmaları yürütülmekte; bu da tanı ve tedavi kapasitesinin iklim krizi bağlamında güçlendirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır (Tekin vd., 2019).

Candida auris (*Candidozyma auris*) özelinde ise Türkiye, iklim değişikliği, yoğun antifungal kullanımı ve sağlık sistemi baskısı ile ilişkili küresel dinamiklerin yansıdığı ülkelerden biri olarak öne çıkmaktadır. Ülkeden bildirilen ilk *C. auris* kandidemi olgusu, İstanbul’da bir üçüncü basamak hastanede saptanmış;

moleküler doğrulama sonrası aynı ünite de sınırlı bir lokal yayılımın, etkin enfeksiyon kontrol önlemleriyle kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir (Kurt vd., 2021). Bunu, İstanbul’ dan üç olguluk seri ve COVID-19 pozitif hastada gelişen ilk *C. auris* fungemisi gibi ek bildirimler izlemiş; olguların önemli bir kısmında yüksek düzey flukonazol direnci ve değişken amfoterisin Bekinokandin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri rapor edilmiştir (Kömeç vd., 2021; Bölükbaşı vd., 2021). İzmir’ den polimikrobiyal diyabetik ayak enfeksiyonu zemininde gelişen ve amputasyonla sonuçlanan ilk *C. auris* olgusu, türün yalnızca yoğun bakım kandidemisi etkeni olmaktan ziyade, cerrahi saha ve kronik yara enfeksiyonu gibi farklı klinik tablolarla da karşımıza çıkabileceğini göstermiştir (Kulaklı vd., 2023). Kahramanmaraş’ tan bildirilen kandidemi olgusu ise, Anadolu’ da tanımlanan ilk *C. auris* fungemisi olması nedeniyle önemlidir ve patojenin coğrafi dağılımının artık yalnızca batı metropollerinde sınırlı olmadığını göstermektedir (Orak vd., 2025). 2024 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada, Türkiye’ den bildirilen ilk *C. auris* izolatlarını farklı tanı yöntemleri ve antifungal duyarlılık açısından değerlendirmiş; referans moleküler yöntemler ile yüksek kaliteli MALDI-TOF kütüphanelerinin doğru tür tanımlaması için kritik olduğunu ve bazı izolatlarda azol ve ekinokandinlere karşı artmış MİK değerleri bulunduğunu ortaya koymuştur (Genç vd., 2024).

Bu birikimin doğal devamı olarak, 2025 yılında Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) ve ilgili uzmanlık derneklerinin katkısıyla hazırlanan ulusal *C. auris* uzlaşi belgesi yayımlanmış; burada türün yeni taksonomik konumu (*Candidozyma auris*), ulusal olgu birikimi, tanı algoritmaları, tarama stratejileri, izolasyon/koortlama önlemleri, çevresel dekontaminasyon ve antifungal tedavi yaklaşımları kapsamlı biçimde özetlenmiştir (Ağalar vd., 2025). Uzlaşi belgesinde ayrıca, Türkiye’ de *C. auris*’ in henüz geniş çaplı salgınlar oluşturmadığı, ancak yoğun bakım üniteleri ve referans merkezlerde sporadik kümelenmeler

şeklinde görüldüğü; bu nedenle türün iklim değişikliği ile artan küresel yayılım potansiyeli de göz önüne alınarak, ulusal düzeyde bildirim sistemlerinin güçlendirilmesi, referans laboratuvar ağı kurulması ve enfeksiyon kontrol programlarının standart hale getirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Ağalar vd., 2025; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025).

Politika ve uyum başlığında, Türkiye’de iklim değişikliği ve sağlık ilişkisi giderek daha fazla gündeme taşınmaktadır. Sağlık Bakanlığı ve ilgili kurumlar, “İklim Değişikliğinin Sağlık Üzerine Etkilerinin Azaltılması Ulusal Program ve Eylem Planı (2015-2019)” ile başlayan süreçte, iklim duyarlı hastalıkların listelenmesi, sağlık çalışanlarının bu konuda eğitilmesi ve iklim değişikliğine uyumlu sağlık altyapısının güçlendirilmesi yönünde çalışmalar yürütmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015). 2025’te yürürlüğe giren İklim Kanunu, sektörel azaltım ve uyum hedeflerinin hukuki çerçevesini tanımlarken; sağlık sektörünün yeşil dönüşümü ve sağlık tesislerinin iklim risklerine dayanıklılığının artırılması, ilgili politika belgelerinde özel vurgu alan başlıklar olarak öne çıkmaktadır (Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, 2024; Türkiye Büyük Millet Meclisi, 2025). Son yıllarda yaşanan büyük depremler ve diğer afetler sonrasında, afet bölgelerinde enfeksiyon hastalıkları riskine yönelik erken uyarı, su ve gıda güvenliği, barınma koşulları ve vektör kontrolü gibi başlıkların öne çıktığı; bunların arasında küf maruziyeti ve fırsatçı fungal enfeksiyon riskinin de teorik olarak artabileceği vurgulanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015; Ağalar vd., 2025).

