

Antibiyotik Sonrası Çağa Hazırlık Mikrobiyotanın Yeniden Düzenlenmesi



Dr. Gökhan Metan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
ANKARA

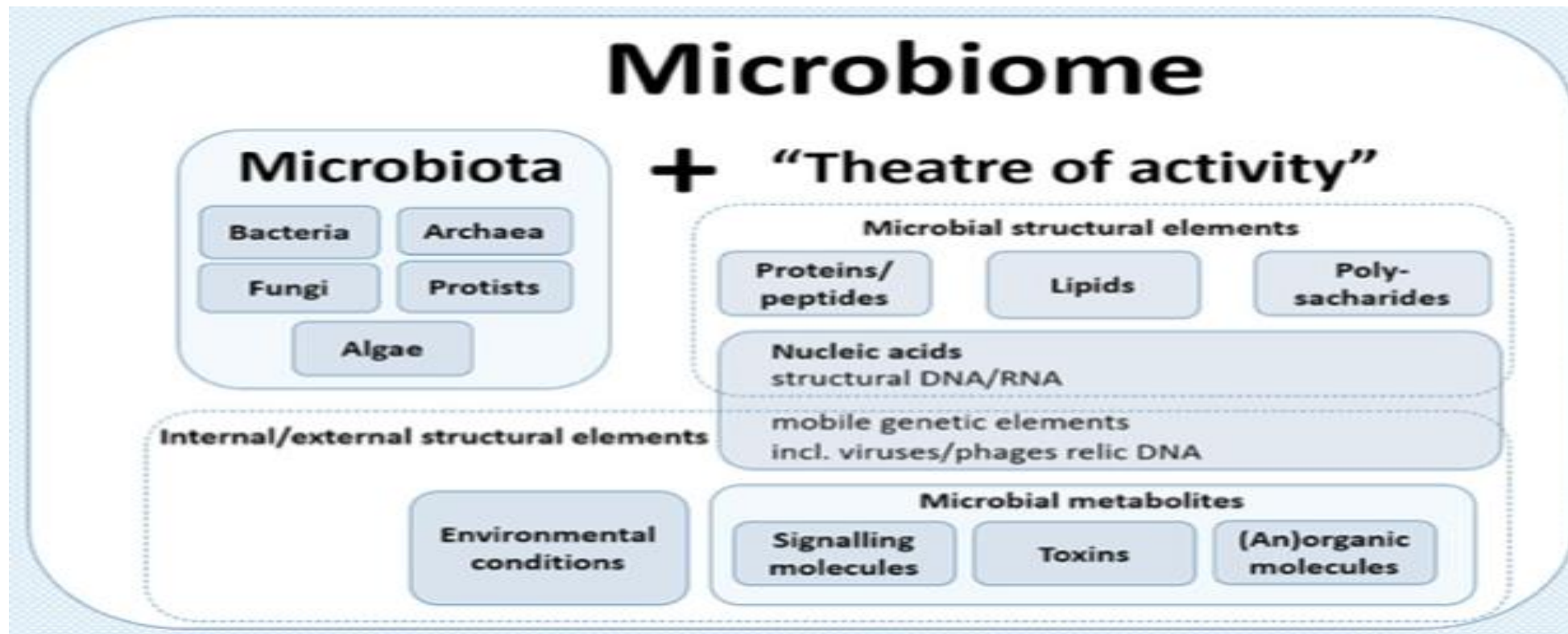
Sunum planı

- Mitrobiyota- mikrobiyon nedir?
- Mikrobiyotanın yeniden düzenlenmesinde temel yaklaşımlar
- Antimikrobiyal yönetim ve mikrobiyotanın düzenlenmesi



