

Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyom İlişkisi

Koruyucu Kalkandan Tedavi Hedefine

Prof. Dr. Güneş Şenol
İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Sunumun Kapsamı ve Hedefleri

- Mikrobiyomun bağışıklık sistemi gelişimindeki rolü
- Kolonizasyon direnci mekanizmaları
- Antibiyotiklerin mikrobiyata/mikrobiyom üzerine etkileri
- Spesifik enfeksiyonlarla ilişkisi
- Viral enfeksiyonlarda rolü
- Antimikrobiyal direnç bağlantısı
- Terapötik yaklaşımlar ve gelecek perspektifleri

Mikrobiyata ve Mikrobiyom: İkinci Genomumuz

- Mikrobiyata: Kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik topluluk
- Mikrobiyom: Mikroorganizmaların taşıdığı genetik materyal
- Nicelik: 10^{14} mikroorganizma, 1000'den fazla tür
- Genom: İnsan genomundan 150 kat fazla genetik materyal
- Dağılım: Deri, ağız, solunum yolu, bağırsak, ürogenital sistem



Tarihsel Perspektif

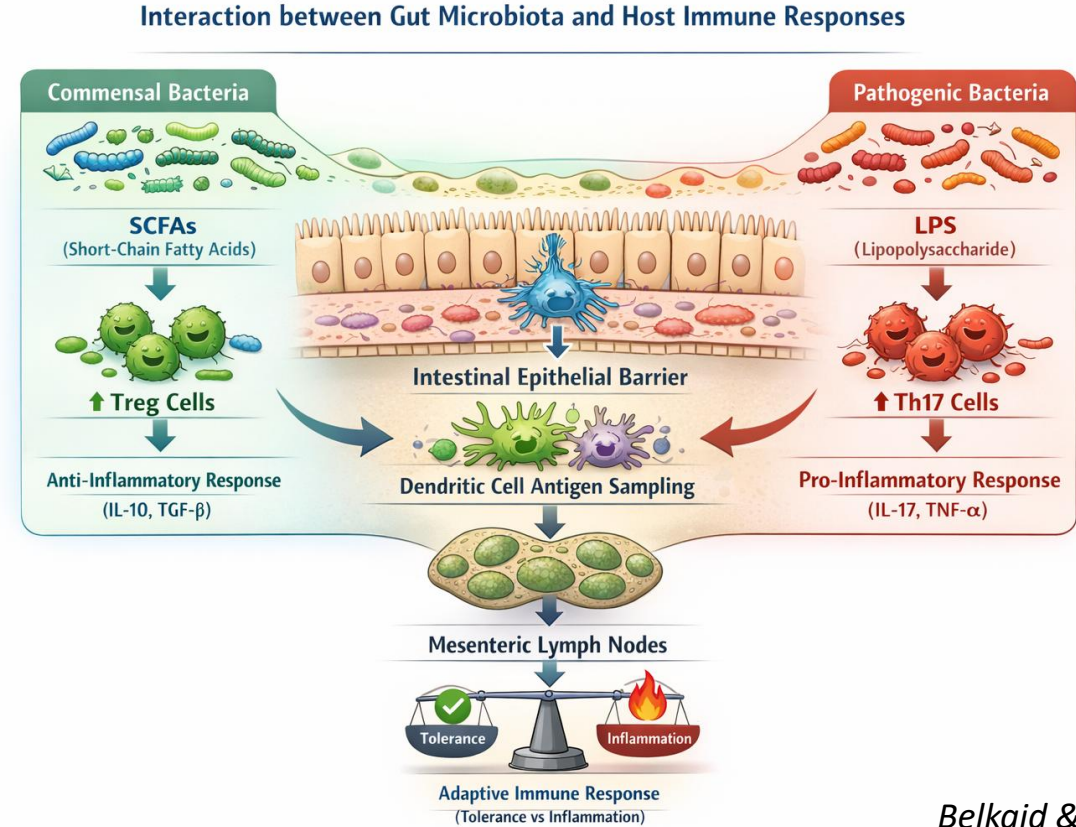
- 1.Antik Sezgiler ve İlk Gözlemler (MÖ 1. yy - 17. yy)**
- 2.Patojen Odaklı Mikrobiyoloji Çağı (19. yy - 20. yy ortası) – Pasteur (19. yy):**
Mikrop teorisi -Steril insan paradigması-
- 3.Simbiyoz Fikrinin Doğuşu ve Metagenomik Devrim (20. yy ortası - 1996) –**
Kültür bağımlı araştırmalar
- 4.Mikrobiyom Biliminin Patlaması: Fonksiyonel ve Klinik Çağ (1996 - Günümüz) -**
NIH İnsan Mikrobiyom Projesi (2007-2016) - Güncel paradigma: "Simbiyotik ekosistem"- Kişiselleştirilmiş Tıp

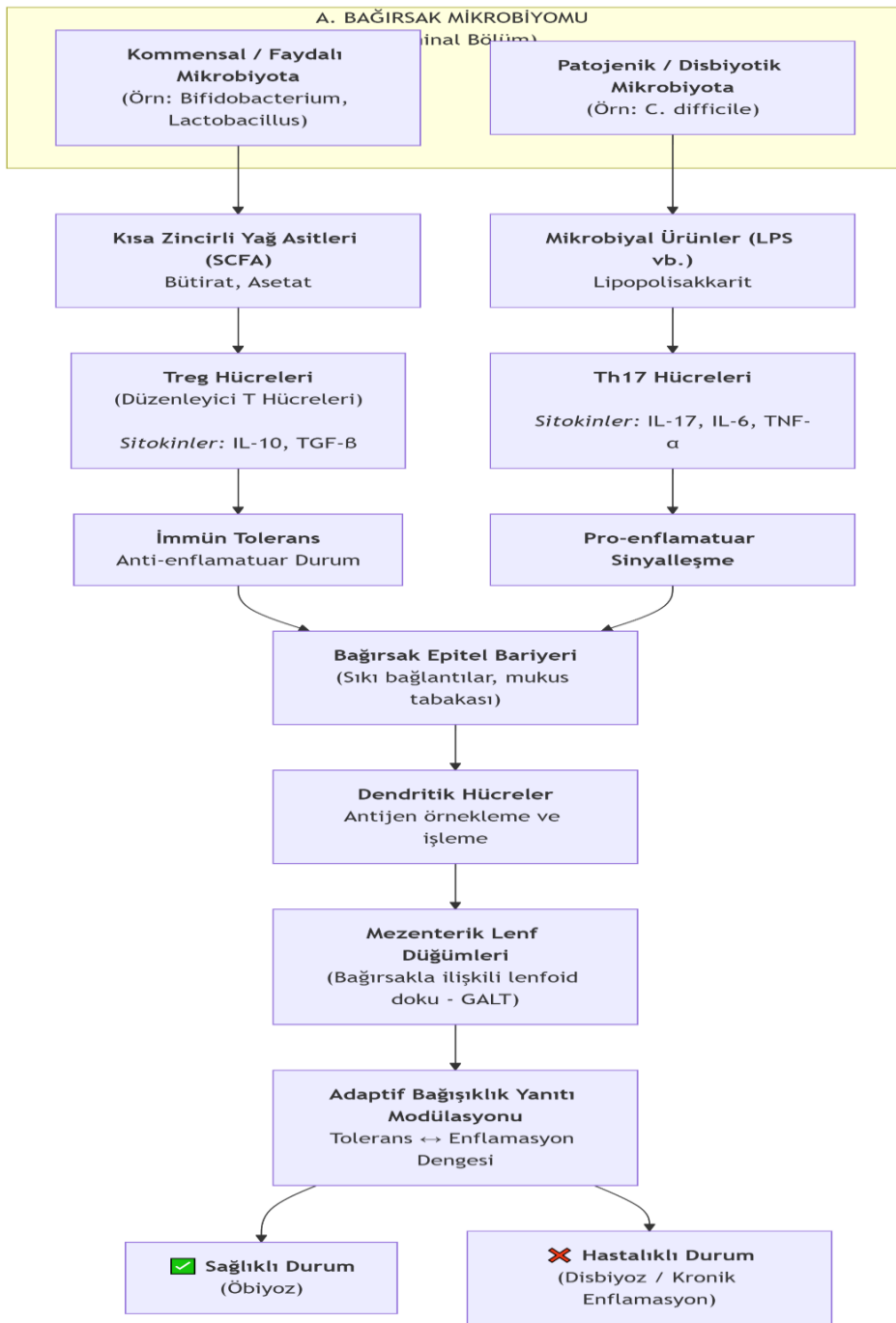
Yıl	Dönüm Noktası	Önemi ve Etkisi
1670'ler	Antonie van Leeuwenhoek , mikroskopuyla insan vücudundaki mikroorganizmaları ilk kez tanımladı.	Mikrobiyom araştırmalarının temel insanın mikroskopik canlılarla olan ilişkisinin ilk somut kanıtı
1944	Robert E. Hungate , anaerobik bakterileri kültürlemek için "roll-tube" yöntemini geliştirdi.	Bağırsaktaki oksijensiz ortamda yaşayan bakterilerin laboratuvarda üretilmesini ve incelenmesini mümkün kıldı .
1958	Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) , pseudomembranöz enterokolit tedavisinde başarıyla kullanıldı.	Rekürren <i>C. difficile</i> enfeksiyonları için bugün standart bir kurtarma tedavisi haline gelen FMT'nin klinik kullanımının ilk kaydıdır .
1965	Germ-free (steril) farelere bakteri kültürleri transfer edilmeye başlandı.	Bağırsak mikrobiyotasının konak üzerindeki spesifik etkilerini araştırmak için altın standart bir deneysel model oluşturdu .
1996	İnsan dışkıdaki bakterilerin çeşitliliği, 16S rRNA gen dizileme yöntemi kullanılarak ilk kez kültürden bağımsız olarak karakterize edildi.	Mikrobiyomun genetik haritasını çıkarılması ile kültürde üretilmeyen çok sayıda yeni bakteri türünün keşfedilmesini
2005-2007	Diyetin mikrobiyom üzerindeki belirleyici rolü ve mikrobiyomun kolonizasyon direnci mekanizmaları netleşmeye başladı.	Sağlıklı mikrobiyatanın patojenlere karşı nasıl koruduğu ve beslenme yoluyla nasıl modüle edilebileceği anlaşılması
2010'lar	Antibiyotiklerin mikrobiyata kompozisyonu ve konak sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkileri sistematik olarak araştırılmaya başlandı.	Antibiyotiklerin hedef dışı mikrobiyota verdiği zararın önemi ve bunun enfeksiyon riskini nasıl artırdığı ortaya kondu .