Bu çerçevede, Türkiye için iklim krizi ve mikotik enfeksiyonlar bağlamında öne çıkan ulusal öncelikler özetle şöyle sıralanabilir:

- **Ulusal mikoloji referans ağı ve sürveyans:** İnvazif mantar enfeksiyonları ve özellikle WHO’nun öncelikli patojen listesinde yer alan türlere (*Aspergillus fumigatus*, *C. auris*/*Candidozyma auris*, *Mucorales*, *Cryptococcus*

spp. vb.) yönelik standart tanı algoritmalarının, referans testlerin ve ulusal kayıt sisteminin geliştirilmesi (Genç vd., 2024; Ağalar vd., 2025).

- **Tanısal kapasitenin ülke geneline yaygınlaştırılması:** Büyük merkezlerde mevcut olan ileri tanı testlerinin (biyobelirteçler, moleküler testler, MALDI-TOF, standardize AFDT) Anadolu'daki hastanelere de erişimini kolaylaştıracak finansal ve organizasyonel modellerin geliştirilmesi; gerektiğinde tele-mikoloji ve görüntü paylaşımı gibi araçların devreye sokulması (Buil vd., 2019; Tekin vd., 2019).
- **Enfeksiyon kontrolü ve antifungal stewardship:** *C. auris* ve diğer çok ilaca dirençli mantar etkenleri için aktif tarama, temas izolasyonu, çevresel dekontaminasyon ve antifungal kullanımının rasyonelleştirilmesini içeren, iklim değişikliği ve olası yeni patojenlerin ortaya çıkışı göz önüne alınarak güncellenmiş ulusal rehberlerin uygulanması (Kurt vd., 2021; Ağalar vd., 2025; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025).

Bu adımlar, hem iklim değişikliğinin Türkiye'deki mikotik enfeksiyon yükü üzerindeki etkilerini daha iyi izlemeye hem de artan risklere erken ve etkili yanıt verebilmeye zemin hazırlayacaktır.

5.7. Türkiye'de Durum: İklim Politikaları, Çevresel Maruziyet ve *Candida auris* Örneği

Türkiye, iklim değişikliği ile mücadele ve uyum politikalarını son on beş yılda kademeli olarak kurumsallaştırmıştır. “Türkiye'nin İklim Değişikliği Uyum Stratejisi ve Eylem Planı 2011-2023”te sağlık, iklim değişikliğine duyarlı sektörlerden biri olarak tanımlanmış; aşırı sıcaklar, hava kirliliği, su kaynaklı hastalıklar ve vektör kaynaklı enfeksiyonlarla birlikte enfeksiyon hastalıklarının sürveyansının güçlendirilmesi gereğine vurgu yapılmıştır (Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı,

2012). 2024 yılında yayımlanan güncel “İklim Değişikliğine Uyum Stratejisi ve Eylem Planı (2024-2030)” belgesinde ise, sağlık sektörü için uyum kapasitesinin artırılması, iklimle ilişkili sağlık risklerinin izlenmesi ve erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi öncelikli hedefler arasında sayılmaktadır (Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, 2024). Sağlık Bakanlığı’nın iklim değişikliği ve sağlık konusunu ayrı bir politika eksenini olarak ele alan iklim ve sağlık eylem planı ile “İklim Değişikliği ve Sağlık Bilimsel Danışma Kurulu”nun kurulmasına ilişkin açıklamaları, fungal enfeksiyonlar ve alerjik hastalıkların da iklim-duyarlı hastalık listelerinde yer alacağını göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015).

