



Doğa bilimciler bir pireyi gözlemlerler, üzerinde daha küçük pireler vardır diye düşünürler ve bunların onları ısırarak daha küçükleri vardır diye...Ve böyle sonsuza dek gider.

(Jonathan SWIFT 1667-1745)

# Latent Enfeksiyonlar

Dilek TUCER

Edirne Devlet Hastanesi, Gastroentoloji Bölümü, Edirne

## ASIL TEHLİKE: BİLİNMEYEN Mİ, BİLİNİP GÖRÜLMİYEN Mİ, GÖRÜLÜP TEDAVİ EDİLMİYEN Mİ?

13. yy da bir İngiliz Katolik rahip olan Roger Bacon, hastalıklara “görünmez varlıklar”ın neden olduğunu ortaya sürdü. Ancak mikroskop icat edilmediği için ilerleme kaydedilemedi. 17. yy’da varlıklı bir keten tüccarı olan Antonie Philips van Leeuwenhoek, mikroskobu icat edip minik canlıların ve bütün bir evrenin varlığını ortaya koydu. O mikroorganizmaları ilk gören kişi oldu, ayrıntılı mikroorganizma çizimleri sayesinde çoğu mikrobiyolog onu “Mikrobiyoloji’nin Babası” olarak görür. Yirminci yüzyıla girerken hekimler artık tifo ateşi (Typhoid fever), dizanteri, tüberküloz kliniği ve patolojisi konusunda bilgi sahibiydiler.

Mikroorganizmalar milyarlarca yıldır dünyada gelişmeye ve evrimleşmeye devam etmektedirler. Yine milyonlarca yıldan beri farklı grup organizmalarda, enfekte eden patojenlere uygun farklı tipte immün yanıtlar ortaya konmuştur. İmmün sistem potansiyel saldırganlara karşı güçlü savunma mekanizmalarıyla donatılmıştır. Yaşamak için temel olan; çok iyi ayırım yapabilen bir immün sistemin varlığıdır. İmmün sistem bireyin kendi hücreleriyle zararlı yayılım yapabilen mikroorganiz-

maları ayırt edebilmeli ve organizmanın yararına olan flora bakterilerine saldırmamalıdır. İmmün sistemin bu düzeyde ayırımı nasıl gerçekleştirdiği ise halen büyük bir gizemdir.

İmmün sistemin temel görevi; vücuda çeşitli yollarla girebilen ve hastalığa yol açan, kontrolsüz çoğaldıklarında ölümlü sonuçlanan tablolara neden olan virüsler, bakteriler, mantarlar, parazitler gibi enfeksiyon ajanlarına karşı savunma yapmak, hasarı en aza indirmek ve onları uzaklaştırmaktır. Normal bireylerdeki çoğu enfeksiyon kısa süreli ve az kalıcı hasar bırakırlar. Hasara neden olan enfeksiyöz ajanlar “ajan patojen” olarak bilinirler.

İmmün sistemin yanıtları patojene bağlı olarak değişir. Patojenler konağa geçiş ve üreme için çok farklı yollar kullanırlar. Çoğu enfeksiyon ajanı vücuda gastrointestinal ve ürogenital yolun epitelini geçerek girer, diğerleri solunum yolu ve çok az bir kısmı da kan yolunu kullanır. Vücuda girdikten sonra nasıl bir immün yanıt oluşacağını konağın kendi immünitesi ve özellikle de patojenin özelliklerinin yanı sıra yerleşim bölgesi belirler. Çoğu enfeksiyon ajanı hücre içi patojenlerdir

ancak tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) gibi bazı bakteriler hücre dışında veya makrofajlarda bölünebilirler.

İmmün yanıtlar genellikle patojenlerin tamamen eliminasyonu ile sonuçlanır. Eliminasyonu takiben hasarın giderilmesi, lökositlerin dokulardan çekilmesi ve doku fonksiyonunun yeniden iyileştirilmesi bir “akut enflamasyon” sürecidir. Bazı durumlarda ise enfeksiyon etkeni tamamen elemine edilemez. Patojenlerin çoğu kendilerini elemine edecek olan immün yanıtı değiştirecek sistemler geliştirmiştir. Bu durumda immün hücreler enfeksiyon hasarını minimize etmeye çalışır. Devamlı olarak antijenik uyarım ve patojenin toksik etkileri süregelen bir enflamasyonun oluşmasına yol açar ki buna; “kronik enflamasyon” denir.

Kronik enflamasyona katılan sitokinler iki gruba ayrılır; Sitokin aracılı humoral yanıtlarda; interlekin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-7 ve IL-13 rol alır. Sitokin aracılı hücrel yanıtlarda ise; IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IFN, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  rol oynar. Son yıllarda IL-17 üreten ve fonksiyonu Th1 ve Th2 hücresinden farklı olan üçüncü bir efektör Th hücresi (Th17) keşfedildi. Bu hücrenin başlıca fonksiyonu Th1 ve Th2 tarafından tam olarak kontrol altına alınamamış patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Doku enflamasyonunun temel tetikleyicisi olan Th17 hücrelerinin insanlarda ve çoğu deneysel çalışmalarda enflamatuar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rolü olduğu saptanmıştır (1).

Kronik enflamasyon epitelyal dokularda kanser, metaplazi ve anormal yara iyileşmesi gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir. Birçok solid organ malinitesi; doku hasarı veya kronik enflamasyon ile ilişkilidir. Rudolf Virchow tarafından 19. yüzyılda gözlemlenen tümörlerdeki lökositlerin varlığı, iltihaplanma ile kanser arasında olası bir bağlantının ilk işareti sağlamıştır. Bununla birlikte, sadece son on yılda, kronik enflamasyonun tümör gelişiminde kritik bir rolü olduğu konusunda bazı temel moleküler mekanizmaların aydınlatılmasıyla net kanıtlar elde edilmiştir. Kronik enflamasyon hücre tipini bile değiştirebilmektir, yakın zamanda yapılan bir çalışmada kronik enflamasyon sonucunda göz hücrelerinin deri hücrelerine değişimi gözlemiştir (2,3).

Bakteriyal virülans faktörleri ve konağın bağışıklık sistemi arasında uzun süren ilişkide değişik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bağışık yanıtın başlatılarak bakteri üremesinin durdurulması

ve ağır semptomatik hastalığın engellenmesi her zaman için iyi sonuç vermez. Yıllarca sessiz kalan bakteriler immün sistemi zayıflatan durumlarda yeniden ortaya çıkmakta ve ağır hastalık tablolarına yol açmaktadır. Veya sürekli sessiz kalmaya devam eden bakterilerin hücrede ve dokuda yarattığı değişiklikler ile kanser gelişebilmektedir. İnsana patojenin bulaşmasından sonraki süreçte kronik enflamasyona yol açacak bu süreci oluşturan “Latent enfeksiyon” ve “asemptomatik taşıyıcı” kavramları bu nedenle çok önemlidir.

Belirli bir hastalığın klinik olarak tanınabilir semptomlarını göstermeyen fakat ilgili etyolojik ajanı barındıran enfekte konaklara “sağlıklı veya asemptomatik taşıyıcılar” denir ve bu durum kısa (geçici veya geçici taşıyıcı) veya uzun süreli olabilir (kronik taşıyıcı). Kronik taşıyıcı insanlar hastalığı yayma kapasitesinden ötürü halk sağlığı için büyük önem taşır. Bazı enfeksiyöz ajanlar hiçbir belirti vermeden uzun süre konakta sessizce kalabilir ama sonunda hastalığa neden olabilir. Bu durum “latent enfeksiyon” olarak bilinir (4).