Temel Mekanizmalar

Mikrobiyata-Bağıışıklık Sistemi Etkileşimi

- Doğumsal bağışıklığın korunması,
- Adaptif bağışıklığın gelişimi
- Homeostazın sağlanması
- Enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi

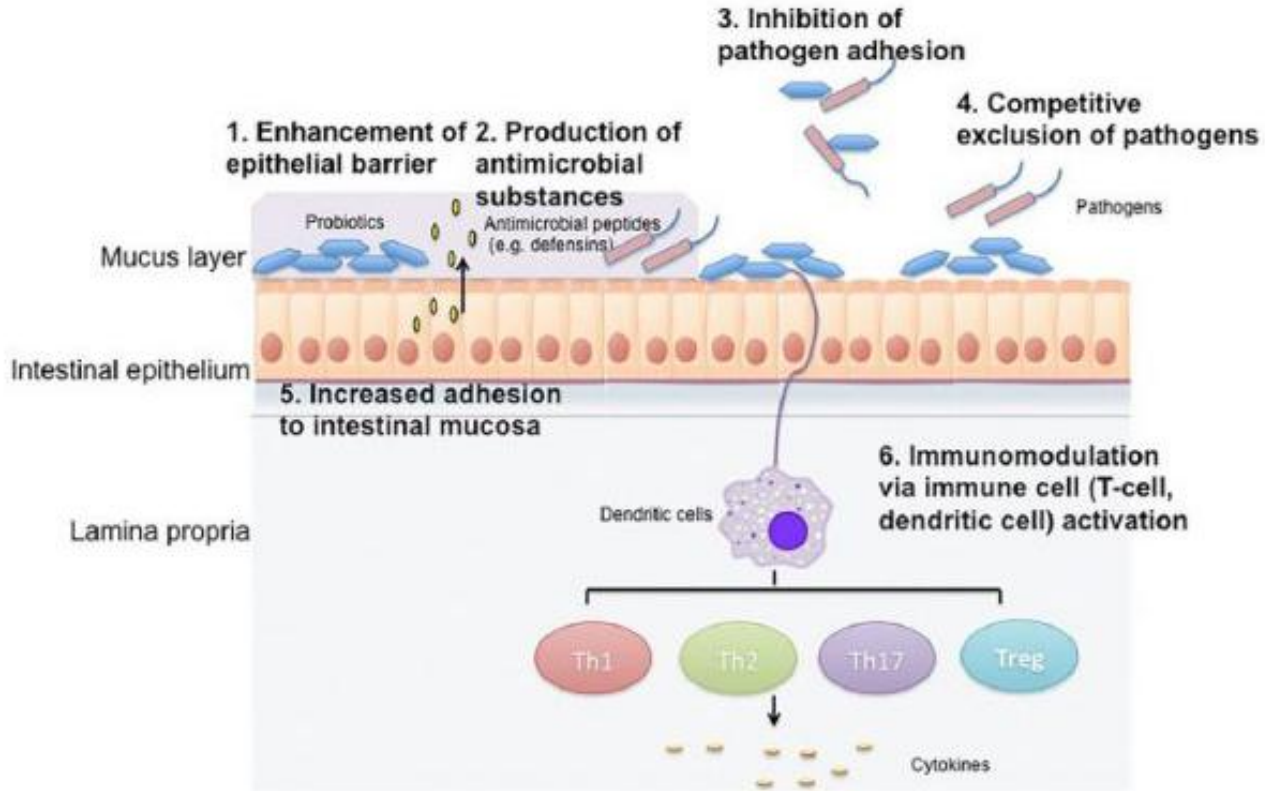




Özellik	Sağlıklı Mikrobiyota	Disbiyotik Mikrobiyota
Baskın Mikroplar	Kommensal bakteriler	Patojenik bakteriler
Metabolitler	SCFA (Bütirat, Asetat)	LPS, toksinler
T Hücre Yanıtı	Treg baskın → Tolerans	Th17 baskın → Enflamasyon
Sitokin Profili	IL-10, TGF-β (anti-enflamatuar)	IL-17, TNF-α (pro-enflamatuar)
Epitel Bariyer	Sağlam, geçirgenlik normal	Hasarlı, geçirgenlik artmış
Klinik Sonuç	Homeostaz, sağlık	IBD, alerji, otoimmün hastalıklar

- Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, **metabolit güdümlü Treg indüksiyonu** veya **patojenle ilişkili Th17 aktivasyonu** yoluyla bağışıklık homeostazını veya inflamasyonu belirler; bağırsak antijen sunucu hücreleri ise temel düzenleyici kontrol noktaları olarak görev yapar.