Çevresel mantar maruziyeti açısından, Türkiye’den gelen veriler özellikle büyükşehirlerde iç mekân ve su sistemlerine bağlı riskleri gündeme getirmektedir. İstanbul’da yürütülen çalışmalar, dental ünit su sistemleri ve diğer insan yapımı su şebekelerinde *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida* ve diğer küf mantarlarını içeren zengin bir mikrobiyota bulunduğunu; bu sistemlerin duyarlı bireylerde inhalasyon ve temas yoluyla maruziyet için potansiyel bir kaynak olabileceğini ortaya koymuştur (Dizge & Göksay Kadaifçiler, 2025). Trakya Üniversitesi Doğa Bilimleri Dergisi’nde yayımlanan 2025 tarihli bir analizde ise konutlarda kullanılan sıcak ve soğuk musluk sularında fungal kontaminasyon karşılaştırılmış; sıcak su hatlarında hem koloni sayısı hem de tür çeşitliliği bakımından anlamlı düzeyde daha yüksek fungal yük saptanmıştır (Dizge & Göksay Kadaifçiler, 2025). Bu bulgular, artan sıcaklıklar, bina stokunun yaşlanması ve yalıtım/tesisat özellikleri ile birleştiğinde, iç mekân nemi ve su sistemlerine bağlı küf maruziyetinin özellikle solunum allerjisi ve kronik akciğer hastalıkları açısından Türkiye’de de önem kazandığını düşündürmektedir.

Candida auris, Türkiye bağlamında iklim değişikliğinin doğrudan sayısal etkisi henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte, “yeni ve ısıl toleransı yüksek bir patojenin” sağlık

sistemi üzerindeki baskısını göstermesi açısından çarpıcı bir örnektir. Ülkedeki ilk *C. auris* salgını, İstanbul’da yoğun bakım hastalarında gelişen fungemi olguları ile tanımlanmış; olgular enfeksiyon kontrol önlemleriyle sınırlandırılmış ve 2021 yılında rapor edilmiştir (Kurt ve ark., 2021). Aynı yıl içinde İstanbul’dan bildirilen üç olguluk seri ve COVID-19 pozitif bir hastadaki *C. auris* fungemisi, patojenin ülke içinde farklı hastanelere yayıldığını ve ağır komorbiditeli, yoğun bakım hastalarını etkilediğini göstermiştir (Kömeç vd., 2021; Bölükbaşı vd., 2021). İzmir’de diyabetik ayak enfeksiyonlu bir hastadan izole edilen, amputasyonla sonlanan olgu, *C. auris*’in yalnızca kandidemi değil, kompleks yumuşak doku enfeksiyonlarının da etkeni olabileceğini ortaya koymuştur (Kulaklı vd., 2023). 2025’te Kahramanmaraş’tan bildirilen kandidemi olgusu ise, Anadolu’da ilk *C. auris* fungemisinin tanımlanması açısından özel bir yere sahiptir ve patojenin artık yalnızca batı metropollerleriyle sınırlı olmadığını göstermektedir (Orak vd., 2025).

Artan olgu sayıları ve farklı merkezlerden gelen bildirimler sonrasında, Türkiye’de hem bilimsel dernek düzeyinde hem de kamu otoritesi düzeyinde yanıt mekanizmaları devreye girmiştir. Türk enfeksiyon ve klinik mikrobiyoloji camiasının katılımıyla hazırlanan 2025 tarihli *C. auris* konsensus dokümanı, tanı algoritmalarını, enfeksiyon kontrol önlemlerini ve tedavi yaklaşımlarını ayrıntılandırarak ulusal düzeyde standart bir çerçeve sunmuştur (Ağalar vd., 2025). Bunu takiben T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, “Sağlık hizmetlerinde *Candida auris*” rehberini yayımlamış; ulusal sürveyans, temas önlemleri, tarama stratejileri ve laboratuvar bildirim yükümlülüklerini tanımlamıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025). 2024 sonu itibarıyla bildirilen yüzlerce koloni ve onlarca invaziv olgu, Türkiye’nin de kısa sürede *C. auris* için “yüksek uyanıklık” düzeyine geçmiş ülkeler arasına girdiğini düşündürmektedir (Genç vd., 2024; Orak vd., 2025).

Türkiye, laboratuvar mikolojisi ve antifungal tedavilere erişim açısından Avrupa ortalamasına göre görece iyi konumda olmakla birlikte, ileri tanı testleri ve bazı ajanlara erişimde bölgesel eşitsizlikler yaşamaktadır. ECMM'nin çok merkezli anketinde, Türkiye'nin de dâhil olduğu 45 ülkede 388 kurumun çoğunda kültür ve mikroskopinin yaygın kullanıldığı; ancak moleküler testler, bazı non-kültür bazlı biyobelirteçler ve liposomal amfoterisin B gibi ilaçlara erişimde hem ülke gelir düzeyi hem de kurumlar arasında belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Buil ve ark., 2019). Bu tablo, Türkiye'de iklim değişikliğiyle ilişkili fungal enfeksiyon yükünün yönetiminde, yalnızca patojen ekolojisine değil; aynı zamanda tanı kapasitesi, antifungal stewardship programları ve sağlık politikalarına odaklanan bütüncül bir stratejiye ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Tekin vd., 2019; Ağalar vd., 2025).