Bu yazıda; yaşadığımız 21. yüzyılda halen toplum sağlığını tehdit ederek halk sağlığı sorunu olarak kalmaya devam eden, benzer “latent enfeksiyon” etkenleri ve oluşturdukları hastalıklar tartışılmıştır.



## TİFO

*Salmonella typhi* (*S. typhi*)'nin basil olarak 1880 yılında keşfinden sonra, yine o yıllarda bu basilin kötü hijyenik koşullarda sularla bulaşıp salgınlara yol açtığı bilinmekteydi. Tarihte ilk olarak “sağlıklı taşıyıcı rolü”nü *S. typhi* taşıyıcısı olması nedeniyle Mary Mallon (Typhoid Mary&Tifo Meryemi) oynamıştır. İlk asemptomatik sağlıklı taşıyıcı olarak gündeme gelen Mary Mallon; 5 ölü olmak üzere, en az 122 kişinin kontaminasyonundan sorumlu tutulmuştur. Mary Mallon; İrlanda'da dünyaya gelmiş, Amerika'ya göç ettikten sonra orada zengin bir ailenin yanında aşçılık yapmaya başlamıştır. Waren ailesinin evinde bulunan 11 kişiden altısı tifo hastası oldu. O dönemde, bu bakteri ile enfekte olanların çoğu sosyo-ekonomik durumu kötü olan insanlardı. Waren ailesine bağlı çalışan George

Sober ismindeki bir sağlık mühendisi salgını araştırdı, bunun istiridyelerden kaynaklandığına karar verdi ve araştırmasının sonuçlarını Haziran 1907'de *JAMA*'da yayınladı. Sonunda, tifo vakalarının Mary'nin varlığını takip ettiğini fark etmeye başladı ve Amerika'da *S. typhi*'nin "sağlıklı bir taşıyıcısı" nı tanımlayan ilk yazar oldu. Mary zorlukla yakalanıp karantinaya alındı. Kendisi sadece taşıyıcı olmakla beraber buna asla inanmadı. Karantinadan çıkarıldıktan sonra adını değiştirir ve aşçı olarak çalışmaya devam eder. 25 yeni tifo vakasına neden olur, tekrar yakalanır ve ölene kadar karantinaya alındığı adada yaşar. O yıllarda 3000 New Yorklu *S. typhi* tarafından enfekte olmuştu ve muhtemelen salgının başlıca nedeni Mary idi. *Salmonella typhi* ile her yıl dünya çapında yaklaşık 20 milyon tifo enfeksiyonu görülmekte ve %1-5 enfekte olmuş birey ise kronik olarak patojeni taşımaktadırlar (5).

Tifo (enterik ateş) dünya genelinde morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Yılda 21 milyondan fazla yeni enfeksiyona neden olmakta ve ölümlerin çoğunluğu küçük çocuklarda görülmektedir. Tifoya neden olan *Salmonella*'nın bilinen bir çevresel rezervuarı olmadığından, kronik, asemptomatik taşıyıcı durumunun bakteri popülasyonlarında devam ettirilmesinin önemli bir özelliği olduğu düşünülmektedir. *Salmonella* enfeksiyonları kontamine yiyecek ve su ile oral yoldan bulaşır. Salmonella enfeksiyonunu kolaylaştıran faktörler; azalmış mide asiditesi, GIS motilitesinde azalma, normal intestinal floranın değişmesi (antibiyotik veya purgatif kullanımı, cerrahi), yaş, alta yatan başka bir hastalık olması. Altta yatan hastalıklar grubunda; lenfoproliferatif hastalıklar, HIV enfeksiyonu, makrofaj disfonksiyonuna neden olan durumlar (hemoliz, bartonellosis, malaria, histoplazmosis, schistosomiasis), diabetes mellitus yer almaktadır. Salmonella enfeksiyonlarına yatkınlıkta yaş da önemlidir. Yakın tarihli çalışmalar, safra kesesi epitelyumunun bakteriyel kalıcılık için olası bir niş olabileceğini göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, safra kesesi içindeki uzun süreli bakteri kalıcılığının, safra kesesi kansinomasının dramatik bir şekilde artışına neden olduğuna dikkat çekmektedir. Tedavide çeşitli antibiyotik rejimleri denenmişse de, endemik bölgelerde %85 tedavi oranı ile kolesistektomi tek başına daha efektif görülmektedir (6). Günümüzde tedavide kinolonlar, trimetoprim-sülfa-



metaksazol, sefalosporinler, ampisilin kullanılmaktadır. Antibiyoterapi ile birlikte kolesistektomi de önerilmektedir. Yine hastalığın endemik olduğu bölgelerde gözlenen antibiyotik direncinin varlığı eliminasyonu zorlaştırmaktadır. Endemik bölge yaşayanlarına ve oraya gidecek olan turistlere aşılama uygulaması çok etkin olmasa da kullanılmaya devam edilmektedir.

Taşıyıcıların saptanması zordur. Çünkü bu kişilerin %25'i tifo öyküsünü hatırlanmamaktadır ve mevcut tanılal testler sınırlıdır. Kronik taşıyıcılık, etkenin, gaita ve idrar yolu ile 1 yıldan daha uzun süreli vücuttan dışarı atılmasıdır. Tifolu hastaların %2-3'ünde, non-typhoidal salmonella enfeksiyonlarının da %1'inden daha azında kronik taşıyıcılık gelişir. Taşıyıcıların tanısında gaita kültürü ile beraber serumda "Vi antikor"larının IHA veya ELISA ile saptanması yöntemi de kullanılır. *Salmonella typhi* DNA'sının PCR ile kandan gösterilmesi kültürden daha duyarlı ve daha hızlı bir yöntem olmasına rağmen, pahalı ve endemik bölgelerde pratik bir yöntem olmaması gibi dezavantajları vardır (6).

## ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

İdrar yolu enfeksiyonları insanlara zarar veren en yaygın bakteriyel enfeksiyon hastalıklarındandır. Gelişmiş ülkeler için bile artmış sağlık masraflarına yol açmaktadır. Kadınlarda daha sık gözlenmekle birlikte yaşlılar ve ergenlik öncesi çocuklar, gebeler risk altındadır. Genellikle kadınlarda yaygın olan bu enfeksiyonun, erkeklerde 50 yaş üzerinde sıklığı artmaktadır.

Renal pelvis, üreter ve mesanede bulunan idrar steril kabul edilir. Bu anatomik bölgelerde herhangi sayıda bakteri olması "enfeksiyon" olarak, orta akım idrar kültüründe ise tek çeşit organizmanın 100.000 cfu/ml veya daha fazla üremesi "bakteriüri" göstergesi olarak kabul edilir. Asemptomatik bakteriüri (ABÜ) ise; herhangi bir klinik belirti olmadan bakteriürinin olmasıdır. Uzun süreli bakteriüri >3 haftadan birkaç yıla uzayan bir süreci kapsar. Asemptomatik bakteriürinin en yaygın etkeni gram negatif çomak olan intrasellüler üropatojen olan *Escherichia coli* 'dir. Diğer nedenler arasında *Klebsiella pneumonia* ve *Enterobacter*'ler gelmektedir (7). Asemptomatik bakteriüri prevalansı;

cinsiyet, yaş, tıbbi müdahaleler ve komorbiditeden etkilenmektedir. ABÜ'nin renal yetmezliğe yol açmadığı ve mortalite üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak gebelerde, immün direnci düşük olanlarda, yaşlı ve çocuklarda ileride gelişebilecek pyelonefrit açısından dikkatli olunmalıdır.