Mikrobiyota-Mikrobiyom

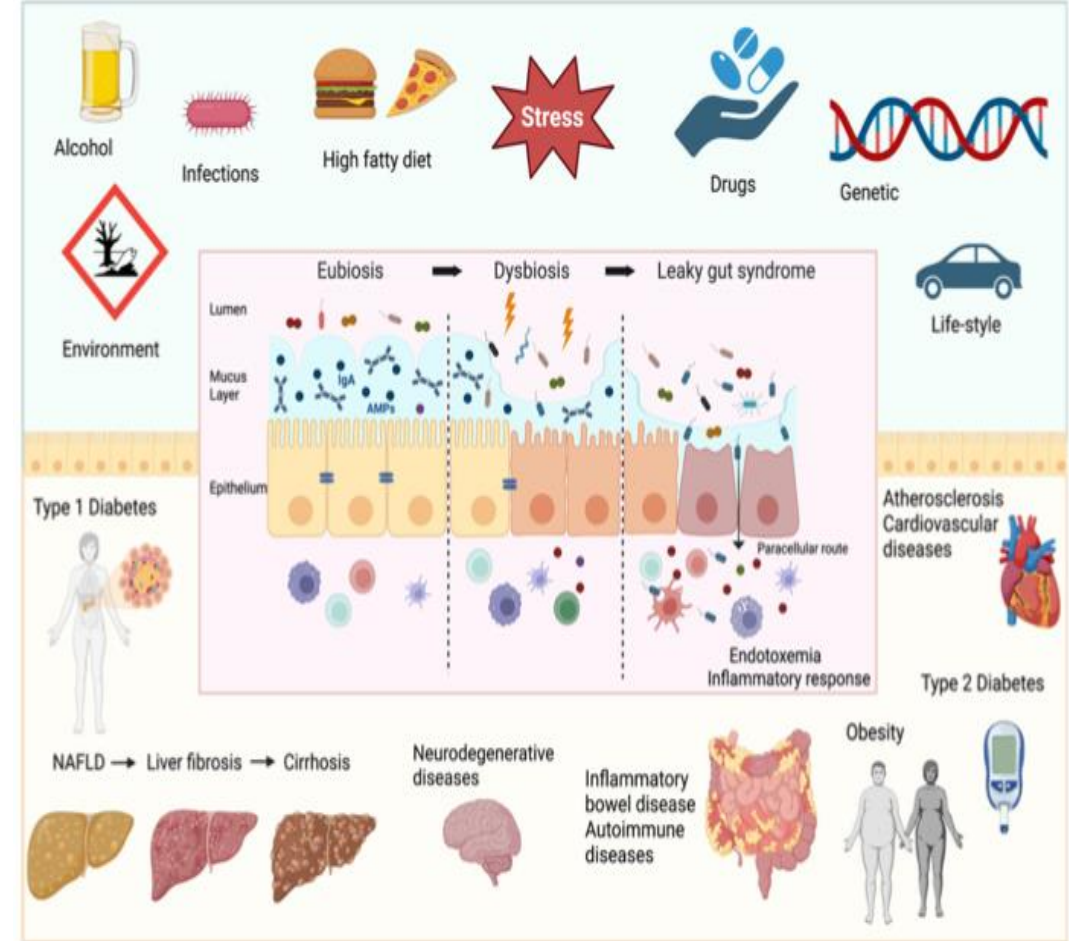
Mikrobiyom, belirli bir ortamdaki mikroorganizmaların, onların genomik elementlerinin ve ortaya çıkan ürünlerinin tümü



Mikrobiyota

- Kolonize bakterilerin çoğunluğu gastrointestinal sistemde ve bunların yaklaşık üçte ikisi kolonda bulunur
- Bağırsak mikrobiyotası birkaç yüz ile 1.000'den fazla tür içerir
- Baskın organizmalar anaeroblardır, bunu fakültatif anaeroblar ve aerobik bakteriler takip eder
- Baskın filum Firmicutes ve Bacteroidetes'tir
 - Proteobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria, Verrucomicrobia ve Actinobacteria