6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Antropojenik iklim değişikliği, mantar enfeksiyonları açısından üç düzeyde eşzamanlı bir baskı oluşturmaktadır:

1. **Ekolojik–evrimsel düzeyde**, mantarların coğrafi dağılımını, sporlanma dinamiklerini, termotoleransını ve antifungal direnç paternlerini değiştirmekte; endemik mikoz alanlarının yeniden tanımlanmasına ve yeni patojen türlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (Gorris vd., 2019; Casadevall vd., 2019; Williams vd., 2024).
2. **Konak ve toplum düzeyinde**, yaşlanan nüfus, artan immünsüpresyon, yoksulluk, barınma koşulları, afetler ve iklim göçleri gibi faktörler yoluyla kırılgan toplulukların sayısını artırmakta; bu topluluklar, iklimle ilişkili fungal hastalık yükünü orantısız biçimde taşımaktadır (Bongomin vd., 2017; George vd., 2025; Seidel vd., 2024).

3. **Sağlık sistemi düzeyinde**, zaten sınırlı olan tanısal kapasite ve antifungal ilaç erişimi üzerindeki baskıyı artırmakta; birçok ülkede mantar enfeksiyonları için ulusal stratejilerin ve stewardship programlarının olmayışı, ortaya çıkan tehdidi büyötmektedir (Denning, 2024; Denning, 2025; Casalini vd., 2024).

Önümüzdeki on yıllar için, iklimle ilişkili mikotik enfeksiyonlar açısından en kritik boşluklar şu başlıklarda toplanabilir:

- Düşük ve orta gelirli ölkelerde, özellikle tropikal–subtropikal bölgelerde tanı testlerine ve temel antifungallere erişimin güçlendirilmesi,
- Çevresel rezervuarları ve termotolerans/direnç adaptasyonlarını anlamaya yönelik genomik ve ekolojik araştırmaların desteklenmesi,
- İnsan, hayvan ve bitki sağlığı verilerini bütünleştiren One Health temelli sürveyans sistemlerinin kurulması,
- Tıp faköltesi ve uzmanlık eğitimlerinde medikal mikoloji ve iklim değışikliği içeriklerinin güçlendirilmesi,
- Ulusal iklim uyum planlarında fungal enfeksiyonların açıkça tanımlanması ve finansal/organizasyonel olarak desteklenmesi.

İklim krizi, mantar enfeksiyonlarını yalnızca sayısal olarak artırma potansiyeline sahip değildir; aynı zamanda bu enfeksiyonların kimleri, nerede ve hangi koşullarda etkilediğini de yeniden şekillendirmektedir. Bu nedenle, iklim krizine hazırlıklı bir sağlık sistemi inşa edebilmek için, mantar enfeksiyonlarının politika yapıcılar, klinisyenler, mikrobiyologlar ve epidemiyologlar nezdinde hak ettiğı görünürlüğe ulaşması artık bir zorunluluk haline gelmiştir.

KAYNAKÇA

Alp, Ş., & Akdağlı, S. A. (2021). Candida auris ve antifungal ilaçlara direnç mekanizmaları [Candida auris and mechanisms of resistance to antifungal drugs]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 55(1), 99–112.

Amir, A. (2024, 19 Eylül). Fungal infections: A rising global concern. *International Society for Infectious Diseases (ISID)*. Erişim: 14.11.2025, <https://isid.org/fungal-infections-a-rising-global-concern-by-isid-emerging-leader-afreenish-amir/>

Ağalar, C., Erdem, H., Çağ, Y., Arda, B., Balık, R., Baştuğ, A., Dalyan Cilo, B., Erben, N., Eryilmaz Eren, E., Iskender, G., Kalkanci, A., Karabiçak, N., Koçak Tufan, Z., Parlak, E., Sari, N. D., Sayin, M., Şenbayrak, S., Tekin, R., ... Arıkan Akdağlı, S. (2025). Consensus paper on Candida auris by Türkiye EKMUD, ID-IRI, THSK of Ministry of Health of the Republic of Türkiye, KLİMUD, TMC, TARD, and TYBD. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 55(4), 1039–1062. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.6059>

Arendrup, M. C., et al. (2024). The impact of the Fungal Priority Pathogens List on medical education. *Open Forum Infectious Diseases*, 11(7), ofae372. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae372>

Arıkan Akdağlı, S., & Akan, H. (2011). Diagnosis of invasive fungal diseases in hematologic malignancies: A critical review of evidence and Turkish expert opinion. *Turkish Journal of Hematology*, 28(2), 82–98.

Ayhancı, T., & Altındış, M. (2020). Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: Candida auris. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(1), 123–136.