Üropatojenlere karşı üreter epitelium oldukça güçlü bir bariyer oluşturur. Kısa vadeli bakteriürinin uzun vadeli ABÜ'ye ilerleyip ilerlemeyeceği hem konakçı hem de mikroorganizmanın özelliklerine bağlıdır (8). Bağışıklıkta rol oynayan "Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4)" eksikliğini gösteren farelerde olduğu gibi konakçının doğuştan taşıdığı genetik eksikliklerde bakteri kolonizasyonunun daha fazla geliştiği gösterilmiştir.

Çoğu patojenin bakteriürik olma potansiyeli düşüktür. Üropatojen *E. coli*; patoadaptif mutasyon ve yatay gen aktarımı ile memeli üreter sisteminde kolonileşme için evrimleşmiş genetik olarak farklı *E. coli* tipidir. Üreter sistem epiteline yapışmasını sağlayan ve konağın savunma sistemini engelleyen Tip 1 pili, FİM-H gibi adezin proteinlerine sahiptir. Bunun gibi mutasyona uğramış *E. coli*'ye ait birçok faktör kolonizasyon için zemin oluşturmaktadır. ABÜ'ye neden olan patojenlerinin yaygın görülüyor olmasının, kronikleşmesinde bir etkenin de ev içi evcil hayvan ve insan arasındaki iletimin olduğunu savunan çalışmalar da vardır (8,9). Yine son zamanlarda *E.coli* ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının immün çapraz reaksiyonlar nedeniyle primer biliyer siroz gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmüştür (10).

Akut enfeksiyon geçiren kadınların %20-30'unda 3-4 ay içinde enfeksiyon nüks etmektedir ve gelişen kronik sistit endişe kaynağı olmaktadır. Asemptomatik bakteriüride antibiyotik tedavisi iyileşmeye katkı sağlamaz, antibiyotik tedavisi alanların %50'sinde 1 yıl sonunda ABÜ halen saptanmaktadır. Bakteriürinin kalıcı eradikasyonunu sağlamak güçtür ve gereksiz ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle ABÜ için tarama önerilmemektedir. Risk altında olanlar dışında rutin tedavi önerilmez. Yapılan çalışmalar uzun dönemde kronik böbrek yetmezliği insidansında artış olmadığını göstermiştir. Sadece immünsüpresif tedavi alanlar, kalp kapak hastalığı, prostetik kalp kapağı ve ortopedik protezi olanlarda üreteral girişim öncesi eradikasyon önerilmektedir (7,9).

Tekrarlayan sistitlerde ampirik olarak trimetoprim-sülfametaksazol kullanılmış olması bu antibiyotiklere direnç gelişmesine

ve daha sonra sıklıkla kullanılan kinolon grubu antibiyotiklere de direnç gelişmesine neden olmuştur (9). Birçok antibiyotiğe dirençli gram negatif bakteri patojenlerinin ortaya çıkışı insan sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Genetik olarak bakteriler arası direnç aktarımı sonucu *E. coli* suşlarında kademeli artan bir direnç söz konusu olmaktadır. En doğrusu kültür antibiyograma göre antibiyotik seçimidir. Kronik enfeksiyonu önlemek için henüz onaylanmış bir aşı olmasa da, bazı ülkelerde oral immünoterapi tedavisi kullanılmaktadır (9).

## HELICOBACTER PYLORI

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gram negatif, spiral yapıdadır. İlk olarak 1982 yılında Barry Marshall ve Robin Warren; mide biyopsi örneklerinden yapılan kültürde bu bakteriyi üretmişler ve gastrite yol açtığını 1983 yılında dünyaya duyurmuşlardır. *Helicobacter pylori*'nin en dikkat çekici özelliği; sahip olduğu üreaz enzimiyle midedeki üreyi amonyağa çevirmesi ve mide gibi asidik bir ortamda yaşamını sürdürebilmesidir. Bu yıllardan öncesinde bilim dünyası mideyi "asit ortamda patojen yaşamaz" düşüncesi ile steril kabul etmekteydi. Marshall ve Warren bu keşiflerinden dolayı 2005 yılında Nobel Ödülü aldılar (11).

Çevresel stres koşullarında ve antibiyotik kullanımında *H. pylori*'nin spiral şekilden kokoid forma da dönüşebildiği gösterilmiştir. Kokoid forma dönse bile virülans faktörlerini korur ve latent enfeksiyon halinde konakta kalmaya devam edebilir (12,13). Çoğunlukla asemptomatik kalmakta ve yalnız %10-15 hastada semptomatik olmaktadır (14).

*Helicobacter pylori* kronik gastrit, mide ülseri, duodenal ülser, gastrik MALToma ve mide kanserinin en önemli nedenidir. Mide kanseri dünyada sıklık açısından 4., kansere bağlı ölümlerde ise 3. sırada yer almaktadır. Mide kanserinin etyolojisinde yer alan en önemli etken olan *H. pylori* meydana getirdiği kronik inflamasyon ile kansere yol açmaktadır (15).

Gelişmiş ülkelerde *H. pylori* prevalansı %25-50, gelişmekte olan ülkelerde ise %70-90 arasındadır. *H. pylori* ile, genellikle gelişmekte olan toplumlarda kötü hijyenik koşullar ve kalabalık yaşam nedeniyle 12 yaşından önce enfekte olunur. Yetişkinlerin enfekte olma riski düşüktür. *H. pylori* pozitif kişiler enfeksiyonun yayılması için majör rezervuardır. *H. pylori* eradikasyonundan sonra reenfeksiyon gelişimi batı toplumlarında nadirdir. Ortalama olarak dünyada %4.5, gelişmekte

olan ülkelerde ise %13 gibi yüksek reenfeksiyon oranları izlenmektedir (1,16,17).

*Helicobacter pylori*'nin insandan insana bulaştığı ve temel bulaş yolunun da fekal-oral olduğu kabul edilmektedir. *H. pylori* ile enfekte olmanın genetik bazı yatkınlıklar nedeniyle olduğu da tespit edilmiştir. Örneğin; HLA-DQA gen polimorfizmi olanlarda, A veya O kan grubu olanlar *H. pylori* ile enfekte olmaya daha yatkındırlar. Etnik, ırksal ve çevresel özellikler de enfeksiyon ediniminde rol oynamaktadır.

*Helicobacter pylori* ile enfekte olan herkeste farklı şiddette kronik aktif gastrit olup olguların çoğu asemptomatiktir. Sinsi ve sessiz ilerleyişin nasıl seyredeceğini önceden öngörmek olası değildir. Bu nedenle takip önemlidir. Bakteri varlığının taranması, intestinal metaplazi ve atrofik gastrit gelişmeden önce yapılmalıdır. Yaygın atrofik gastritte mukozada meydana gelen değişiklikler nedeniyle bakteri kolonizasyonuna uygun olmayıp *H. pylori* negatiftir, bu nedenle de bakteriyeye karşı antikör de tespit etmek mümkün değildir.

*Helicobacter pylori*, genetik açıdan en zengin bakteri türlerinden birisidir. Bu genetik çeşitlilik yüksek mutasyon oranlarının sonucudur ve ırklar, coğrafik bölgeler arasında farklılıklar gösterir (19). Bütün bu genetik çeşitlilik ve sahip olduğu; *H. pylori* Cag A (cytotoxin-associated gene A), Vac A (vacuolization cytotoxin) gibi virülans faktörleri, çeşitli adezinler, membran proteinleri, konakta meydana getirdiği metabolik farklılıklar sonucu, konağın immün yanıtından kaçarak varlığını sürdürmeye devam etmesi onun; kronik enflamasyon süreci ile birlikte mide kanseri için risk oluşturmasının ana temelini oluşturur (1).