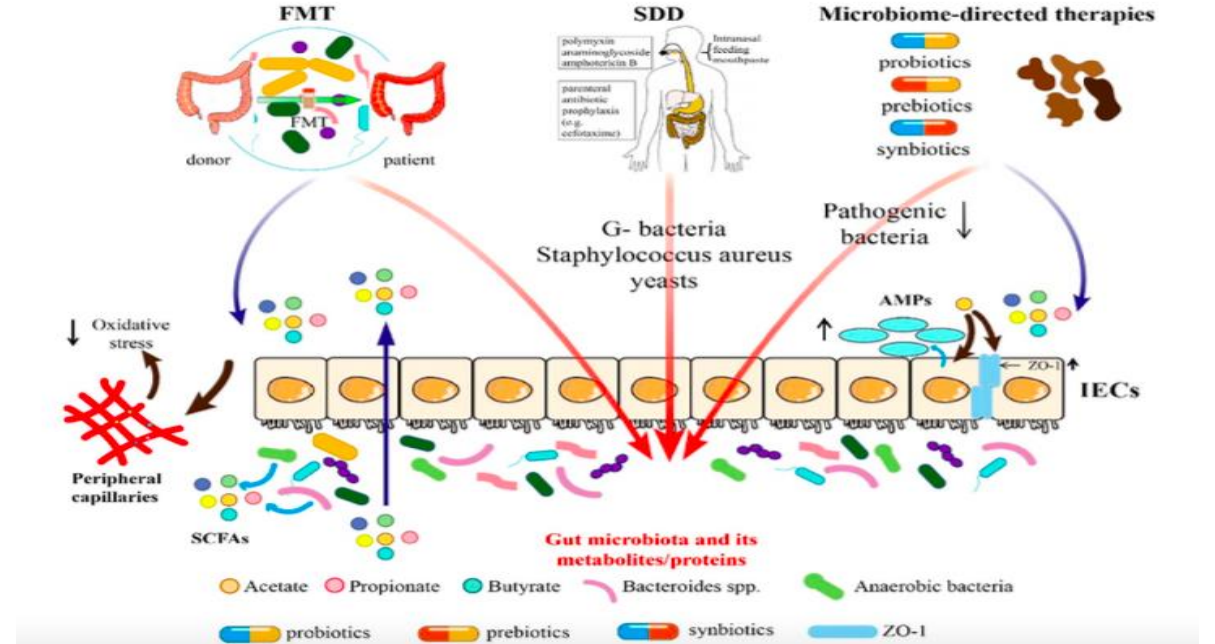
Etkileyen Faktörler



Mikrobiyotayı nasıl düzenleyebiliriz?

- Diyet ve besin takviyeleri
- Prebiyotikler ve probiyotikler
- Fekal mikrobiyota transplantasyonu
- Seçici gastrointestinal dekontaminasyonu
- Seçici orofaringeal dekontaminasyon
- Antimikrobiyal bileşikler
- Antibiyotiklerin şelat oluşturmalarına veya antibiyotiklerin bozulmasına yol açan maddeler
- Antimikrobiyal yönetim

Kaybolmasını engelle
Kaybolanı yerine koy



Diyet ve besin takviyeleri

Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
- Düşük yağ protein ve bitkisel polisakkaritin yanı sıra yüksek lif içeren diyetler bağırsak mikrobiyomunun bakteriyel çeşitliliğini ve kolonizasyon direncini korur - Konjak Glukomannan, insan sütü oligosakkaridleri veya bazı Çin ilaçları - bağırsak mikrobiyotanın restorasyonunu destekler - İntestinal alkalin fosfatazın oral takviyesi, bağırsak mikrobiyotasının bozulmasından sonra normal bağırsak mikrobiyotasının korunması ve hatta restorasyonu ile ilişkilendirilmiştir	- Kolay uygulanır - Doğal maddeler olması nedeniyle herkese verilebilir - Yan etkiler çok nadir	İnsanlar üzerinde uygulama ile ilgili veri çok sınırlı