Benedict, K., Thompson, G. R., Deresinski, S., & Chiller, T. (2021). Revising conventional wisdom about histoplasmosis in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(7), ofab306. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab306>

- Bhargava, A., Sharma, C., & Chowdhary, A. (2025). *Candida auris*: A continuing threat. *Microorganisms*, 13(3), 652. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030652>
- Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W. (2017). Global and multi-national prevalence of fungal diseases—Estimate precision. *Journal of Fungi*, 3(4), 57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
- Borman, A. M., Abdolrasouli, A., & Johnson, E. M. (2025). Name changes for fungi of medical importance, 2022–2024. *Journal of Clinical Microbiology*, 63(11), e02041-24. <https://doi.org/10.1128/jcm.02041-24>
- Bölükbaşı, Y., Erköse Genç, G., Orhun, G., Kuşkucu, M. A., Çağatay, A., Önel, M., & Öngen, B. (2021). Türkiye’de ilk COVID-19 pozitif *Candida auris* fungemi olgusu [First case of COVID-19 positive *Candida auris* fungemia in Turkey]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 55(4), 648–655.
- Branda, F., et al. (2025). Antifungal agents in the 21st century: Advances, challenges, and future directions. *Pathogens*, 17(4), 91. <https://doi.org/10.3390/pathogens17040091>
- Buil, J. B., Hare, R. K., Zwaan, B. J., & ark. (2019). Improving early diagnosis and treatment of invasive fungal disease across Europe: The ECMM survey. *Mycoses*, 62(11), 978–985.
- Cai, J., et al. (2024). Effects of residential damp indicators on asthma, rhinitis and respiratory symptoms: A meta-analysis. *Building and Environment*, 244, 110793. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2024.110793>
- Casadevall, A., Kontoyiannis, D. P., & Robert, V. (2019). On the emergence of *Candida auris*: Climate change, azoles, swamps, and birds. *mBio*, 10(4), e01397-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01397-19>

Casadevall, A., et al. (2021). Environmental *Candida auris* and the global warming emergence hypothesis. *mBio*, 12(2), e00360-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00360-21>

Casalini, G., et al. (2024). The WHO fungal priority pathogens list: A crucial opportunity for public health. *The Lancet Microbe*, 5(5), e310–e322. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00042-9)

CDC. (2022). Surveillance for coccidioidomycosis, histoplasmosis, and blastomycosis—United States, 2019. *MMWR Surveillance Summaries*, 71(7), 1–14.

Centers for Disease Control and Prevention. (2024, May 8). One Health and fungal diseases. U.S. Department of Health and Human Services, CDC. <https://www.cdc.gov/fungal/about/one-health.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2024, August 4). About emerging types of ringworm. U.S. Department of Health and Human Services, CDC. <https://www.cdc.gov/ringworm/aboutemergingringworm/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Infection control guidance: *Candida auris*. U.S. Department of Health and Human Services, CDC. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>

Chambers, S. J., Lambert, N., Plumb, G. W., & Williamson, G. (1995). Evaluation of the antioxidant properties of a methanolic extract from ‘Juice Plus fruit’ and ‘Juice Plus vegetable’ (dietary supplements). *Food Chemistry*, 57(2), 271–274.

Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. (2012). *İklim Değişikliği Ulusal Eylem Planı 2011–2023*. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı. Erişim: 20.11.2025.

Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, İklim Değişikliği Başkanlığı. (2024). *Türkiye'nin iklim değişikliğine uyum stratejisi ve eylem planı (2024–2030)*. T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı. Erişim: 20.11.2025.

D'Amato, G., et al. (2020). The effects of climate change on respiratory allergy and asthma. *Allergy*, 75(9), 2139–2152. <https://doi.org/10.1111/all.14476>

Denning, D. W. (2024). Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(x), xxx–xxx. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)

Denning, D. W. (2025). Antifungal policy and practice across five countries. *Journal of Fungi*, 11(2), 162. <https://doi.org/10.3390/jof11020162>

Denning, D. W., et al. (2011). Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 89(12), 864–872. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.089441>

Diagnostic capacity for fungal infections in tertiary hospitals. (2024). *International Journal of Public Health*, 69, 1607731. <https://doi.org/10.3389/ijph.2024.1607731>

Dizge, A. G., & Göksay Kadaifçiler, D. (2025). Fungal contamination in household hot and cold tap water in Turkey: A pilot study. *Trakya University Journal of Natural Sciences*, 6(1), 108–119.