*Helicobacter pylori* ile oluşan enfeksiyonun maliniteye yol açan kronik enflamasyonun (gastrit) tetiklenmesinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu son derece yaygın iken, enfekte kişilerin yalnızca küçük bir azınlığında (örneğin %1) mide kanseri gelişir. Bu yaygın patojene değişken yanıt, pro-enflamatuvar sitokinlerin yüksek ekspresyon seviyeleri ile konakçıya ait genetik faktörler tarafından yönetilmektedir. Bir dizi klinik araştırma, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin genlerindeki polimorfizmlerin kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (17,20).

*Helicobacter pylori* tanısında histoloji, sitoloji, kültür, serolojik testler, üreaz testi, üre nefes testi ve gaitada antijen testi

kullanılmaktadır. Eradikasyon başarısını değerlendirmek için antibiyotik tedavisinden en az 4 hafta sonra, tercihan 6 ay sonra üre-nefes testi veya gaitada antijen testleri kullanılmaktadır.

*Helicobacter pylori* prevalansının %20'den yüksek olduğu toplumlarda "test et tedavi et" yaklaşımı uygun olacaktır. *H. pylori* pozitif olgularda mide kanseri gelişme riski 3-20 kat arasında artış göstermektedir. *H. pylori* doğrudan mutajenik etki göstermektedir. Eradikasyonu atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişmeden yapılmalıdır, çünkü intestinal metaplazi gibi preneoplastik değişikliklerin geri dönüşümsüz olduğu kabul edilmektedir (17). İlginç olarak *H. pylori*'nin parietal hücrelere karşı da antikör gelişimini tetiklediği ve bu olayın bakteri eradikasyonundan sonra da devam ettiği, sonuçta da metaplazi gelişimine bu yolla da etkili olduğu gösterilmiştir.

Bugün için *H. pylori* tedavisinde en çok kullanılan antibiyotikler; amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, bizmut tuzları, tetrasiklin ve levofloksasindir. Bu antibiyotikler ortam pH değişikliği yaparak biyoyararlanımı arttırmak ve bakterios-tatik etkileri nedeniyle mutlaka proton pompa inhibitörleri ile kombine edilmektedir. Üçlü, dördü, ardışık, konkomittan tarzı tedavi şekilleri uygulanmaktadır.

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda karşılaşılan en büyük sorun ilaç direncidir. Günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan antibiyotiklere direnç oldukça fazladır. O nedenle riskli bölgelerde bütün enfekte hastaları dirençli kabul etmek daha akılcı bir yaklaşım gibi gözükmektedir. En fazla metronidazol, klaritromisin ve kinolona karşı direnç gözlenmektedir. İlaça karşı gelişen direnç sosyoekonomik düzeyi düşük gelişmekte olan ülkelerde çok daha fazladır. Son yıllarda solunum yolları hastalıkları ve diğer basit enfeksiyonlarda klaritromisin ve kinolonların sık kullanılmaya başlanması antibiyotik direncinin artmasına yol açmıştır (21).

Genotipik farklılıklar terapötik başarıyı belirlemede önemli role sahiptir. Özellikle Sitokrom P450 2C19 genindeki polimorfizmlere bağlı proton pompa inhibitörlerindeki (PPI) eliminasyon farklılıkları tedaviye direnç oluşumunda özellikle önemlidir. Uygun PPI dozu ve uygun doz aralığı elde edilemezse ortam pH değişiklikleri *H. pylori*'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığında azalma meydana getirmekte, bu da eradikasyon başarısını düşürmektedir (22).

*Helicobacter pylori* için aşı geliştirme ve nano-teknolojik yöntemle hazırlanan bateriostatik, bakterisidal etkisinden yararlanılan yağ asit türev derivelere yeni ilaç geliştirme çalışmaları sürmektedir (11).

*Helicobacter pylori*'nin mide ve duodenumda meydana getirdiği hastalıklar dışında bazı hastalıklarla da ilişkisi bilinmektedir. Bunlar arasında idiopatik trombositopenik purpura, nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisi, kardiyovasküler hastalıklar, inme, parkinson, Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar, hepatik ensefalopati, obezite, ürtiker, ve bazı otoimmün hastalıklar (diyabet, pankreatit gibi) sayılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda immün sistem aracılı olarak astım ve enflamatuvar barsak hastalıkları, multiple sklerozis, sistemik lupus eritematozus ve tüberküloz gibi hastalıklarda da koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (23,24).

## SİFİLİZ

Sifiliz (Frengi) sadece insanda patojen olan *Treponema pallidum*'un etken olduğu sistemik bir hastalıktır. Tarihsel ortaya çıkışı tartışma konusu olsa da hastalığın orta Afrika'da ortaya çıktığı ve ticaret yolları ile yolcular tarafından Avrupa'ya taşındığı kabul edilmektedir. Sifiliz hastalığının son 30 yılda tüm dünyada insidansında artış olmuş ve 2000'li yıllarda halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde hemen her zaman yüksek insidansa sahip olmuştur. Gelişmiş ülkelerde sorun daha çok düşük sosyoekonomik çevrelerde, cinsel aktif gençler ve genç yetişkinler arasında belirginleşmektedir. Gelişmiş ülkelerde ayrıca homoseksüel (özellikle HIV pozitif olan) erkeklerde insidansın arttığı belirtilmektedir.

Konjenital vakalara yol açması ve latent seyri, hastalığın süreyansı için diğer önemli gerekçelerdir. Klinik üç evresi olan bu hastalık etkeni latent enfeksiyona yol açmakla birlikte genital ülser, deri lezyonları, menenjit, aortik hastalık ve nörolojik semptomlar gibi birçok klinik belirti çeşitliliğine sahiptir. Başlıca bulaş yolu; cinsel temastır. Ayrıca anneden bebeğe ya da kan transfüzyonu ile de bulaşabilir. Tedavi edilmediği durumlarda ileri evreleri söz konusudur. Enfeksiyöz evredeki kişilerin erken tanısı ve tedavisi ile hastalığın yayılması, konjenital sifiliz ve geç dönem komplikasyonların morbiditesi azaltılabilir (25).

*Treponema pallidum* 0.1-0.5/ 5-20 µm boyutlarında bir spirokettir. Işık mikroskopu ile görülemez, Gram boyası ile

boyanmaz, kültürde üretilemez (26). Sifiliz enfeksiyonunda şüpheli temastan ortalama 3 ay (genellikle 2-6 hafta) sonra temas bölgesinde çoğunlukla tek ve ağrısız bir ülser (Şankr) gelişir. Primer evre olarak adlandırılan bu evrede ülserle çoğunlukla bölgesel lenfadenopati eşlik eder. Ülser 2-5 haftada kendiliğinden iyileşir. Bunu 6 hafta-6 ay arası süren asemptomatik dönem takip eder. Bu dönemde etken lezyondan tüm vücuda yayılır. Ardından yaygın döküntüler, ateş, saç dökülmesi, kondiloma lata, generalize lenfadenopati gibi belirti ve bulguların geliştiği sekonder evre gelir. Sekonder evrenin lezyonları 2-6 haftada kendiliğinden iyileşir. Bunu yıllar ya da hayat boyu sürebilecek asemptomatik latent dönem takip eder. Hastaların %65'i bu evrede kalır. Geç dönem sifiliz ise tedavi edilmemiş hastaların %10-30'unda gelişmekte ve benign sifiliz, kardiyovasküler sifiliz ve en sık olarak da nörosifiliz olarak karşımıza çıkmaktadır. Nörosifilizde menenjit, periferik nöropati, meningovasküler beyin lezyonları ve psikiyatrik hastalıklar gelişmektedir (27,28).