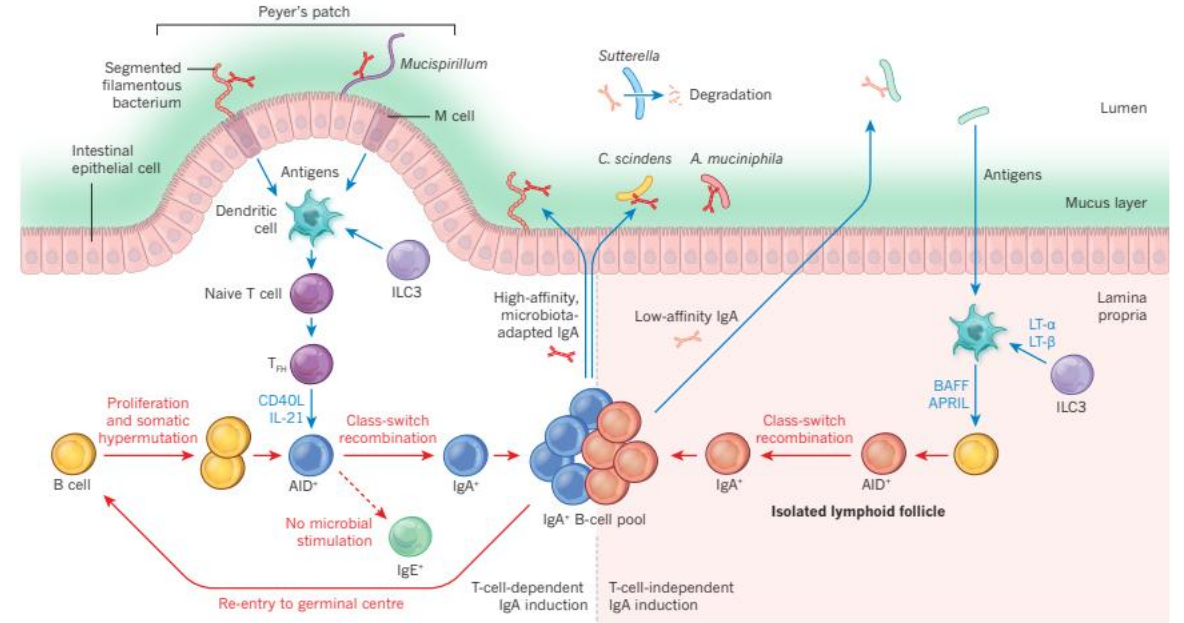
İmmünomodülasyon Mekanizmaları



- Müsin üretiminin indüksiyonu
- IgA sekresyonunun stimülasyonu
- Regülatör T hücre (Treg) diferansiyasyonu
- Antimikrobiyal peptid (AMP) üretimi
- Sitokin profilinin modülasyonu

Adaptif Bağışıklık ve Mikrobiyata

- Th17/Treg dengesi
- Germinal merkez oluşumu
- Hafıza hücre diferansiyasyonu
- Mukozal immünitinin şekillenmesi



Mukozada, T ve B lenfositler, mikrobiyotadan etkilenen konuma özgü fenotiplere ve işlevlere sahiptir. Bu hücreler, zararsız antijenlere karşı yanıtları baskılayarak ve bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonlarının bütünlüğünü sağlayarak bağışıklık homeostazının korunmasında çok önemli roller oynarlar.

Bağırsak mikrobiyotası ve B hücrelerinin etkileşimi

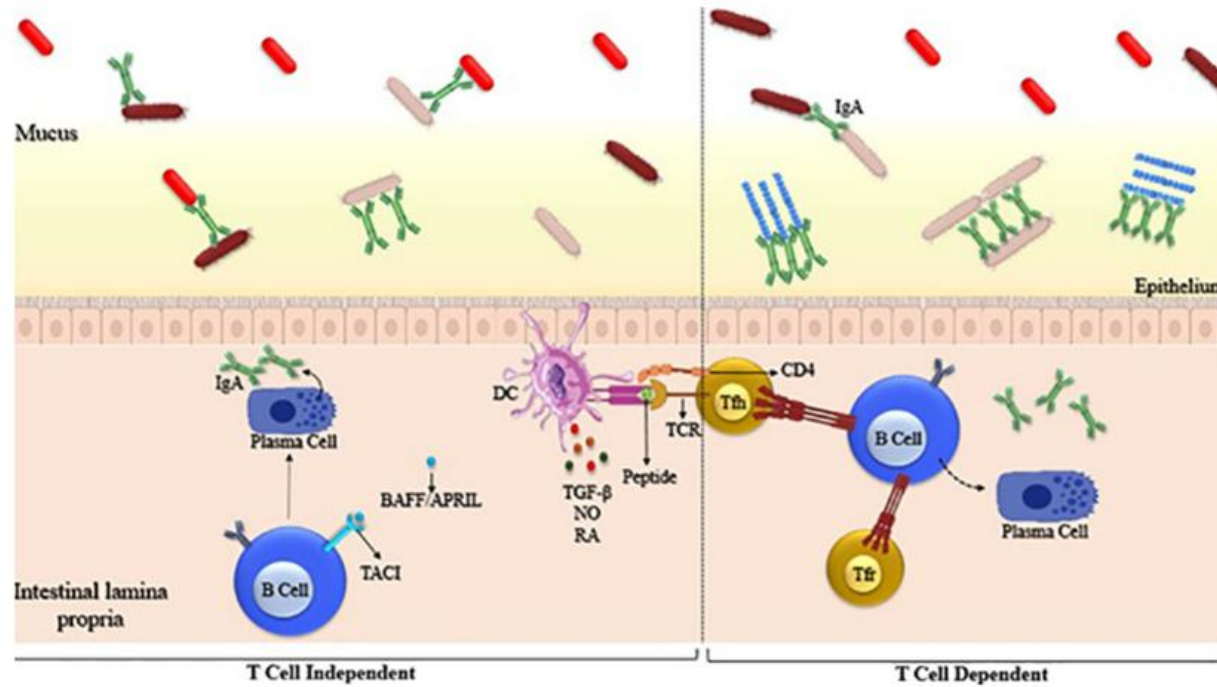
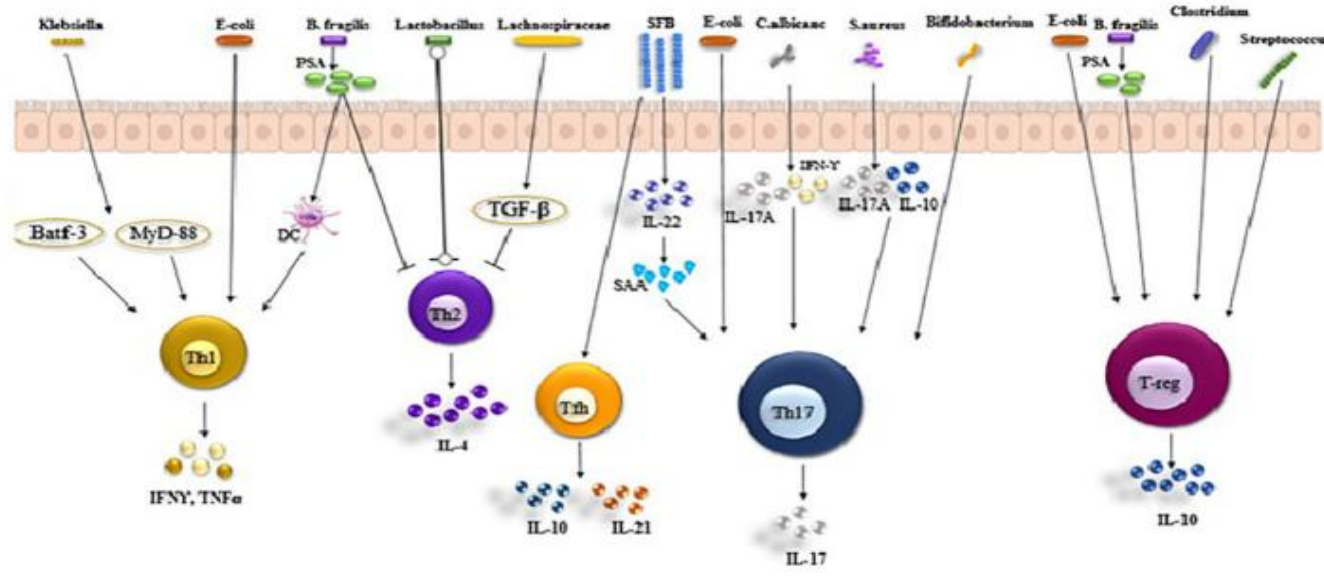


FIGURE 3
Generation of microbiota-reactive IgA through T cell-independent and T cell-dependent pathways. Left panel: T cell-independent IgA by B cells that are stimulated outside of Peyer's patches and in the absence of T cells. Right panel: T cell-dependent IgA is generated by B cells that interact with activated T follicular helper (TFH) cells within Peyer's patches. Examples of such microbes include segmented filamentous bacteria (SFB) and Mucispirillum. SFB is known to strongly induce the formation of germinal centers (GC) in the Peyer's patches (PP), which are lymphoid tissues in the intestine.