Edwards, H. M., et al. (2021). The need for environmental surveillance to understand the ecology, epidemiology, and impact of *Cryptococcus* infection in Africa. *Current Clinical Microbiology Reports*, 8(3), 79–89. <https://doi.org/10.1007/s40588-021-00161-0>

Er, Y. X., Leong, K. F., Foong, H. B. B., Abdul Halim, A. A., Kok, J. S., Yap, N. J., Tan, Y. C., Tay, S. T., & Lim, Y. A. L. (2025).

Dermatophytoses caused by *Trichophyton indotineae*: The first case reports in Malaysia and the global epidemiology (2018–2025). *Journal of Fungi*, 11(7), 523. <https://doi.org/10.3390/jof11070523>

European Centre for Disease Prevention and Control. (2016). *Candida auris in healthcare settings – Europe: Rapid risk assessment, 19 December 2016*. ECDC.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2025). *Candida auris in EU/EEA countries: 2024 epidemiological situation and laboratory capacity*. ECDC Technical Report.

Fisher, M. C., Henk, D. A., Briggs, C. J., Brownstein, J. S., Madoff, L. C., McCraw, S. L., & Gurr, S. J. (2012). Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*, 484(7393), 186–194. <https://doi.org/10.1038/nature10947>

Fisher, M. C., et al. (2024). A One Health roadmap towards understanding and mitigating fungal disease threats. *Nature Reviews Microbiology*, 22, 1–18. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00055-2>

Garcia-Bustos, V., et al. (2023). Climate change, animals, and *Candida auris*: Insights into an emerging fungal pathogen. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(9), 1092–1100. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.020>

Gadre, A., Sharma, R., & Abdelmaksoud, A. (2022). The effects of climate change on fungal diseases with cutaneous manifestations: A report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Clinics in Dermatology*, 40(6), 825–834. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2022.08.006>

George, M. E., Gaitor, T. T., Cluck, D. B., et al. (2025). The impact of climate change on the epidemiology of fungal infections. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 12,

20499361251313841. <https://doi.org/10.1177/20499361251313841>

Genç, G. E., Orhun, G., Kömeç, S., & ark. (2024). Evaluation of the first *Candida auris* isolates reported from Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 58(1), 1–15.

Golen, G. S., Şahin, M., Çelebi, A., & ark. (2025). Prevalence of dermatophytosis in cats and dogs in Türkiye. *BMC Veterinary Research*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1186/s12917-025-05015-0>

Gorris, M. E., Treseder, K. K., Zender, C. S., Randerson, J. T., & Hwang, T. (2019). Expansion of coccidioidomycosis endemic regions in the United States in response to climate change. *GeoHealth*, 3(10), 308–327. <https://doi.org/10.1029/2019GH000209>

Groot, J., Keller, A., Sigsgaard, T., Loft, S., & Andersen, A.-M. N. (2024). Residential exposure to mould, dampness and other housing conditions and risk of respiratory tract infections and asthma in Danish adults. *European Journal of Epidemiology*, 39(4), 451–463. <https://doi.org/10.1007/s10654-024-01001-9>

Gupta, A. K., & Thornbush, M. J. (2025). Climate change, natural disasters, and cutaneous fungal infections. *International Journal of Dermatology*, 64(6), 726–738. <https://doi.org/10.1111/ijd.17908>

Gupta, A. K., Wang, T., Susmita, S., Talukder, M., & Bakotic, W. L. (2025). Global dermatophyte infections linked to human and animal health: A scoping review. *Microorganisms*, 13(3), 575. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030575>

Hayes, J. F. (2024). *Candida auris*: Epidemiology update and a review of strategies to prevent spread. *Journal of Clinical Medicine*, 13(22), 6675. <https://doi.org/10.3390/jcm13226675>

Haykal, D., et al. (2025). The impact of climate change on the epidemiology of skin diseases. *JAAD International Reviews*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2025.01.005>

Head, J. R., Snyder, R. E., Christenson, M. L., Brookmeyer, R., & Saechao, K. (2022). Effects of precipitation, heat, and drought on incidence and expansion of coccidioidomycosis in western USA: A longitudinal surveillance study. *The Lancet Planetary Health*, 6(10), e760–e768. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00202-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00202-9)

Howard, M. E., et al. (2024). Valley fever under a changing climate. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 30(5), 350–357. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001012>

Hyland, E. M., Morrissey, C. O., & Verweij, P. E. (2025). From crops to clinic: The impact of dual azole use on *Aspergillus fumigatus* resistance. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1656723. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1656723>

Jara, M., et al. (2025). Genomic dynamics of the emergent *Candida auris*. *Open Forum Infectious Diseases*, 12(10), ofaf441. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf441>