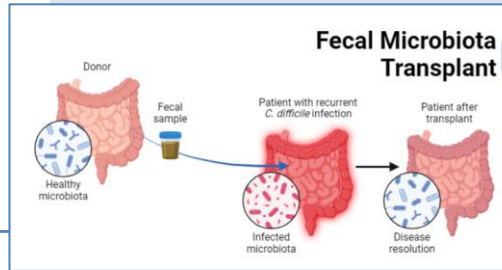
Prebiyotikler ve probiyotikler

Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
• Prebiyotikler bağırsaklara patojenik mikroorganizmaların yerleşmesine engel olan bifidobakteriler ve laktobasiileri stimüle eder • Probiyotikler ise bağırsaklara patojenik mikroorganizmaların yerleşmesine engel olur	• Genelde uygulanması ve elde edilmesi kolay • Mühendislik aşamaları ile elde edilen bazı probiyotikler hedef mikroorganizmaya karşı etkili olabilir (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	• Disbiyozis gelimesinde birçok farklı mekanizma mevcut. Her biri için özel probiyotiği belirlemek zor • VRE ve MRSA için sonuçlar olumlu fakat gram negatif bakterilerde aynı etkinlik gösterilememiş • Yoğun bakım hastalarında ve immünsüpresif hastalarda bakteriyemi gelişmesine neden olabiliyor



Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT)

Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
- Kolonu dengeli ve sağlıklı mikrobiyota ile yeniden doldurmak - Bağırsak lümenindeki mikroçevreyi değiştirir, patojen bakteriler ile besin ve yerleşim yerleri için bir yarışma oluşturur - T-lenfosit ilişkili reaksiyonları ve IgA salgısını yeniden düzenler - FMT sonrası ikincil safra asitlerinin salgısında artış T-hücre regülasyonuna katkıda bulunur	<i>Clostridioides difficile</i> enfeksiyonlarında etkinliğine ait geniş kapsamlı veri - Uygulamanın standartları konusunda yeterli bilgi birikimi ve uygulama rehberleri - Ticari ürünler	- Bulantı, ateş, abdominal hassasiyet, kabızlık veya ishal, kramp ve abdominal şişkinlik gibi hafif -orta şiddette ve kendi kendini sınırlayan yan etkiler - Aspirasyon pnömonisi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, irritabl bağırsak hastalığının geçici nüksetmesi gibi ciddi yan etkiler - Nadiren prosedüre bağlı bağırsak perforasyonu



Seçici gastrointestinal dekontaminasyon

Seçici orofaringeal dekontaminasyon

Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
Mümkün olduğunda spektrumu dar antibiyotikler ile orofarinks veya gastrointestinal sistemde çok ilaca dirençli (ÇİD) bakterilerin çoğalmasını engellemek	ÇİD bakteri oranının düşük olduğu ölkelerde yoğun bakım ünitelerinde pnömoni veya kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesi azalttığı gösterilmiş	- Direnç oranlarının yüksek olduğu klinik ortamda etkinliğine ait veri yok - Selektif dekontaminasyon için kullanılan antibiyotiklerin kendilerine veya diğer antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine katkıda bulunması olasılığı