- T hücrelerinden bağımsız IgA, Peyer plaklarının dışında ve T hücrelerinin yokluğunda uyarılan B hücreleri tarafından üretilir.
- T hücrelerine bağlı IgA, Peyer plakları içindeki aktif T foliküler yardımcı (TFH) hücreleriyle etkileşimden sonra B hücreleri tarafından üretilir. Bu tür mikroplara örnek olarak segmentli filamentli bakteriler (SFB) ve Mucispirillum verilebilir.
- SFB'nin, bağırsaktaki özelleşmiş lenfoid dokular olan Peyer plaklarında (PP) germinal merkezlerin (GC) oluşumunu güçlü bir şekilde uyardığı bilinmektedir.

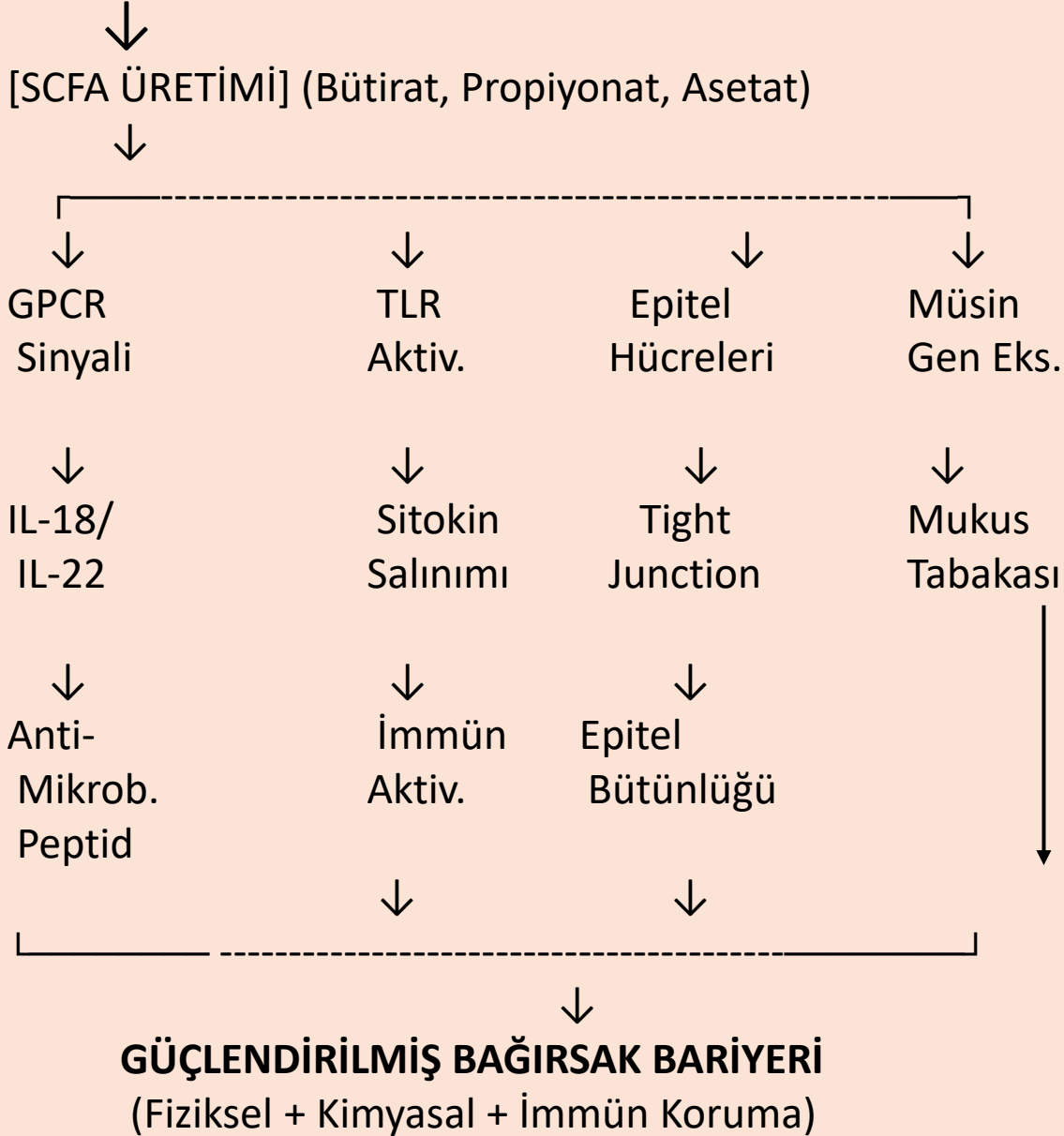
Bağırsak mikrobiyotası ile T hücre fonksiyonu arasındaki etkileşim



- Bağırsak mikrobiyotasından türetilen asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), konakçı bağırsak bağışıklık homeostazını düzenler.
- Klebsiella, E. coli ve Bacteroides fragilis (B. fragilis PSA üretir), antijen sunan hücreler (APC'ler) aracılığıyla bağırsaktaki T yardımcı (Th) 1 hücrelerini aktive ederek IFN γ ve TNF α salgılamalarına neden olur.
- Lactobacillus, APC'ler tarafından salgılanan Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-4'ün üretimini engeller.

- Th17 hücreleri, S. albicans, S. aureus, Bifidobacterium, E. coli ve SFB tarafından aktive edilerek IL-17 salgılar ve iltihaplanmaya neden olur.
- Treg hücreleri ise B. fragilis, Clostridium, Escherichia ve Streptococcus tarafından aktive edilerek IL-10 salgılar

BAĞIRSAK MİKROBİYATASI



1.Başlangıç: Faydalı bağırsak bakterileri, lifleri fermente ederek **SCFA**'ları üretir.