Semptomların geliştiği dönemde antikor yanıtı mevcuttur. Primer evrede şankr oluşumundan 1-4 hafta sonra serum antikorları gelişir. Sekonder evre ve enfeksiyöz kabul edilen erken latent evrede (ilk 1 yıl) tüm serolojik testler reaktiftir. Geç latent dönemde ise nontreponemal testlerin (VDRL: Venereal Disease Research Lab testi ve RPR :Rapid Plasma Reagin) düzeyi düşmeye başlar. Geç dönem sifilizi olan hastaların %30 kadarında nontreponemal testler negatif, treponemal testler pozitifdir [Treponema pallidum Hemagglutination Assay (TPHA) veya Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS)] (27, 29). B hücre chemoattractant kemokin (CXC motif) ligandı 13'ün bir beyin omurilik sıvısı markeri olarak kullanılması da dahil olmak üzere yeni deneysel diagnostik yaklaşımlar şüpheli nörosifiliz vakalarını tanımlamaya yardımcı olabilir. Ayrıca son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde düşük tanı kapasitesine sahip yüksek riskli popülasyonları taramak için immünokromatografik şerit testi önerilmiştir (30).

İlk olarak Julius Wagner-Jauregg 1917 yılında nörosifilizi hastaların ateşli dönemlerde geçici iyilik hallerinin ortaya çıktığını keşfettiğinde, nörosifilizi tedavi etmek için hastaları sıtmalı hastaların kanı ile aşılamış, ateş oluşturmuş ve bunun tedavide yararlı olduğunu bulmuştur. *Treponema pallidum*; ısıya dayanıksız olması ve yükselen vücut ısısı ile baskılanması

nedeniyle ateş tedavisi etkili olmuştur. Sfilizli hastalarda uyguladığı bu “malaryoterapi” Wagner’e Nobel ödülünü kazandırmıştır (31).

Bugün için sfilizin tedavisinde; doksisisiklin, tetrasiklin, seft-riakson ve azitromisin kullanılmış olsa da, penisilin enfeksiyonun tüm aşamalarında tercih edilen ilaç olarak kalmaya devam etmektedir ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından önerilen tedavi şeklidir (30).

Sfiliz ve kanser ilişkisine 1932 yılında Griffith Evans tarafından değinilmiştir (32). Tersiyer sfiliz dönemine ait tipik lezyon yumuşak doku granülomu olan “gom”(gumma)’dur. Antijene verilen abartılı kronik enflamasyon zemininde gelişmekte olup, deri başta olmak üzere karaciğer, kemik, akciğer ve beyinde de görülebilmektedir. Oral kavitede görülen sifilitik lezyonların skuamöz hücreli karsinom gelişimine neden olduğu raporlanmıştır. Bu nedenledir ki oral kavite karsinomlarında sifiliz taraması önerilmiştir (33). Ayrıca erkeklerde Kaposi sarkomu için artmış risk de gösterilmiştir (34).

## TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz bir ilkçağ hastalığıdır. Mısır mumyalarında spinal enfeksiyona ait kanıtlar bulunmuştur. Hipokrat tarafından da tanımlanan bu hastalık Hindistan’da en az M.Ö. 500 yılından bu yana bilinmektedir. Sanayi devriminin gelişiyile 17. ve 18. yüzyıllarda Avrupa’da tüberküloz büyük bir sorun haline gelmiştir (Beyaz Veba!). Uygunsuz hijyenik ve sosyoekonomik koşullar nedeniyle konakçı immünitesindeki direnç azalması nedeniyle yetişkin ölümlerinin dörtte biri tüberküloz nedeniyle meydana gelmiştir. Düzelen sosyal koşullar ve aşılama sayesinde 20. yüzyılın başlarında insidansı azalmışsa da yakın zamanda AIDS gibi immün direnci düşüren hastalıklar, bakterinin virülans faktörlerindeki değişiklik ve çoklu ilaç direnci nedeniyle tekrar artmaya başlamıştır. Bugün için dünyada en sık ölüme neden olan enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2014 verilerine göre dünyada 9 milyon tüberküloz hastası ve 2.000.000’den fazla latent tüberküloz enfeksiyonlu kişi vardır (22,35). Latent enfeksiyonlu hastaların %10’u yaşam boyu aktif hastalık geçirme riskine sahiptirler. Her tüberkülozlu hastanın da 10-20 kişiyi enfekte edebilme potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle vakaların tespit edilmesi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır (22,36). Koriyucu ilaç tedavisi ile aktif hastalık geliştirme riski büyük

oranda azaltılabilmektedir. Ancak herkes taramaya dahil edilemeyeceğinden taramanın sadece yüksek risk gruplarına uygulanması önerilmektedir.

Tüberkülozun etkeni *Mycobacterium tuberculosis*; 1882 yılında Robert Koch tarafından bulunmuştur. Hava yolu ile insandan insana bulaşmaktadır. Enfekte olan olguların %80-90’ı yaşam boyu asemptomatiktir. Etken konakçının akciğerinde immün hücrelerle çevrelenmiş granülomlar içinde uzun süre kalmakta ve fibroze, nekroza, kavite oluşumuna yol açmaktadır (36,37). Konağın etken ile karşılaştığının tek göstergesi pozitif tüberkülin deri testidir (PPD) (38). Deri testinin yanısıra BCG (Bacille Calmette-Guérin) aşısından sonuçları etkilenmeyen İnterferon gama salınım testi de uygulanmakta olan testlerdendir (22,35). Latent tüberküloz tedavisinde kullanılan altın standart bir test henüz yoktur. Her iki test de aktif hastalık ile latent enfeksiyonu ayırt etmek için yeterli değildir.

Latent tüberküloz tespit edilen her hastaya tedavi verilmelidir. Bugün için latent enfeksiyonlu riskli kişilere uygulanan ilaç tedavisi izoniaziddir. Kısa süreli rifampisin ve izoniazid kombinasyonu da uygulanan tedaviler arasındadır (35).

BCG aşısı, bugün mevcut olan tek aşıdır ve 90 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, etkinliği tartışmalıdır. Evrensel BCG aşılama politikası yoktur, bazı ülkelerde bağışıklama programı dahilinde yüksek riskli topluluklara ve risk altında olanlara uygulanmaktadır. Tüberküloz riski taşıyanlara ve hastalığa muhtemelen bağışıklığın olmadığını gösteren tüberkülin testi negatif olanlara uygulanmaktadır (39).

Akciğer kanseri; bütün dünyada en yaygın görülen ve kanserden ölümlerde ilk sırada yer alan kanser türüdür. Tüberküloz da dahil olmak üzere akciğer enfeksiyonları, potansiyel olarak akciğer kanserinin etiyojisine katkıda bulunmaktadır. Tüberküloz konakçı doku hasarına, fibroze, skar oluşumuna ve genetik değişikliklere yol açan önemli ve uzun süren kronik enflamasyon yoluyla akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Toll benzeri reseptör (TLR) 2 yoluyla makrofajları aktive eden hücre dışı matriks bileşeni “versikan” gibi aktif molekül sekresyonu yoluyla enflamasyonu teşvik etmektedir (2). Uzun süreli pulmoner enflamasyon doku hasarına ve genomik değişikliklere neden olabilir. Halen tüberküloz ve akciğer kanseri riski üzerine prospektif veriler sınırlıdır (41).

## TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıkları, Avrupa'da yılda 4 milyondan fazla insanı etkileyen ve 16 milyon gün yataklı tedaviyle 7 milyon Euro'luk masrafla sonuçlanan büyük bir yük oluşturmaya devam etmektedir (42). Kronik hastalık etkenlerinin dünya çapındaki yaygın prevalansı, koruyucu önlem ve stratejilerin geliştirilmesi ve sürdürülmesi gereğini vurgulamaktadır.

Bir mikroorganizmanın konakta hayatta kalabilmesi için birçok gen gereklidir. Bunlar arasında; hücre yaşama için gerekli olan hücre içi proteinleri kodlayan genler, farklı ortamlarda hücre metabolizmasının devamını sağlayan genler, düzenleyici proteinler ve etkenin hedef konakçı dokuya yapışmasını, istilasını, konakçı ile etkileşimini sürdürebileceği ve orada uzun süre kalabilmesini sağlayan genlerdir. Örneğin; *T. pallidum* dış zar proteinlerinin azlığı nedeniyle "gizli patojen" olarak ün kazanmıştır. Kronik bir enfeksiyon etkeni olan, insanlara bit ve kene yoluyla bulaşan *Borrelia burgdorferi* (Lyme hastalığı etkeni) ile *T. pallidum*'un morfolojik benzerliklerinin yanısıra hastalık bulgularının da benzer olması nedeniyle bu benzerlik araştırılmış ve *Borrelia burgdorferi* de genetik inaktivasyon denemeleri başarılı olmasına rağmen aynı başarı *T. pallidum*'da sağlanamamıştır (43). Bu özelliğin konağın bağışık yanıtından etkilenmemesinde yardımcı bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle *T. pallidum*'a özgü olan Tpr gen ailesinin, *H. pylori* genetik yapısıyla da arasında bazı benzer özellikler bulunmaktadır (44).

Hücrelerin değişmesine neden olan genetik varyasyonun, enfeksiyona duyarlılıktaki farklılıkların ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir. Typhoid Mary'de olduğu gibi toplumda neden bazı insanların hastalık etkeni taşımasına rağmen hastalanmadığı, bazılarının ise aynı basil nedeniyle neden öldüğü günümüzde de hala tartışma konusudur.

İnsandan insana genom farklılıkları (pleomorfizm) immün cevabın ve ilaç etkinliğinin kişiden kişiye değişmesinin, hastalıklara karşı yatkınlıkların gerçek nedeni olarak gösterilmektedir (45). Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR) gibi hücre içi reseptörler, patojenlerin makrofajlarda kalma kabiliyetini arttırmaktadır, *S. typhi*'de olduğu gibi. Yine VAC14 geninde tek bir mutasyon olduğunda, insan hücre membranındaki kolesterol miktarının artışı ile *S. typhi*'nin hücreye bağlanmasına ve hücrenin içine girmesine olanak sağladığı bulunmuştur (46).

Bakteriler salgıladıkları sitokin, kemokin, transkripsiyon faktörleri ile mekanizmaların karmaşıklaşmasına neden olurlar. Bazı enzim yollarını kullanarak hücre içi sinyal iletiminde yaptıkları değişiklikler ile hücre içinde canlı kalabilmeyi başarmaktadırlar. Örneğin; Tüberküloz basiliinin sfingozin kinazı inhibe ederek makrofajdaki Ca birikimini arttırması hücre içi sinyal iletimini durdurur (47,48).

İnsanı konak olarak kullanan patojenik ajanlar çeşitlidir ve coğrafik, zamansal değişkenlik göstermektedirler. Latent enfeksiyonlar sırasında bakterinin konaktaki yerleşim yeri her zaman belirlenememektedir (47). *H. pylori* ve *M. tuberculosis* dünya çapında en yaygın bakteri patojenlerdir (49). Latent enfeksiyon etkenleri bazen bir konakta birden fazla çeşitlilikte olduklarında birbirlerinin immün etkilerini değiştirme potansiyeline de sahiptirler. *M. tuberculosis*'in neden olduğu solunum yolu enfeksiyonunun klinik sonucunun, aynı popülasyonda endemik olan mukozal enfeksiyonlarla farklılaşabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalansta görülen tüberküloz basili haricinde *H. pylori* ve intestinal helmintiyazis varlığında tüberküloza karşı gelişen TH-1 ve TH-2 lenfosit yanıtlarında değişiklik olmaktadır. Birkaç çalışma olmasına rağmen epidemiyolojik kanıtlar helmint enfeksiyonlarının tüberküloz antijenlerine karşı bağışıklık tepkilerini azaltabileceğini düşündürmektedir. *H. pylori*'nin varlığı ise sürekli inflamatuvar stimülasyon kaynağı yaratarak bazı interferon, IL-17 gibi mediyatörler aracılığı ile tüberküloza karşı bağışıklık yanıtında artışa etkili olabilmektedir (50,51).

*Helicobacter pylori*; asemptomatik sifiliz, tüberküloz gibi kronik bir enfeksiyona yol açıyor olsa da diğer kronik enfeksiyonlardan farklılıklar gösterir. *H. pylori*'nin risk gruplarına bulaşması daha kolaydır ve her zaman bir başkasını enfekte edebilir (17). Ayrıca konakda sessiz yıkıma yol açar ve yol açtığı klinik sekele sahip hastaların oranı diğer sifiliz ve tüberkülozlu hastalardan sayıca fazladır (22).

Bir toplumda farklı gruplarda herhangi bir zamandaki taşıyıcılık oranını belirlemenin bazı güçlükleri vardır; mikroorganizma, konak, çevre gibi faktörlerin yanısıra örnek alma teknikleri ve transport koşulları da sonucu etkileyebilir.

Primer korunma enfekte olmamaktır, olunmuşsa da risk gruplarında olası enfeksiyon etkenini yok etmek, hem hasta sağlığının olumlu gelişimini hem de diğer insanları bulaş ris-



kinden korunmasını sağlayacaktır. Gelişmekte olan ülkelerde nüksü azaltma yöntemlerine ihtiyaç vardır (52).

Bu etkenleri eradike etmek için seçilecek tedavi oldukça dikkatli seçilmelidir. Etkin doz ve süre iyi belirlenmelidir. Seçilecek tedavi ajanı; kolay uygulanabilir ve kolay elde edilebilir, yan etki profili düşük, toplumdaki direnç profiline uygun olmalıdır. Antibiyotiğin etkili olabilmesi için; konakda olması gereken özelliklerin sağlanması (*H.pylori*'de ortamın PH düzeyi gibi), engellenebilir çevresel faktörlerin bilinmesi ve uzaklaştırılması (sigara içiminde antibiyotik duyarlılığında azalma gibi), bakteri erişebilirliğinin bilinmesi ve gerekli şartların sağlanması gerekmektedir (tüberküloz basilinin kavite içinde oluşu, *H. pylori*'nin büyük kümeler oluşturarak biyofilm meydana getirmesi ilaç etkinliğini azaltır, bunun yanısıra *H. pylori*'de mevcut tedaviye ek olarak N-asetil sistein verilmesiyle mukus tabakasının inceltmesi, ilacın bakteriyeye kolay ulaşmasını sağlamıştır) (22). Tüberkülozda oluşan kavitelerin içine ilaç penetrasyonu yeterli olmadığında hastalık tedavi sonrası nüks edebilmektedir (37).