Jones, C. R., Otter, J. A., Kenters, N., et al. (2024). The laboratory investigation, management and infection prevention and control of *Candida auris*. *Journal of Medical Microbiology*, 73(5), 001820. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001820>

Kadaifciler, D. G., Ökten, S., & Sen, B. (2013). Mycological contamination in dental unit waterlines in Istanbul, Turkey. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(3), 977–985. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822013000300047>

Kang, I., McCreery, A., Azimi, P., Gramigna, A., Baca, G., Hayes, W., ... Stephens, B. (2023). Impacts of residential indoor air quality and environmental risk factors on adult asthma-related health outcomes in Chicago, IL. *Journal of Exposure Science &*

Environmental Epidemiology, 33(3), 358–367. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00503-z>

Kılıç, G., & Asan, A. (2020). Airborne fungal spores in relation to meteorological factors and allergic diseases in Elazığ, Turkey. *Aerobiologia*, 36(3), 345–358.

Kim, H. Y., Nguyen, T. A., Kidd, S., Chambers, J., Alastruey-Izquierdo, A., Shin, J. H., ... Alffenaar, J.-W. C. (2024). Candida auris—A systematic review to inform the World Health Organization fungal priority pathogens list. *Medical Mycology*, 62(6), myae042. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae042>

Kontoyiannis, D. P., & Casadevall, A. (2025). Would global warming bring an increase of invertebrate-associated cutaneous invasive fungal infections? *mBio*, 16(3), e03447-24. <https://doi.org/10.1128/mbio.03447-24>

Kömeç, S., Karabıçak, N., Ceylan, A. N., Gülmez, A., & Özalp, O. (2021). Türkiye İstanbul'dan bildirilen üç Candida auris olgusu [Three Candida auris case reports from Istanbul, Turkey]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 55(3), 452–460.

Kriegel, L., et al. (2025). New treatment options for critically important WHO fungal priority pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*, 31(x), xxx–xxx. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.12.010>

Kruithoff, C., Gamal, A., McCormick, T. S., & Ghannoum, M. A. (2024). Dermatophyte infections worldwide: Increase in incidence and associated antifungal resistance. *Life*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.3390/life14010001>

Kulaklı, K., Arslan, N., Gürsan, O., & Özkütük, A. (2023). İzmir'den ilk Candida auris izolasyonu: Amputasyon ile sonuçlanan polimikrobiyal diyabetik ayak enfeksiyonu [First Candida auris isolation from Izmir: A polymicrobial diabetic foot infection resulting in amputation]. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti*

Kurt, A. F., Kuskucu, M. A., Balkan, I. I., & ark. (2021). Candida auris fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 39(2), 228–230. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.03.007>

Lahlali, R., Sadiki, M., Radouane, N., & Barka, E. A. (2024). Effects of climate change on plant pathogens and host–pathogen interactions. *Plant Stress*, 8, 100175. <https://doi.org/10.1016/j.stress.2024.100175>

Lionakis, M. S., & Chowdhary, A. (2024). Candida auris infections. *New England Journal of Medicine*, 391(20), 1924–1935. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2402635>

Liu, F., Zhao, Z., Feng, Y., Yurkov, A. M., Bai, F.-Y., & Wang, Q.-M. (2024). Phylogenomic analysis of the Candida auris–Candida haemulonii clade and related Metschnikowiaceae yeasts, with proposal of new genera and species. *Persoonia*, 52, 22–43. <https://doi.org/10.3767/persoonia.2024.52.02>

Maquera-Afaray, J. (2025). Fungi under fire: Diagnostic capacities and antifungal availability in Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 42(1), 23–34. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2025.421.15000>

McKinsey, D. S., & Pappas, P. G. (2020). Histoplasmosis: Time to redraw the map and up our game. *Clinical Infectious Diseases*, 70(6), 1011–1013. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz327>

Mesquita, V. A., et al. (2024). An emerging public health threat in the Amazon State, Brazil: Zoonotic sporotrichosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(4), e0012328. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012328>

Motta, J. C., et al. (2025). Changing climate, changing *Candida*: Environmental and clinical perspectives. *Journal of Fungi*, 11(9), 609. <https://doi.org/10.3390/jof11090609>

Mridu, M., Singh, P., & Singh, R. (2024). Climate change and plant pathogenic fungi: Emerging threats to global food security. *Plant Pathology Journal*, 40(2), 97–112.