2.Ana Dallanma: SCFA'lar üç ana yolu aynı anda tetikler:

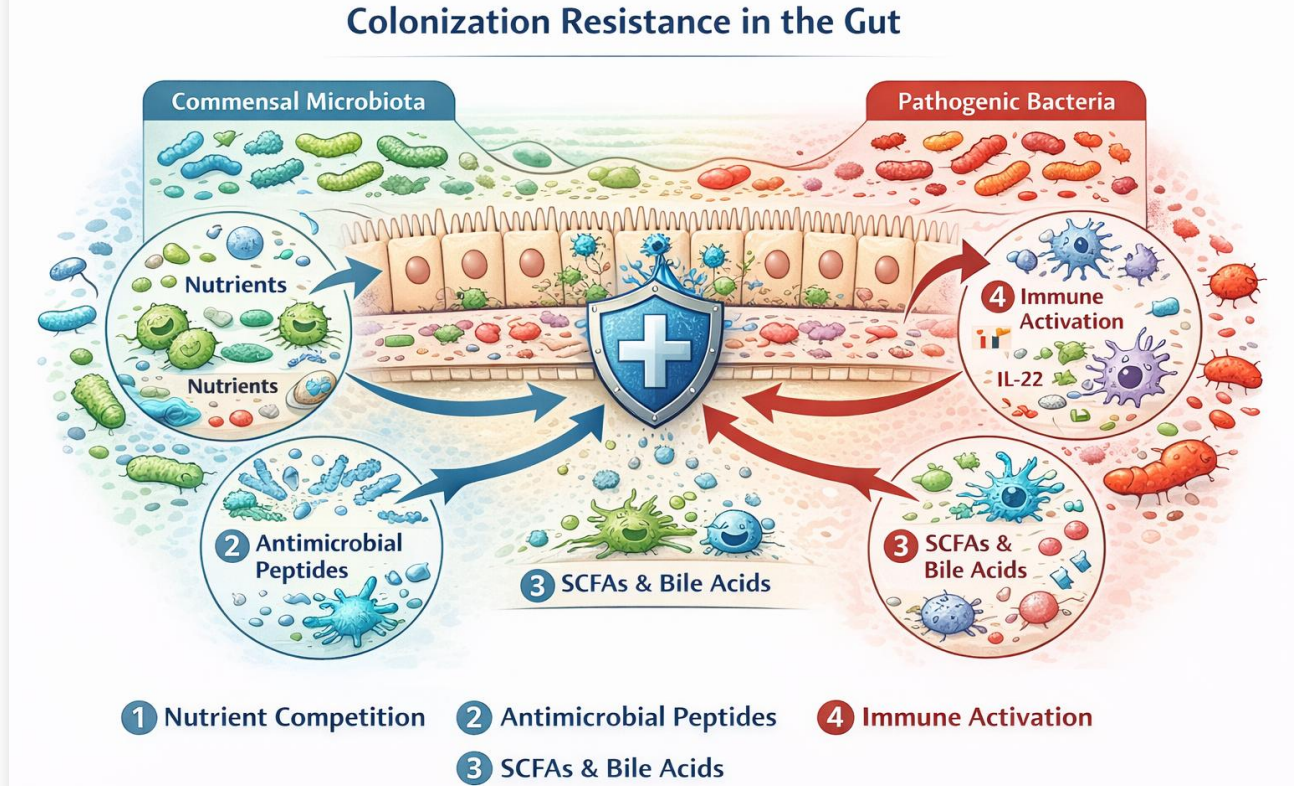
- 1. G proteine bağlı reseptörler (GPCR) Yolu:** IL-18/IL-22 üretimini ve ardından **anti-mikrobiyal peptid** sentezini uyarır.
- 2. TLR Yolu:** Dengeleyici **immün aktivasyon** ve sitokin salınımını sağlar.
- 3. Enerji Kaynağı:** Epitel hücrelerini besler, **sıkı bağlantıları** ve **epitel bütünlüğünü** güçlendirir.

3. Sonuç: Bu yollar, **müsin (mukus) üretimini** artırarak birleşir. Tüm bu süreçler, kalınlaşmış bir mukus tabakası ve sağlam epitelden oluşan güçlendirilmiş bir **fiziksel ve kimyasal bariyer** ile sonuçlanır.

Kolonizasyon Direnci

Kolonizasyon Direnci: Tanım ve Önemi

- Tanım: Kommensal mikrobiyotanın patojen kolonizasyonunu önleme kapasitesi
- Mekanizmalar: Direkt ve indirekt
- Klinik önem: Antibiyotik ilişkili diyare, *C. difficile* enfeksiyonu



Direkt İnhibisyon Mekanizmaları

- Besin rekabeti (nutrient niche exclusion)
- Reseptör blokajı (physical niche exclusion)
- Antimikrobiyal madde üretimi (bakteriyosin, H_2O_2 , organik asitler)
- pH düşürme

İndirekt İnhibisyon Mekanizmaları

- Mukus tabakasının kalınlaştırılması
- Epitel bütünlüğünün güçlendirilmesi (tight junction)
- İmmün sistem aktivasyonu
- Patojen virülans gen ekspresyonunun inhibisyonu