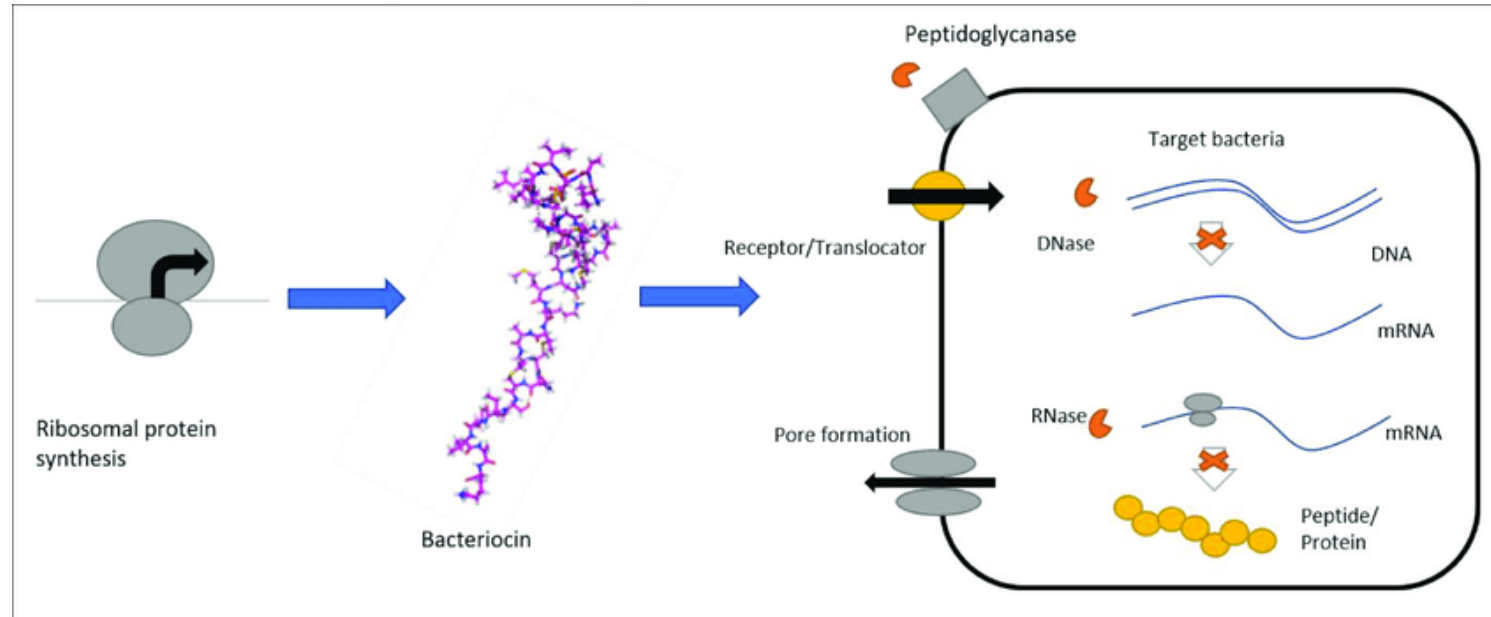
Şelat oluşturan veya antibiyotiklerin bozulmasına yol açan maddeler

Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
Dışkı veya safra yoluyla atılan antibiyotiği kolona ulaşmadan önce emilmesi veya parçalanması böylece antibiyotik serum seviyelerini etkilenmeden bağırsak mikrobiyotasını korunması	Ciddi bir yan etki beklenmiyor	Deneyssel, klinik veri yok

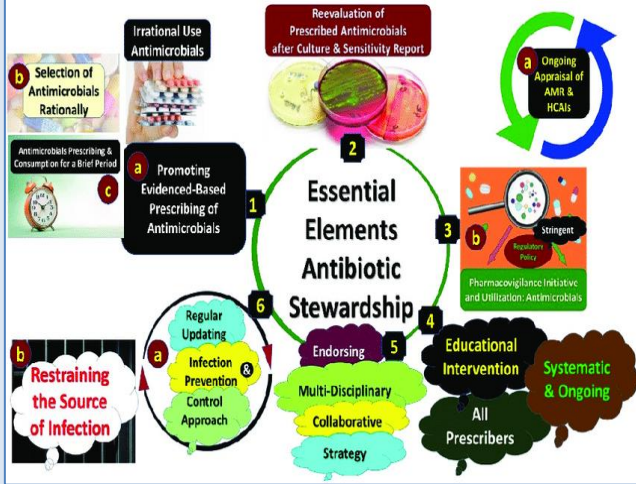
Beta-laktamaz enzimleri	P1A, bağırsaktaki rezidü penisilin, aminopenisilinler ve üreidopenisilinleri parçalamak için geliştirilen ilk beta-laktamazdır Hayvan modellerinde etkisi gösterilmiş Ribaksamaz; seftriakson gibi bir IV beta-laktam antibiyotik veya bir β-laktam/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonu ile eş zamanlı olarak uygulandığında, ince bağırsakta antibiyotiği hidrolize edebilir SYN-006 karbapenemler dahili tüm beta-laktamlara etkili
Şelat oluşturan moleküller	DaV-132; Oral kullanımda Terminal ileum veya proksimal kolonda kinolonları inhibe ettiği gösterilmiş

Antimikrobiyal bileşikler

Etki mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
Bakteriyosinler (tihurisin) patojenik bakterilerin üremesini engeller	Fare modellerinde <i>Clostridioides diffcile</i>'yi seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir	Deneysel, klinik veri yok