Nnadi, N. E., & Farrer, R. A. (2021). The roles of environmental reservoirs, anthropogenic stress and climate change in the emergence of human fungal pathogens. *PLOS Pathogens*, 17(5), e1009503. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009503>

Orak, F., Gülderen, D., Orak, Y., & Öksüz, H. (2025). Türkiye’de *Candida auris* kandidemisi: Anadolu’da ilk olgu [Candida auris candidemia in Türkiye: First case in Anatolia]. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(1), 91–95. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.1451439>

Pagano, L., et al. (2025). Clinical aspects and recent advances in fungal diseases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 80(Suppl 1), i2–i12. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf001>

Quansah, R., et al. (2012). Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 7(11), e47526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047526>

Rodríguez Stewart, R. M., Gold, J. A. W., Chiller, T., Sexton, D. J., & Lockhart, S. R. (2023). Will invasive fungal infections be The Last of Us? The importance of surveillance, public-health interventions, and antifungal stewardship. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 21(8), 787–790. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2227790>

Salmanton-García, J., et al. (2023). The current state of laboratory mycology and access to antifungal treatment in Europe: A European Confederation of Medical Mycology survey. *The*

Lancet Microbe, 4(3), e173–e183. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00261-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00261-0)

Santos, D. W. C. L., et al. (2021). The global burden of chromoblastomycosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 15(9), e0009611. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009611>

Schikora Tamarit, M. A. (2023). *Comparative genomics of recent adaptation in Candida species* [Doktora tezi]. University of Barcelona.

Schwartz, I. S., et al. (2019). Emergomyces: The global rise of new dimorphic fungal pathogens. *PLOS Pathogens*, 15(9), e1007977. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007977>

Seidel, D., et al. (2024). Impact of climate change and natural disasters on fungal infections. *The Lancet Microbe*, 5(4), e229–e241. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00039-9)

Smith, D. J., et al. (2025). South-East Asia regional neglected tropical disease strategy 2021–2030: Fungal skin NTDs. *The Lancet Regional Health – Southeast Asia*, 16, 100032. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2025.100032>

Sztandera-Tymoczek, M., et al. (2023). Fungal aeroallergens—The impact of climate change. *Journal of Fungi*, 9(5), 544. <https://doi.org/10.3390/jof9050544>

Taylor, M. L., et al. (2022). Considerations about the geographic distribution of *Histoplasma capsulatum*. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(9), e02010-21. <https://doi.org/10.1128/aem.02010-21>

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2015). *İklim değişikliğinin sağlık üzerine etkilerinin azaltılması: Ulusal program ve eylem planı 2015–2019*. T.C. Sağlık Bakanlığı.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2025). *Sağlık hizmetlerinde Candida auris*. T.C. Sağlık Bakanlığı.

UK Health Security Agency. (2025a, 21 Ağustos). *Candidozyma auris: Guidance for acute healthcare settings*. GOV.UK. Erişim: 14.11.2025, <https://www.gov.uk/government/publications/candida-auris-laboratory-investigation-management-and-infection-prevention-and-control>

UK Health Security Agency. (2025b, 20 Ekim). *Candidozyma auris: Information for patients and visitors*. GOV.UK. Erişim: 14.11.2025, <https://www.gov.uk/guidance/candidozyma-auris-information-for-patients-and-visitors>

Valtonen, V. (2017). Clinical diagnosis of the dampness and mold hypersensitivity syndrome: Review of the literature and suggested diagnostic criteria. *Frontiers in Immunology*, 8, 951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00951>

van Rhijn, N., & Bromley, M. (2021). The consequences of our changing environment on life-threatening invasive fungal disease. *Medical Mycology*, 59(4), 425–436. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa060>

Williams, S. L., Toda, M., Chiller, T., Brunkard, J. M., & Litvintseva, A. P. (2024). Effects of climate change on fungal infections. *PLOS Pathogens*, 20(5), e1012219. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012219>

World Health Organization. (2022, 25 Ekim). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*. World Health Organization. Erişim: 14.11.2025, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>

World Health Organization. (2023). *Neglected tropical diseases*. World Health Organization. Erişim: 14.11.2025, <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases>

World Health Organization. (2025, 1 Nisan). *WHO issues its first-ever reports on tests and treatments for fungal infections*. World Health Organization. Erişim: 14.11.2025, <https://www.who.int/news/item/01-04-2025-who-issues-its-first-ever-reports-on-tests-and-treatments-for-fungal-infections>

Yan, Z. Z., et al. (2024). Environmental microbiome, human fungal pathogens, and climate change. *Trends in Microbiology*, 32(x), xxx–xxx. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2024.08.004>

Yacoub, A. (2024). Global warming and the emergence of fungal pathogens. *Current Opinion in Microbiology*, 76, 102349.

Zhang, S. X., et al. (2021). Expert opinion from the Fungal Diagnostics Laboratories Consortium: Gaps and challenges in the diagnosis of fungal infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(9), e01784-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01784-20>