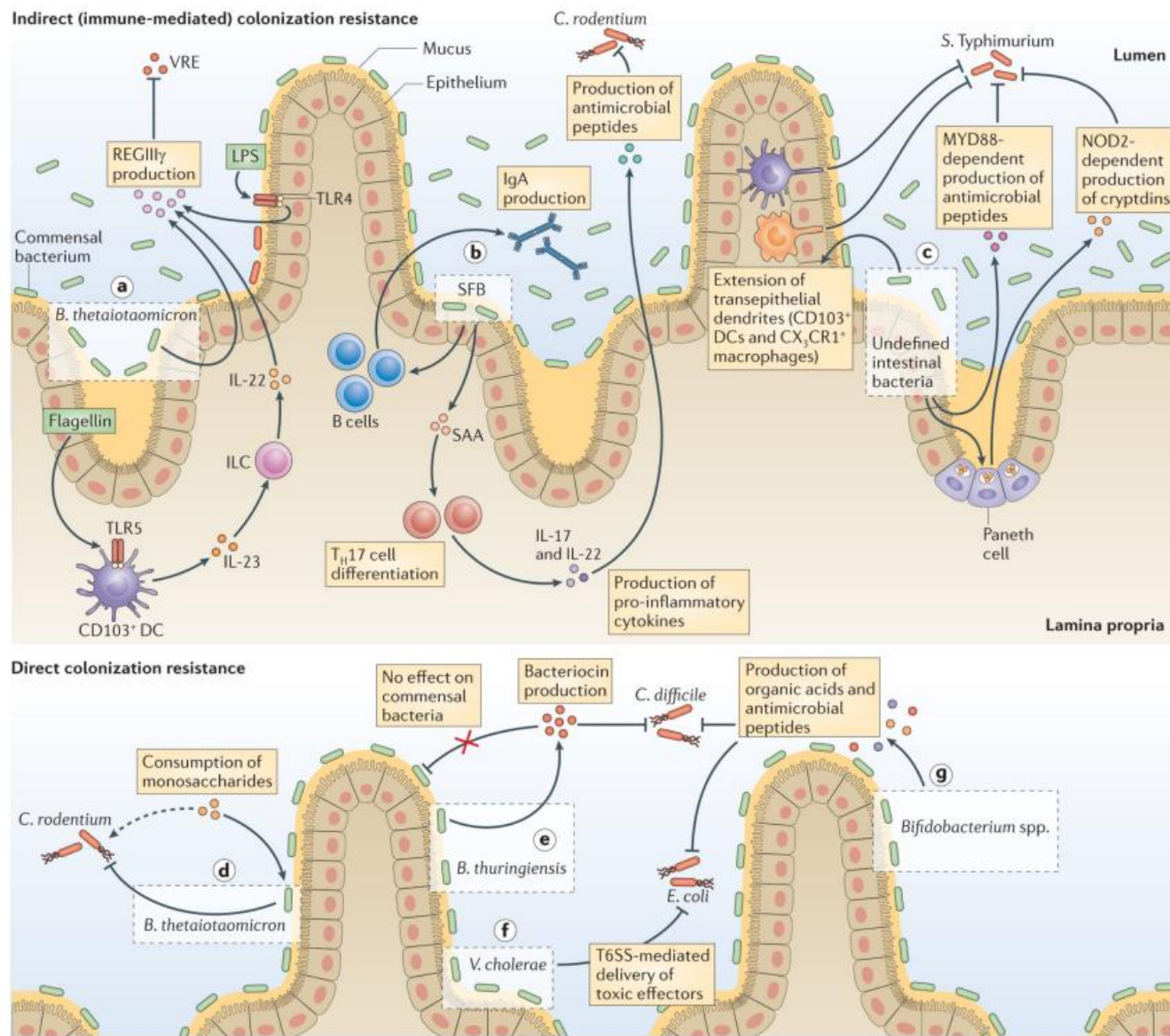


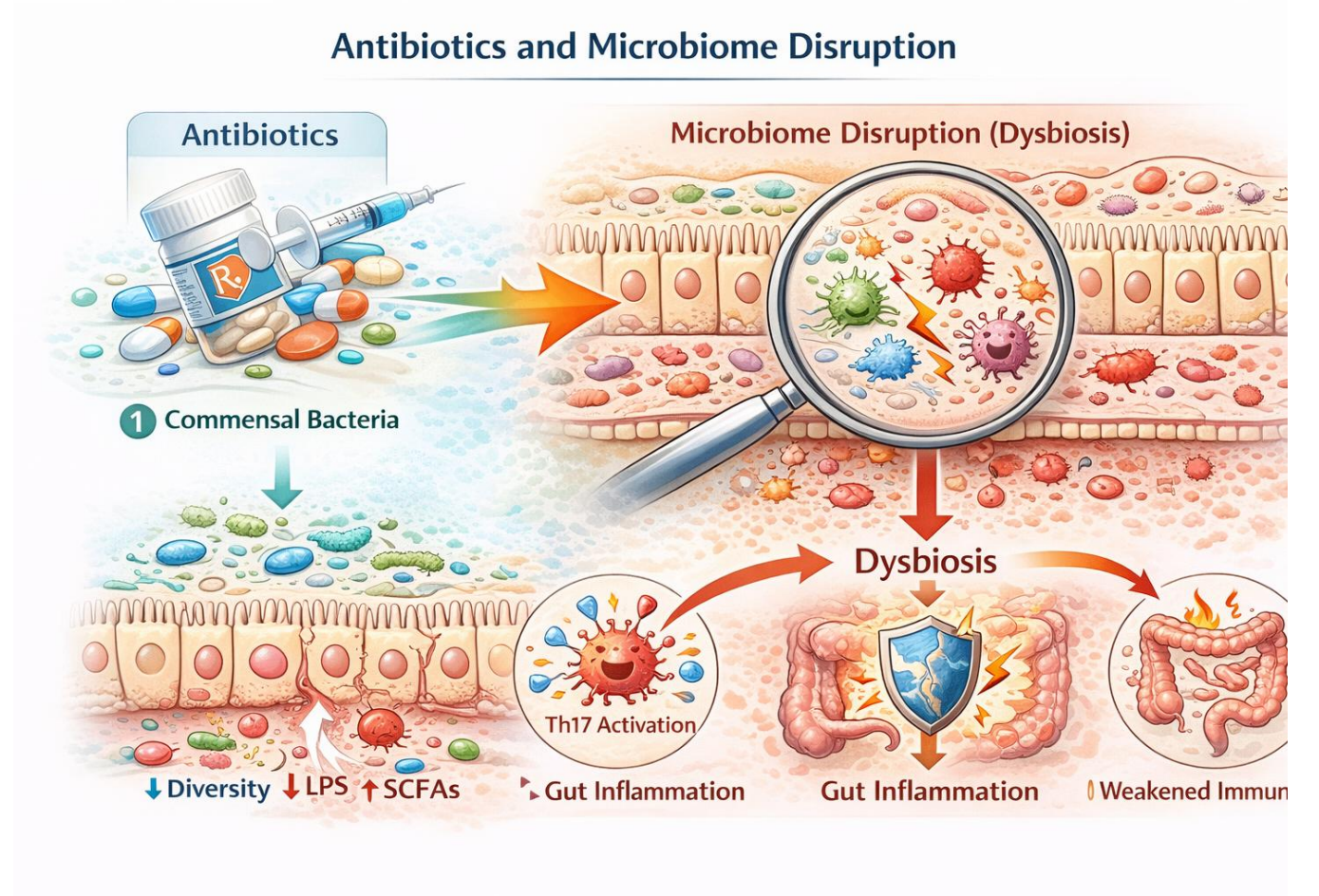
Figure 1. Intestinal bacteria confer indirect (immune-mediated) and direct colonization resistance against enteric pathogens

- ✓ Bağırsak mikrobiyotası, hem doğrudan hem de dolaylı (immün aracılı) etki mekanizmalarıyla bağırsak patojenlerine karşı kolonizasyon direncini artırır.
- ✓ Kommensal bakteri türleri ve mikrobiyal ürünler (yeşil), patojenik bakterileri (kırmızı) hedef alan bağışıklık tepkilerini aktive ederek enfeksiyona karşı dolaylı olarak koruma sağlar. Örneğin, *Bacteroides thetaiotaomicron*, öncelikle Gram-pozitif bakterileri hedef alan ve öldüren antimikrobiyal bir peptit olan **C tipi lektin** ile **VRE türlerinin kolonizasyonunu bozar**.
- ✓ Segmentli filamentli bakteriler (SFB), **B hücreleri tarafından IgA üretimini, proinflamatuar sitokin üretimini ve epitelin antimikrobiyal peptit üretimini artırır**. Bu süreçler, *Citrobacter rodentium*'a, *S. enterica subsp. enterica* serovar *Typhimurium* enfeksiyonuna karşı direnci artırır.
- ✓ Besinler için rekabet ederek veya inhibitör maddelerin üretimini tetikleyerek bağırsak patojenlerini doğrudan inhibe eder; örneğin, *B. thetaiotaomicron*, *C. rodentium* tarafından kullanılan karbohidratları tüketir ve bu da patojenin bağırsak lümeninden **rekabetçi** bir şekilde dışlanmasına katkıda bulunur (d kısmı).
- ✓ *B. thuringiensis*, *C. difficile* dahil olmak üzere spor oluşturan basilleri ve doğrudan hedef alan bir **bakteriyosin** salgılar.
- ✓ Çeşitli *Bifidobacterium* türleri, patojenik *E. coli*'nin **enterositlere yapışmasını engelleyen** organik asitler ve peptitler üretir..

Antibiyotikler ve Mikrobiyata Bozulması

Antibiyotiklerin Mikrobiyom Üzerine Etkileri

- Çeşitlilik kaybı
- Kommensal popülasyonların azalması
- Dirençli popülasyonların artması
- Metabolik kapasite değişiklikleri