Antimikrobiyal yönetim

Gerekçe	Avantajları	Dezavantajları
Direnç genlerinin/bakterilerin seçilmesinin engellenmesi - Mümkün olan en dar spektrum ve en kısa süreli tedavi - Gereksiz anaerop tedaviden kaçınma - Biliyer sistem ve kolon konsantrasyonu düşük ajanları tercih - Kaynak kontrolü - Uygun doz	Tüm sağlık kurumlarında uygulanabilir 	- Yoğun iş gücü gerektiriyor - Multidisipliner çalışma zorunluluğu - Yapay zeka veya bilgisayar karar destek sistemleri etkinliği artırabilir, fakat maliyet yüksek, standardizasyon (?) - ÇİD bakteri enfeksiyonu oranlarında azalmanın olduğu çalışmaların pek çoğunda AYP tek müdahale değil

Hangi antibiyotik-antibiyotiklerin kullanımını kısıtlayalım?

- Çalışmaların çoğunda karbapenem kullanımı kısıtlanmış, refleks olarak piperasilin-tazobaktam kullanımı artmış
- Hacettepe ÜTF İç Hastalıkları ve Onkoloji Klinikleri'nde 31 Ekim 2022- 15 Temmuz 2023 arasında karbapeneme dirençli Enterobacterales (KRE) kolonizasyonu için taranan 156 hasta

	KRE kolonizasyonu yok (n=117)	KRE kolonizasyonu var (n=39)	p değeri	Odds Oranı (%95 Güven aralığı)
Karbapenem	9 (7.7)	15 (38.5)	<0.001	7.50 (2.94-19.15)
Piperasilin-tazobaktam	14 (12.0)	13 (33.3)	0.002	3.68 (1.54-8.77)

Suçlu kim?



- Toplam 36 fare
- İnsanda kullanılan doza denk günlük piperasilin-tazobaktam (TZP) veya meropenem (14 gün/subkutan)
 - Kontrol (n=6)
 - Meropenem (n=6)
 - Piperasilin-tazobaktam (TZP) (n=6)
 - Siklofosfamid (n=6)
 - Siklofosfamid ve meropenem (n=6)
 - Siklofosfamid ve TZP (n=6)
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası dışkıdan KRRE taraması;
 - 0, 3, 7 ve 10. günde kültür
 - 14. günde PZR ve kültür

- Alınan 196 dışkı örneğinden 17 (%8.6)'sinde Enterobacterales üremesi
- Tamamı karbapeneme duyarlı
- TZP veya; TZP + siklofosfamid uygulanan farelerde 7. gün ve sonrasında sekiz adet GSBL üreten Enterobacterales (8/12)
 - *Klebsiella pneumoniae*, n= 6
 - *Enterobacter cloacea complex*, n= 2

Piperasilin-tazobaktam ile karşılaşma sonrası direnç

- Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı *E. coli* (TZP-1) ve tüm antibiyotiklere duyarlı *K. pneumoniae* (TZP-2)
- Mikroplaklarda ardışık olarak TZP ile 10 karşılaşma
- karşılaşma sonrası üremenin en zayıf olarak gözleendiği kuyucuktan katı besiyerine pasaj ve yeniden mikroplakta inkübasyon

	Başlangıç MİK ug/mL	Karşılaşma sonrası MİK ug/mL
TZP-1		
• Piperasilin-tazobaktam	1	8
• Ertapenem	0.004	0.015
TZP-2		
• Piperasilin-tazobaktam	1	128
• Ertapenem	0.015	0.5

Ertapenem ile karşılaşma sonrası direnç

- Mikroplaklarda ardışık olarak ertapenem ile 10 sefere kadar karşılaşma

	Başlangıç MİK ug/mL	Karşılaşma sonrası MİK ug/mL
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>E. coli</i>	0.004	0.03 (Onuncu karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>K. pneumoniae</i>	0.015	0.5 (Onuncu karşılaşma)