Bakteri yükünün fazla olması daha dirençli suşlar olduğu konusunda ön fikir verebilir ve çoklu ilaç kullanımı ile dirençli suşlarla mücadele edilebilir. *Helicobacter pylori*'de olduğu gibi çoklu ilaç direnci tüberküloz için de geçerlidir. Bu nedenle tüberkülozda etkin tedavi için uzun süreli ve çoklu ilaç kullanma gereği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tedavi süresiyle bakteri yükü arasında da korelasyon bulunmaktadır. Yüksek bakteri yükü aynı zamanda bakteride meydana gelen fenotipik ilaç direncinin artışı ile birlikte (37). İlaç direnç mekanizmalarında geçerli olan görüş; hem geçici edinsel direnç hem de kalıtsal sabit direnç olabildiğidir. Bakteri yükü ile korele olarak gösterdikleri fenotipik direnç gözönüne alınarak çoklu ilaç ve uzun süreli tedaviler gündeme gelmelidir. Gelişmekte olan ülkelerde duyarlılık testleri ekonomik açıdan pratik olmadığından çoğu ilaç tedavisi ampirik kullanılmaktadır. Bu da antibiyotiklere direnci arttırmaktadır (53).

Son zamanlarda klasik antibiyotik tedavisine ilave olarak bazı yardımcı tedavilerin kullanılması gündeme gelmiştir. Örneğin *H. pylori*'de bakteri tedavisine ilave olarak probiyotiklerin veya kronik idrar yolu enfeksiyonlarında *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry=yaban mersini) kullanılması tedavinin yan etkilerini azalttığı, immün sistemi güçlendirdiği ve bakterisidal etkileri gibi nedenlerle tedaviye yardımcı olarak kullanılması da öneriler arasındadır (22,11). Yine vitamin D gibi

nütrisyonel eksiklikler de latent enfeksiyonlara karşı bağışıklık azalmasında etkili olduğundan nütrisyonel eksikliklerin düzeltilmesi de tedavide önem taşımaktadır (54).

İrk, etnisite, eğitim düzeyi, yaş, sosyo-demografik koşullar enfeksiyonların bulaşımında ve kronikleşmesinde oldukça önemli etmenlerdir. Yaygın bulaşıcı, latent enfeksiyonların kontrol altına alınabilmesinde hastalık etkenlerinin ve bulaş yollarının tanımlanması, hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve aşılama gibi koruyucu önlemlerin alınması son derece önemlidir.

Hastalığın erken belirtileri, bulaş yolları, tarama testleri, alınacak önlemler ve tedavi konusunda bilgilendirilme ve farkındalığın artırılması çalışmaları yapılmalıdır. Bu farkındalığın sağlanmasına yönelik çalışmalarda yalnızca halka yönelik değil, aynı zamanda sağlık çalışanlarının da bu konuda yeterli eğitim alması sağlanmalıdır.

Bugün dünyada kanser olgularının %17'sinin etiolojisinde kanserden sorumlu 9 enfeksiyöz ajan yer almaktadır. Bunlardan *H. pylori* kansere neden olduğu kanıtlanmış ilk bakteri türü olmakla birlikte, 1994'de "International Agency for Research on Cancer-IARC" tarafından birinci sınıf kanserojen olarak ilan edilmiştir. Sigara, aspest ve radyasyon ile aynı kategoridedir (15,24,55). Bu nedenledir ki *H. pylori*'nin özellikle risk gruplarında, henüz mukozal değişiklikler olmadan saptanıp tedavi edilmesinin önemi büyüktür.

İnsanlık tarihi ile birlikte en az 50.000 yıldır konakçı olarak insanda yerleşen ve çeşitli evrimsel adaptif mekanizmalarla konakda varlığını sürdürmeye devam ederek kronik enfeksiyona yol açan bu bakteriler, klinik bulgu vermeyerek, belki de insan bağışıklık sisteminde meydana getirdiği değişiklikler ile daha kötü ve geri dönüşümsüz hastalık tablolarına neden olmaktadır. Yaklaşık 150 yıl önce Rudolf Virchow kronik inflamasyon süreçlerinin kanserin başlangıcını yansıtan tümör oluşumlarını gizleyebileceği tahminini yürütmüştür. Bugün için bu tahmin, tüberkülozlu vakalarda neden akciğer kanserinin sıklıkla atlandığının bir açıklaması olabilir (56).

Yeni teknolojiler muhtemelen bulaşıcı hastalıkların kontrolünde önemli rol oynayacak. Bunlar arasında, sosyal medya aracılığıyla sağlıkla iletişimin sağlanmasının yanı sıra, yeni laboratuvar testleri ve insan mikrobiyotasının daha fazla anlaşılması da bulunmaktadır. Bu tür hususlar, nispeten sağlıklı kişilerden oluşan geniş popülasyonlara uygulanması gereken kanser riskinin azaltılmasına yönelik yeni önleyici

yaklaşımların tasarlanmasında son derece önemlidir. Gerçekten de, enflamasyon ile kanser arasındaki ilişkinin en çarpıcı yanı kanserlerin çoğunun önlenebilir olmasıdır. En başından alınacak önlemler, ilerlemiş ve çoğunlukla tedavi edilemeyen bir hastalık olan kanserle savaşa nazaran daha akılcı ve daha ekonomik bir yoldur.

Bir zamanlar “tifonun Meryem’i” olarak ünlenen Mary Mallon’dan esinlenerek; latent enfeksiyonların ve kronik hastalık taşıyıcılığının bilinmesi, uzun vadede yol açacağı tehlikeli boyutların görülebilmesi, mevcut risklerin tespit edilmesi ve önlenmesini mümkün kılacak daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

**“Tek hastalıklı, tek patojenli bir paradigma hikayenin tamamını anlatmıyor”, Kronik enfeksiyonların klinik sonuçlarının bir açıklaması olarak; aslında bizimle yaşayan binlerce organizma spesifik enfeksiyonlara karşı bağışık yanıtımızı şekillendirmede rol oynuyor” (57).**

**Beynimiz bir sır olduğu sürece, evren, beyin yapısının yansıması da bir sır olacaktır. (Santiago ramon Y Cajal, 1882-1934)**

## KAYNAKLAR

1. Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J et al. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2014 Sep 28; 20(36): 12753–12766.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010 Mar 19;140(6):883-99
3. Nowell CS, Odermatt PD, Azzolin L, et al. Chronic inflammation imposes aberrant cell fate in regenerating epithelia through mechanotransduction. Nat Cell Biol. 2016 Feb;18(2):168-80
4. Mauricio L Barreto , Maria Glória Teixeira and Eduardo Hage Carmo. Infectious diseases epidemiology. J Epidemiol Community Health. 2006 Mar; 60(3): 192–195
5. Marineli F, Tsoucalas G, Karamanou M. Mary Mallon (1869-1938) and the history of typhoid fever. Ann Gastroenterol. 2013; 26(2): 132–134
6. Gunn JS, Marshall JM, Baker S et al. Salmonella chronic carriage: epidemiology, diagnosis and gallbladder persistence. Trends Microbiol. 2014 Nov; 22(11): 648–655.
7. Yaylı G. Asemptomatik Bakteriüriye Yaklaşım. Klimik Dergisi 2000;13(3): 83-85
8. Ragnarsdottir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: Host-pathogen interaction in urinary tract infections. Pediatr Nephrol 2012;27:2017-2029
9. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. FEMS Microbiol Rev. 2012 May;36(3):616-48
10. Smyk DS, Bogdanos DP, Kriese S et al. Urinary tract infection as a risk factor for autoimmune liver disease: from bench to bedside. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Apr;36(2):110-21
11. Özden A. *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Yaşanan Sorunlar ve Yeni Arayışlar. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2016 Aralık; 20(4): 383-391
12. Rudnicka K, Graczykowski M, Tenderenda M et al. *Helicobacter pylori* morphological forms and their potential role in the transmission of infection. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2014 Mar 4;68:219-29.
13. Sarem M, Corti R. Role of *Helicobacter pylori* coccoid forms in infection and recrudescence. Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;39(1):28-35
14. İrvem A, Kolaylı F, Hülügü S. Dispeptik Yakınlı Hastalarda *Helicobacter pylori* Virulans Genleri ile Endoskopik Bulguların Karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 43(3):104-111, 2013
15. Shamsul Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. World J Gastroenterol. 2017 Jun 21; 23(23): 4158–4169.
16. Hu Y, Wan JH, Li XY et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep 11
17. Özden A. *Helicobacter pylori*’yi eradike ederseniz Hasta Kazanır Amacımız Kongreyi aydınlatmaktır. Güncel Gastroenteroloji Aralık 2015;19(4):207-217)
18. TT Lina, Alzahrani S, Gonzalez J et al. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2014 Sep 28; 20(36): 12753–12766
19. Kraft C, Stack A, Josenhans C et al. Genomic Changes during Chronic *Helicobacter pylori* Infection. J Bacteriol. 2006 Jan; 188(1): 249–254
20. Tu S, Bhagat G, Cui G et al. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. Cancer Cell. 2008 Nov 4; 14(5): 408–419