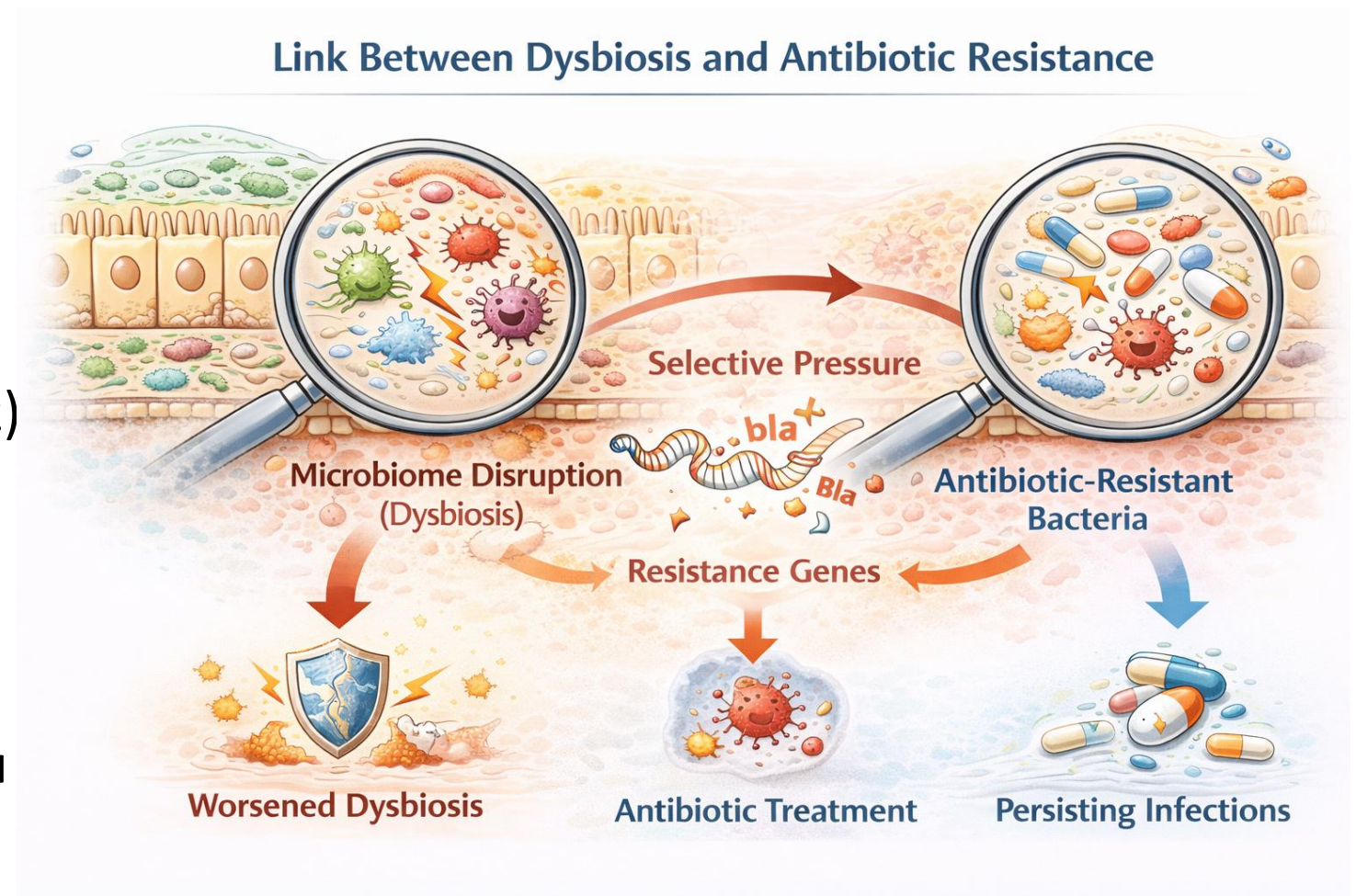


Antibiyotik Sonrası İyileşme Dinamikleri

- Akut faz (0-2 hafta): Hızlı değişim
- Orta faz (2-8 hafta): Kısmi düzelme
- Uzun dönem (6 ay+): Tam iyileşmeme veya yeni dengeler
- Kalıcı değişiklikler: Antibiyotik maruziyet geçmişine bağlı

Antibiyotik-Mikrobiyom-Enfeksiyon Döngüsü

- Antibiyotik kullanımı
- Mikrobiyom bozulması (disbiyoz)
- Kolonizasyon direncinin kaybı
- Patojen kolonizasyonu
- Enfeksiyon gelişimi
- Tekrarlayan antibiyotik kullanımı
- Direnç gelişimi



Mikrobiyom ve Antimikrobiyal Direnç

- Direnç gen havuzu (resistom)
- Yatay gen transferi
- Kolonizasyon baskısı
- Çoklu ilaç dirençli organizma (MDRO) taşıyıcılığı
- Hastane enfeksiyonları riski

Spesifik Enfeksiyon Örnekleri

Clostridioides difficile Enfeksiyonu

- Risk faktörü: Antibiyotik kullanımı
- Patogenez: Disbiyoz → kolonizasyon direnci kaybı
- Koruyucu türler: *Clostridium scindens*, *Bacteroides* spp.
- Tedavi: Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT)

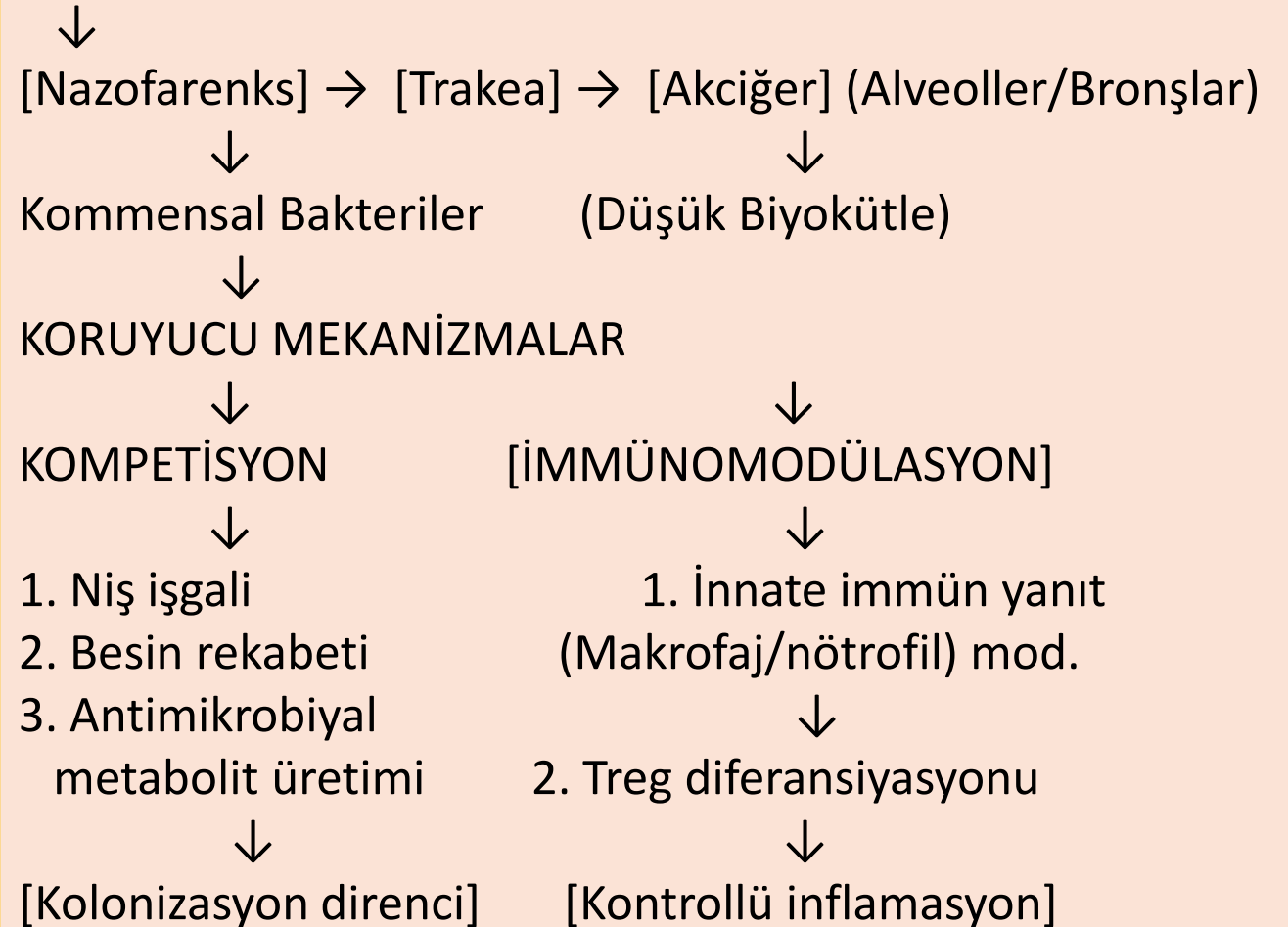
• ? PATOGENEZ DÖNGÜSÜ:

- ANTİBİYOTİK KULLANIMI
- ↓
- MİKROBİYOM BOZULMASI
- ↓
- KOLONİZASYON DİRENCİ KAYBI
- ↓
- *C. difficile* KOLONİZASYONU
- ↓
- TOKSİN A/B ÜRETİMİ
- ↓
- KOLİT ve İSHAL
- ↓
- TEKRARLAYAN TEDAVİ DÖNGÜSÜ