GSBL- *K. pneumoniae* Ertapenem ile karşılaştığında

- Mikroplaklarda ardışık olarak ertapenem ile 10 sefere kadar karşılaşma

	Başlangıç MİK ug/mL	Karşılaşma sonrası MİK ug/mL
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>E. coli</i>	0.004	0.03 (Onuncu karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>K. pneumoniae</i>	0.015	0.5 (Onuncu karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan GSBL üreten <i>K. pneumoniae</i>	0.125	1 (Altıncı karşılaşma)

Melez bakteri popölasyonunun ertapenem ile karşılaşması sonrası direnç

	Başlangıç MiK ug/mL	Karşılaşma sonrası MiK ug/mL
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>E. coli</i>	0.004	0.03 (Onuncu karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>K. pneumoniae</i>	0.015	0.5 (Onuncu karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan GSBL üreten <i>K. pneumoniae</i>	0.125	1 (Altıncı karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>E. coli</i> ve <i>blaOXA-48</i> pozitif <i>E. coli</i> melezi	0.25	1 (Dördüncü karşılaşma)
• Fare dışkısından soyutlanan tüm antibiyotiklere duyarlı <i>K. pneumoniae</i> ve <i>blaOXA-48</i> pozitif <i>K. pneumoniae</i> melezi	0.125	1 (Dördüncü karşılaşma)

Mikrobiyotanın korunması en etkin yöntem: Enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü

Gerekçe	Avantajları	Dezavantajları
Dirençli mikroorganizmaların yayılması önlenir	- Kanıtı dayalı - Birçok farklı ülke ve ortamda etkinliği gösterilmiş - Maliyet etkin	- Yoğun iş gücü - Multidisipliner çalışma zorunluluğu - İrade ve kararlılığa ihtiyaç var



Son söz;

- Mikrobiyotayı düzenlemeye yönelik tedavi yaklaşımları umut verici, fakat ÇİD bakterilerin ardışık salgınlar oluşturduğu ortamlarda etkinlik ???

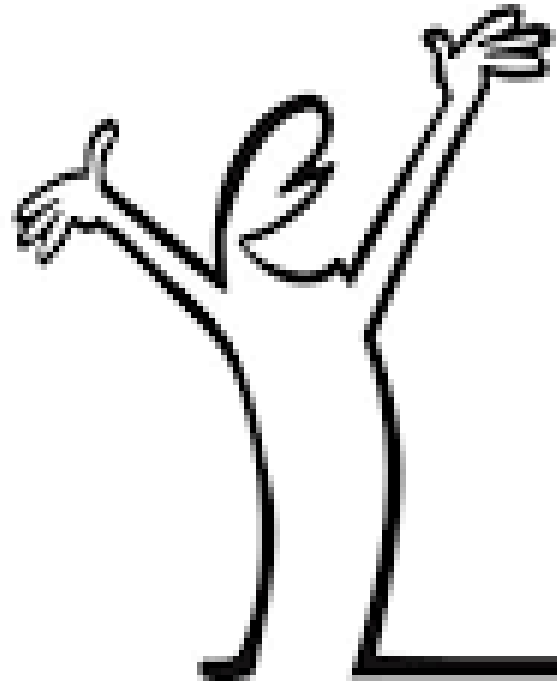
Antimikrobiyal ajanların etkin ve doğru kullanılması
Enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü en etkin yöntemler

**Enfeksiyonların Önlenmesi
Hepimiz Sorumluluğu**



Mikrobiyota konusunda okuma önerileri

- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al., Sessitsch A, Schlöter M. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020 Jun 30;8(1):103
- He S, Lin F, Hu X, Pan P. Gut Microbiome-Based Therapeutics in Critically Ill Adult Patients-A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 ;15(22):4734
- Matzaras R, Nikopoulou A, Protonotariou E, Christaki E. Gut Microbiota Modulation and Prevention of Dysbiosis as an Alternative Approach to Antimicrobial Resistance: A Narrative Review. *Yale J Biol Med*. 2022 ;95(4):479-494
- Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota-Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3074
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-293



Tesekkürler