21. İrvem A, Kolaylı F, Hülügü S. *Helicobacter pylori*'de Klaritromisin Direncinin Moleküler Yöntemle Saptanması. ANKEM Derg 2015;29(2):54-58
22. Graham DY, Shiotani A. Newer concepts regarding resistance in the treatment *Helicobacter pylori* infections. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008;5(6):321-331
23. Gale SD, Erickson LD, Brown BL, Interaction between *Helicobacter pylori* and Latent Toxoplasmosis and Demographic Variables on Cognitive Function in Young to Middle-Aged Adults. PLoS One. 2015; 10(1): e0116874
24. Özden A. *Hp* ve GİS Dışı Hastalıklar. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2014 Haziran; 18(2): 226-231
25. Tramoto EC. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia. 2010.
26. Radolf JD, Pillay A, Cox DL. *Treponema* and *Brachyspira*, human host-associated spirochetes. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds). Manual of Clinical Microbiology, 10th ed., ASM Press, Washington D.C. 2011, p. 941-963
27. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2010;59(12):26-40
28. Zanto SN. Changing algorithms in syphilis laboratory diagnosis. Clinical Microbiology Newsletter 2010;32(8):59-64.
29. Aktaş G. Sifiliz Serolojik Tanısı. Türk Mikrobiyol Cem Derg (2005) 35:73-79
30. Mattei PL, Beachkofsky TM, Gilson RT et al. Syphilis: a reemerging infection. Am Fam Physician. 2012 Sep 1;86(5):433-40.
31. Rifkind D, Freeman G. Syphilis Theray. The Nobel Prize Winning Discoveries in Infectious Diseases . Press1st. Ed. Chapter 9, Elseiver Academic, 20th ed., May 2005: 71-75
32. J Hyg. Cancer and Syphilis. Lond. 1932 Jan; 32(1): 79–84
33. Rahima S, Najeeba R, Abdul Latheef E.N. et al. Squamous cell carcinoma on a syphilitic gumma: A unique presentation. Indian J Sex Transm Dis. 2015 Jan-Jun; 36(1): 89–91
34. Michalek AM, Mahoney MC, McLaughlin CC et al. Historical and contemporary correlates of syphilis and cancer. Int J Epidemiol. 1994 Apr;23(2):381-5
35. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS. Identification and Management of Latent Tuberculosis Infection. Am Fam Physician. 2009 May 15;79(10):879-886
36. Chisholm RH and Mark M. Tanaka MM. The emergence of latent infection in the early evolution of Mycobacterium tuberculosis. Proc Biol Sci. 2016 May 25;283(1831). pii: 20160499. doi: 10.1098/rspb.2016.0499
37. Connolly LE, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Why Is Long-Term Therapy Required to Cure Tuberculosis?. PLoS Med. 2007 Mar; 4(3): e120
38. Rifkind D, Freeman G. Tuberculosis. The Nobel Prize Winning Discoveries in Infectious Diseases . Press1st. Ed. Chapter 9, Elseiver Academic, 20th ed., May 2005: 59-66
39. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine.. Maedica (Buchar). 2013 Mar; 8(1): 53–58
40. Shiels MS, Albanes D, Virtamo J et al. Increased Risk of Lung Cancer in Men with Tuberculosis in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 20(4) April 2011
41. J Harikrishna, V Sukaveni, D Prabath Kumar et al. Cancer and tuberculosis . JIACM 2012; 13(2): 142-4)
42. Van Kleef E, Robotham JV, Jit M. Modelling the transmission of health-care associated infections: a systematic review. BMC Infect Dis. 2013 Jun 28;13:294
43. Porcella SF, Schwan TG. *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum*: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms J Clin Invest. 2001 Mar 15; 107(6): 651–656
44. Weinstock GM, Hardham JM, McLeod MP et al. The genome of *Treponema pallidum*: new light on the agent of syphilis. FEMS Microbiology Reviews, Volume 22, Issue 4, 1 October 1998, Pages 323–332
45. Emir F, Özden A. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmaları. Güncel Gastroenteroloji 2006 Mart;10(1):24-28
46. Alvarez MI, Glover LC, Luo P et al. Human genetic variation in VAC14 regulates Salmonella invasion and typhoid fever through modulation of cholesterol. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Sep; 12;114(37)
47. Tüberkülozda mikobakteriyel Persistans mekanizmaları. Esen N.IV.Tüberküloz Sempozyumu ve IV. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulama Kurs kitabı005.58-64
48. Tüberküloz İle İlgili Hücrelerin Davranışları.Müge Karakayalı, Işıl Aydemir,Fatma Öztürk ve ark. Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR;2014:12(1):20-27)
49. Perry S, Jong BC, Solnick JV et al. Infection with *Helicobacter pylori* Is Associated with Protection against Tuberculosis. PLoS One. 2010; 5(1): e8804.
50. Perry S, Hussain R, Parsonnet J. The impact of mucosal infections on acquisition and progression of tuberculosis. Mucosal Immunol. 2011 May; 4(3): 246–251
51. Perry S, Chang AH, Sanchez L et al. The immune response to tuberculosis infection in the setting of *Helicobacter pylori* and helminth infections. Epidemiol Infect. 2013 Jun;141(6):1232-43
52. Hu Y, Wan JH, Li XY et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep 11. doi: 10.1111/apt.14319
53. Seven G, Özden A. *Helikobakter pilori*'nin klaritromisine karşı kazandığı dirençteki artış stabilite mi kazanmakta?. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2010;9(2):67-69)
54. Balcells ME, García P, Tiznado C et al. Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. PLoS One. 2017 Apr 12;12(4):e0175400
55. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment, World J Gastroenterol. 2014 Sep 28; 20(36): 12781–12808
56. Akgüç M, Özden A, Bozdayı M. *Helikobakter pilori* Enfeksiyonunda Cag A ve Gastrik Kanser İlişkisi. Güncel Gastroenteroloji Dergisi Haziran 2011; 15(2): 87-94
57. University of California - Davis - Health System. Common stomach pathogen may protect against tuberculosis, researchers find (2010, January 20). www.sciencedaily.com/releases/2010/01/100119213136.htm, (5.10.2017)