Solunum Yolu Enfeksiyonları

- Solunum yolu mikrobiyotası:
Nazofarenks, trakea, akciğer
- Koruyucu mekanizmalar:
Kompetisyon, immünomodülasyon
- Patojenler: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
- Bağırsak-akciğer eksenini: SCFA'ların sistemik etkileri

SOLUNUM YOLU MİKROBİYOTASI



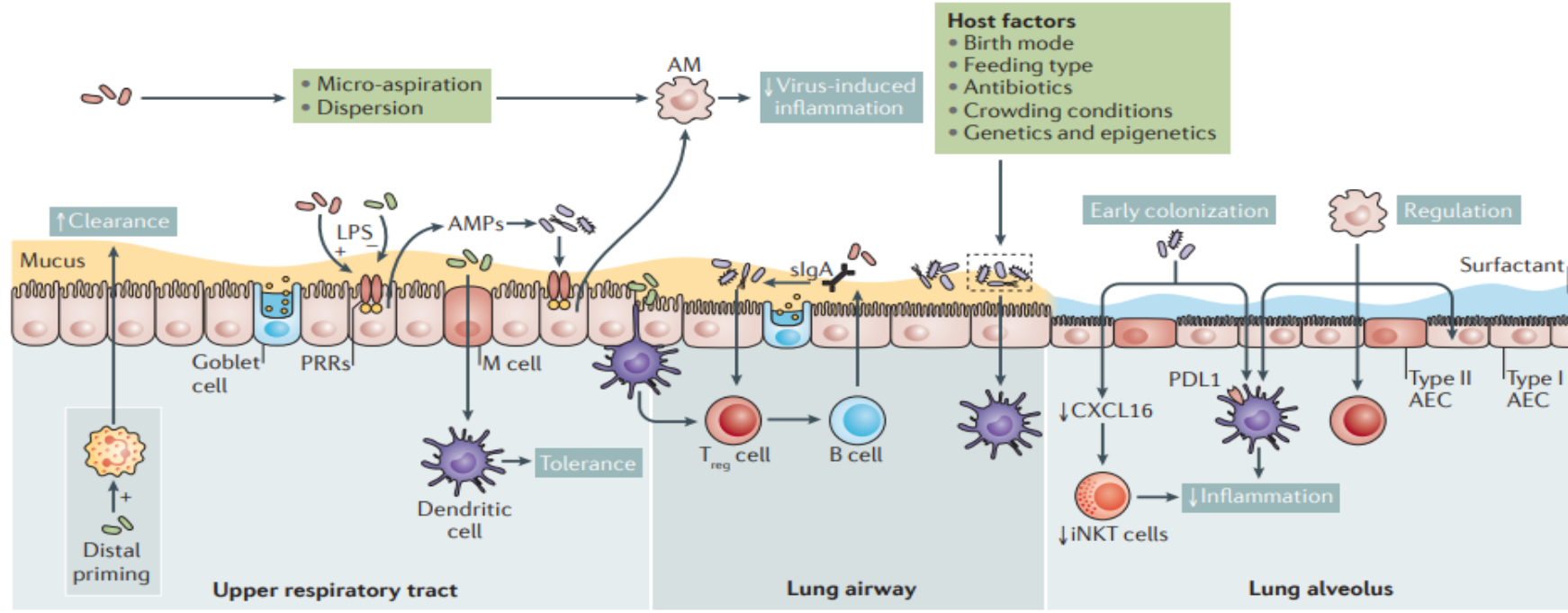


Figure 3 | **Host-microbiota interactions in the respiratory tract.** Host-microbiota interactions in the respiratory tract

- Solunum yollarındaki konak-mikrobiyota etkileşimleri çoğunlukla mukoza yüzeyinde gerçekleşir.
- Yerleşik mikroorganizmalar, epitel hücreleri, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerini lokal veya sistemik olarak uyarır,
- Mikrobiyal sinyalizasyon, anti-enflamatuar alveoler makrofajlar (AM'ler) ve düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri) gibi düzenleyici hücrelerin toplanması ve aktivasyonu için gereklidir.
- Lokal olarak, konak, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) ve salgısal immünoglobulin A (slgA) salınımı olur. Mikrobiyotanın algılanması, dendritik hücreleri aktive eder.
- Alveoler dendritik hücreler lümen mikroorganizmalarının enfeksiyonu sınırlandırabilir.
- Erken bakteriyel kolonizasyonun uzun vadeli bağışıklık düzenlemesi için anahtar rol oynadığı da söylenebilir.

Viral Enfeksiyonlarda Mikrobiyatanın Rolü

- İnfluenza A: Mikrobiyata kaynaklı TLR sinyali ile viral replikasyon inhibisyonu
- Solunum sinsityal virüsü (RSV): Mikrobiyata çeşitliliği ile hastalık şiddeti ilişkisi
- HIV: Gastrointestinal bariyer bozulması (leaky gut) ve sistemik enflamasyon

Klinik Uygulamalar ve Gelecek

Mikrobiyata Temelli Terapötik Yaklaşımlar

- Probiyotikler: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*
- Prebiyotikler: İnülin, frukto-oligosakkarit (FOS), galakto-oligosakkarit (GOS)
- Sinbiyotikler: Probiyotik + prebiyotik kombinasyonları
- Postbiyotikler: Mikrobiyal metabolitler
- FMT: Rekürren *C. difficile* tedavisi

Mikrobiyom Tabanlı Tanı ve Biyobelirteçler

- Disbiyoz indeksleri
- Patojen yük tahmini
- Enfeksiyon risk skorlaması
- Antibiyotik yanıt öngörüsü

? TANI AKIŞ ŞEMASI:

Örnek Toplama (dışkı, swab, balgam)



DNA Ekstraksiyonu



16S rRNA Sekanslama / Shotgun Metagenomik



Bioinformatik Analiz

- └ Tür kompozisyonu
- └ Çeşitlilik indeksleri
- └ Fonksiyonel potansiyel

└ Direnç gen profili



Klinik Yorumlama

- └ Disbiyoz skoru
- └ Patojen yükü
- └ Tedavi yanıtı öngörüsü

└ Kişiselleştirilmiş öneriler

Gelecek Perspektifleri ve Araştırma Yönelimleri

- Kişiselleştirilmiş probiyotikler
- Yeni nesil canlı biyoterapötikler
- Mikrobiyom dostu antibiyotikler
- Mikrobiyom haritalama ve dijital sağlık
- Mikrobiyom mühendisliği



? ROADMAP 2024-2030:

2024-2025:

- Mikrobiyom temelli biyobelirteç validasyonu
- Kişiselleştirilmiş probiyotik formülasyonlar

2026-2027:

- Mikrobiyom dostu antibiyotik geliştirme
- Sintetik mikrobiyal topluluklar

2028-2030:

- Mikrobiyom mühendisliği klinik uygulamaları
- Dijital mikrobiyom ikizleri
- Rutin klinik mikrobiyom testleri

Sonuç ve Öneriler

- Mikrobiyata, enfeksiyonlara karşı doğal bir savunma bariyeridir
- Antibiyotikler bu bariyeri bozarak enfeksiyon riskini artırır
- Mikrobiyata odaklı yaklaşımlar enfeksiyon kontrolünde yeni paradigmlar sunar
- Kişiselleştirilmiş tıp döneminde mikrobiyom/mikrobiyata profillemeye önem kazanacaktır

- Antibiyotik kullanımında mikrobiyata koruyucu yaklaşımlar
- Hastane enfeksiyon kontrolünde mikrobiyom/mikrobiyata değerlendirmesi
- Mikrobiyata temelli terapötiklerin klinik entegrasyonu
- Multidisipliner araştırma işbirlikleri

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM