

---

Antibiyotiklerin iki yüzü:  
**Hayat Kurtarıcı &  
Mikrobiyota Bozucu**

---



# ANTİBİYOTİKLERİN İKİ YÜZÜ: HAYAT KURTARICI & MİKROBİYOTA BOZUCU

**Bir sayfa kapanıyor: 20. yüzyılda antibiyotiklerin keşfi ile, enfeksiyonlar ile savaşma konusundaki şüpheyi mahal bırakmayan faydasına rağmen bu tedavi tipi özellikle mikrobiyota disbiyozisi ve antibiyotik direnci olmak üzere önemli sağlık endişelerine yol açıyor.**

Antibiyotiklerin daha rasyonel bir kullanımının çoktan vakti gelmiş olmasına rağmen, son 80 yıl içinde antibiyotiklerin yaygın kullanımının milyonlarca hayat kurtardığını unutmamalıyız. Antibiyotikler bakteri enfeksiyonlarına karşı savaşımızda bizim en temel silahımız görevini görmüştür. **Aşılar ile birlikte antibiyotikler ortalama yaşam süresine yaklaşık 20 yıl eklemiştir<sup>1</sup>.**

**"Her gün 1000 kişiden 18'i antibiyotik kullanıyor<sup>5</sup>."**

## ANTİBİYOTİK ÇAĞINDAN MİKROBİYOTA ÇAĞINA

Ne yazık ki antibiyotikler sadece patojen bakterileri değil, konakçı bakterileri de yok etmektedir<sup>2</sup>. **Bağırsak mikrobiyotası etkilenmekte ve aynı şekilde patojenlerin fazla çoğalmasına karşı koruma sağlayan tüm diğer insan mikrobiyotaları (cilt, akciğer, üro-genital...) da etkilenmektedir.**

Sağlıklı bir mikrobiyotayı herhangi bir kesinlikle ile tanımlamak ve disbiyozisin yeterli bir tanımını sağlamak hala güç olsa da bilim antibiyotiklerin bu

## DISBIYOZİS

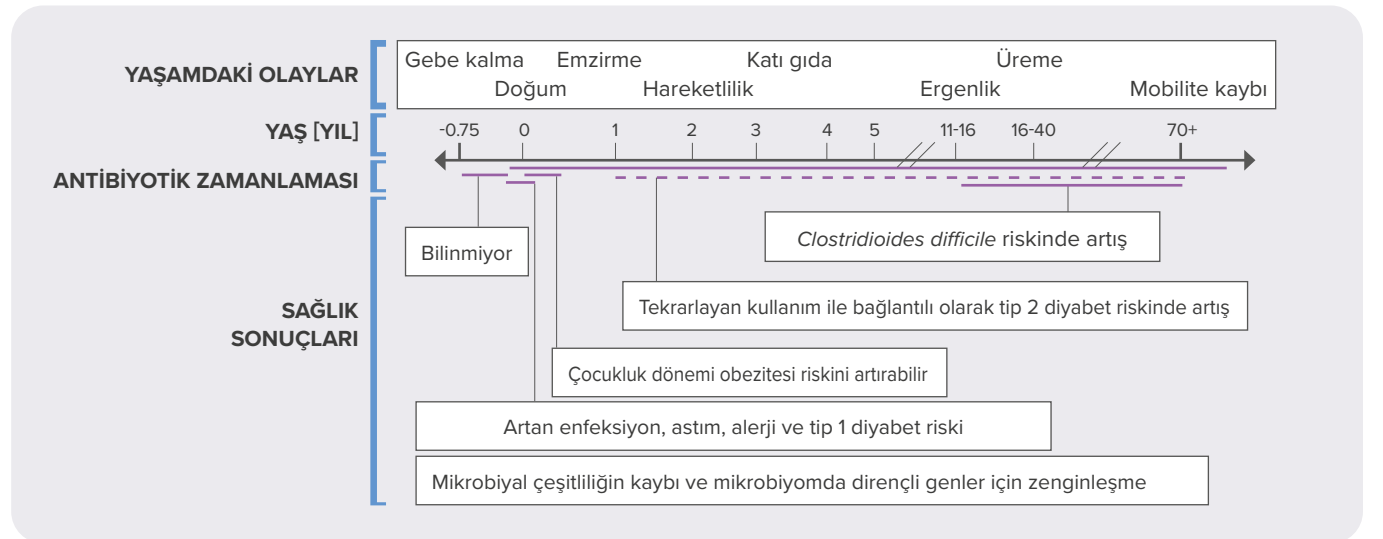
"Disbiyozis" homojen bir olay değildir: her bireyin sağlık durumuna göre değişir. Çoğunlukla, mikrobiyal eko-sistemi bozan çevresel ve konak ile ilişkili faktörlerin neden olduğu mikrobiyotanın bileşiminde ve fonksiyonlarında değişiklik olarak tanımlanır.<sup>4</sup>

ekosistemleri etkileme şekillerini ve dolayısıyla bu değişikliklerin kısa ve uzun vadede sağlık üzerindeki etkilerini anlamaya başladı<sup>3</sup> (Bkz. Şekil 1).

## ANTİBİYOTİK DİRENCİ, TÜM DÜNYAYI İLGİLENDİREN BİR HALK SAĞLIĞI PROBLEMİ

Antibiyotiklerin insanlarda ve hayvanlarda yaygın şekilde fazla kullanılması ve yanlış kullanılması nedeniyle hem zararsız hem de yaşamı tehdit edici enfeksiyonlara neden olan bakteriler bunlara karşı gittikçe daha dirençli hale gelir. 2015 yılında antibiyotik dirençli patojenlerin Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 50.000'den fazla ölüme yol açtığı tahmin edildi<sup>3</sup>. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), "Antibiyotik direnci bugün küresel sağlık, gıda güvenliği ve kalkınma önündeki en büyük tehditlerden biridir" diye belirtiyor.

**ŞEKİL 1.** Mikrobiyotanın antibiyotiğin tetiklediği disbiyozise bağlı sağlık sonuçları (kaynak: adapted from Langdon *et al.*, 2016<sup>3</sup>)



Mor çizgiler söz konusu dönemde tek bir doz antibiyotiğin bir olumsuz sağlık etkisi ile ilişkilendirildiğini göstermektedir; kesik mor çizgi söz konusu süre içinde bağlantının gözlemlenebilmesi için birden fazla doz antibiyotik gerektiğini göstermektedir.

1. WHO <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance>.  
2. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-545. 3. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8(1):39. 4. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-232. 5. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva; 2018.

# ÖZET

Bağırsak Mikrobiyotası  
*Sayfa 4-5*

Üro-genital Mikrobiyota  
*Sayfa 6-7*

Cilt Mikrobiyotası  
*Sayfa 8-9*

KBB Mikrobiyotası  
*Sayfa 10*

Akciğer Mikrobiyotası  
*Sayfa 11*

# DİYAREDEN KRONİK HASTALIKLARA: ANTİBİYOTİK İLE BAĞLANTILI BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI DİSBIYOZİSNİN İYİ BELGELENMİŞ SONUÇLARI

**Antibiyotik tedavisi bazen herhangi bir bariz kısa dönemli yan etki olmadan gerçekleşebilir. Bununla birlikte disbiyozis, hastaların %35'ine varan bir bölümünde ishali tetikler; uzun vadede antibiyotiğin neden olduğu mikrobiyotadaki değişimler alerjik, otoimmün veya metabolik hastalıklar için bir risk faktörü olabilir.**

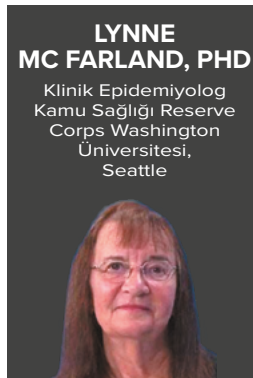
Antibiyotikler bakteri enfeksiyonlarına karşı savaşımızda güçlü bir araçtır. Ancak, araştırmalar bağırsak kanalında yaşayan trilyonlarca konakçı bakteri üzerinde kötü etkilerini de belgelemiştir. Bu sonuçta ortaya çıkan disbiyozis, bağırsak mikrobiyotasının koruyucu fonksiyonlarını yerine getirme becerisini azaltmaktadır. Kısa vadede, disbiyozis fırsatçı patojenler ve çoklu-dirençli bakterilerin seleksiyonu için kapıyı açık bırakmaktadır. Uzun vadede, **belirli ölçüde elastikiyeti olsa da bağırsak mikrobiyotası bazen kendini tamamen eski haline getiremez<sup>12</sup>**; bunun bazı hastalıklara davetiye çıkardığı anlaşılmıştır. Yakın tarihli araştırmalar normal mikrobiyomun antibiyotiklerin

## Antibiyotik alan hastaların %35'ine varan oranında diyare oluşur<sup>3,5,6</sup>.

bakteriyel çeşitliliği ve bolluğu değiştirebileceğini ve bu etkinin uzun süreli olabileceğini (genelde antibiyotik tedavisi kesildikten 8-12 hafta sonrasında kadar) göstermiştir<sup>3,4</sup>.

### DİYARE (ISHAL), ANTİBİYOTİKLERİN EN YAYGIN ADVERS ETKİSİ

Kısa vadede ana sonuç olarak, antibiyotikler ile tedavi edilen hastaların bazıları çoğunlukla diyareye yol



LYNNE  
MC FARLAND, PHD

Klinik Epidemiyolog  
Kamu Sağlığı Reserve  
Corps Washington  
Üniversitesi,  
Seattle

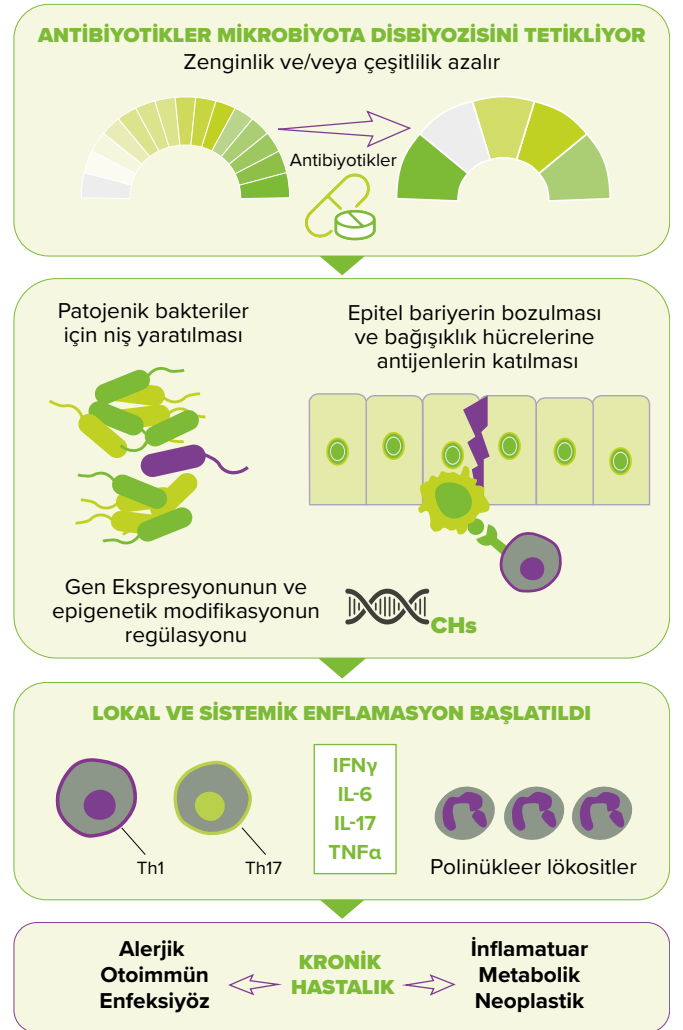
### UZMAN GÖRÜŞÜ

Antibiyotikler koruyucu bağırsak mikrobiyotasını bozabilir; bu durum antibiyotik ilişkili diyare (hastaların %35'ine varan oranda) dahil istenilmeyen sonuçlara ve artan sağlık hizmetleri maliyeti ile ölümlere ilişkin olarak küresel bir endişe olan antibiyotik dirençli patojen suşlarının gelişmesine yol açabilir.

açacak şekilde bağırsak geçişlerinde bir değişiklik yaşar.

Antibiyotik ilişkili diyare (AAD) insidansı çeşitli faktörlere bağlıdır (yaş, ortam, antibiyotik türü vb.) ve antibiyotik alan hastaların % 5 ile 35'i arasında değişebilir<sup>3,5,6</sup>. Çocuklar arasında bu yüzde, %80'e çıkabilir<sup>3</sup>. Çoğu zaman antibiyotiğin neden olduğu disbiyozisin yol açtığı bu diyare tamamen fonksiyondur. Çoğunlukla

**ŞEKİL 2:** Antibiyotik nedenli bağırsak disbiyozisinin aşağı yönde etkileri. (kaynak : adapted from Queen et al., 2020<sup>10</sup>)



1. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. 2. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbiosis and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. 3. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. 4. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes*. 2017;8(1):17-32.

hafif yoğunlukta ve 1-5 gün arasında sürdükten sonra kendi kendine geçer. Klindamisin sefalosporinler, ve ampisilin/amoksisilin gibi geniş spektrumlu antimikrobik etki gösteren antibiyotikler daha yüksek diyare oranları ile ilişkilendirilmektedir<sup>6</sup>.

### C. DIFFICILE DİYARE OLGUSU

**Vakaların %10 - %20'sinde diyareye *Clostridium difficile* (önceden *Clostridium di cile* olarak bilinirdi) tarafından mikrobiyotanın kolonizasyonu neden olmaktadır<sup>6</sup>.** Sporlar aracılığıyla ortamda kalan bu bakteri gram pozitif, spor oluşturan, zorunlu anaerob bir bakteridir. Enfeksiyonlar sporların vücuda alınması ile oluşur. Belirli durumlarda (örn. antibiyotiğin tetiklediği disbiyozis), sporlar filizlenir ve bu fırsatçı patojenin vejetatif bakteri hücreleri bağırsakları kolonize edebilir. İnfektif evrede, *C. difficile* kolonositlere zarar veren ve orta şiddette diyareden psödomembranöz kolit, toksik megakolon ve/veya ölüm gibi çeşitli klinik görümlere sahip inflamatuvar yanıt tetikleyen 2 toksin üretir.

## Neredeyse AAD vakalarının 1/3'ünün nedeni *C. difficile*'dir<sup>3</sup>.

*C. difficile* enfeksiyonu (CDI) için en çok bilinen yaygın risk faktörleri arasında 65 yaşından büyük olmak, proton pompası inhibitörlerinin kullanımı, komorbiditeler ve tabii ki antibiyotik kullanımı yer alır. En sonucusu CDI için en ilişkili değiştirilebilir risk faktörüdür. Antibiyotiklerin CDI ile ilişkisi, hastanelerde ve daha yakın tarihte toplumsal ortamlarda, penisiline maruz kalan insanlar için orta dereceden, florokinolonlara maruz kalanlar için yüksek ve klindamisin alanlar için en yüksek enfeksiyon riskine kadar değişen şekilde tespit edilmiştir<sup>7</sup>. Tekrasiklinler ise riskte herhangi bir artışı tetiklemez<sup>8</sup>. Hastane ortamında

## HASTALIKLARA AÇIK KAPI

Antibiyotiğe maruz kalmanın neden olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmanın lokal ve sistemik olarak inflamatuvar yanıtları artırarak çeşitli kronik hastalıklar riskini artırdığından ve böylelikle çalışması bozulmuş bir metabolizmaya ve zarar görmüş bağışıklık homeostazına yol açtığından da şüphelenilmektedir<sup>10</sup>(şekil 2, sayfa 4). Bağışıklık sisteminin oluşmasının yanında bağırsak mikrobiyotasının olgunlaştığı perinatal dönemin, antibiyotik kaynaklı disbiyozisin uzun süreli sağlık etkilerine, bir başka deyişle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (örn. Crohn hastalığı) atopik hastalıklar (örn. astım) ve metabolik hastalıklar (örn. tip 2 diyabet, obezite) dahil yaşamın ilerleyen yıllarında daha yüksek hastalık riskine dönüştüğü özellikle hassas bir zaman olduğu gösterilmiştir.

en yüksek CDI oluşma riski sefalosporinler (2'den 4. jenerasyona kadar), klindamisin, karbapenemler, trimetoprim/sülfanomidler, florokinolonlar ve penisilin kombinasyonları için gözlemlenmiştir<sup>9</sup>.

## BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ANTİBİYOTİK DİRENCİ DEPOSU HALİNE GELDİĞİNDE

Antibiyotiklere maruz kaldıklarında mikrop toplulukları kısa vadede sadece bileşimlerini değiştirerek değil ayrıca evrimleşerek, antibiyotik dirençli genleri optimize ederek ve dağıtarak tepki verirler. **Antibiyotiklere aşırı maruz kalan insan bağırsak mikrobiyotası artık yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da** önemli bir direnç genleri deposu olarak kabul edilmektedir<sup>2</sup>. Bakteri enfeksiyonları ile savaşma konusunda artan zorluğa katkıda bulunan antibiyotik direnci önemli bir kamu sağlığı sorunu haline gelmiştir.

## KLİNİK OLGU yazarın Lynne V. McFarland, PhD

- 53 yaşında bir kadın ateş ve yorgunluk ile birlikte 3 gündür devam eden solunum yolu semptomları (öksürük, boğaz ağrısı ve nezle) nedeniyle doktora gitti. Eşlik eden hastalığı yoktu ve genel olarak sağlıklıydı. Doktoru balgam numunesi istedi ve 10 günlük oral sefaklor (500 mg, günde 2 defa) tedavisi verdi. Balgam numunesi patojenler açısından negatifti.
- Antibiyotiğin 3. gününde hastaneye yattı çünkü hastada akut diyare (günde altı defa sulu dışkılama ve abdominal kramplar) başladı ve solunum semptomları geçmedi. Laboratuvar kültürleri (balgam ve dışkı) patojenler için negatifti. Antibiyotikleri kesmesi söylendi ancak diyare sonraki iki gün boyunca devam etti.
- Doktoru bir hafta boyunca eritromisin (500 mg günde üç defa) ve bir probiyotik kullanması için reçete yazdı. Solunum yolu semptomları ve diyaresi dört gün içinde geçti ve bir gün sonra herhangi bir komplikasyon olmadan taburcu edildi.

5. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 6. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445-461. 7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:194. 8. Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-2332. 9. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-891. 10. Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1092-1103.

# ÜRO-GENİTAL MİKROBİYOTA: HER ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDEN SONRA MİKOZ VEYA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ SPEKTRUMU

**Kısırdöngü. Vulvovajinal kandidiyaz gibi vajinal sistem enfeksiyonları Vajinal çoğunlukla antibiyotik tedavisinde sonra ve bazen de aynı enfeksiyonları tedavi etmekte yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin verilmesinden sonra ortaya çıkar. Durum üriner sistem enfeksiyonları için daha iyi değildir: normalde bu enfeksiyonları tedavi etmekte kullanılan antibiyotikler, bu enfeksiyonların meydana gelmesi açısından bir risk faktörü haline gelmiştir.**

Geçmişte en son bilimsel çalışmalara kadar idrar steril olarak kabul ediliyordu. Diğer mikrobiyotalara kıyasla bu eko-sistemin düşük biyo-kütlesi vardır<sup>1</sup>. Kesin bileşime ilişkin bir fikir birliğine henüz ulaşamadıysa da, 4 ana soydan (Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, ve Bacteroidetes) yaklaşık 100 tür tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Üriner sistem mikrobiyotasının rolü şu anda tartışma konusu olsa da, azalan çeşitliliğin

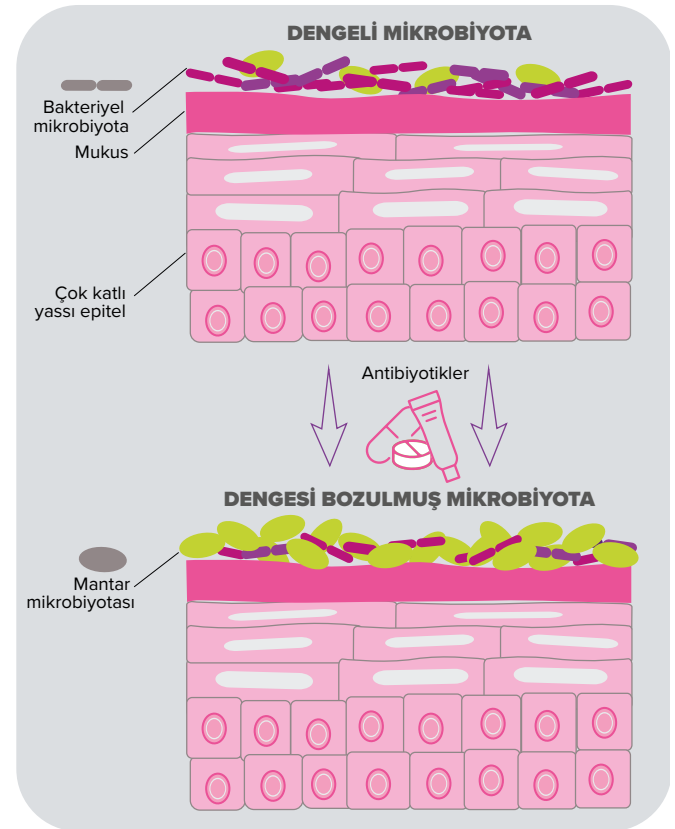
## HER ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BİR MANTAR SPEKTRUMU

Antibiyotik tedavisi alan birçok kadının korktuğu şey: antibiyotik sonrası vulvo-vajinal kandidiyaz oluşması. Bu endişe yersiz değildir: **İster sistemik isterse lokal**

**ŞEKİL 3 :** Antibiyotiklere maruz kalmanın tetiklediği Maya mantarı üremesi

**Antibiyotik tedavisinden sonra, kadınların % 10 ile 30'unda vulvovajinal kandidiyaz görülmektedir<sup>5</sup>.**

üriner sistem enfeksiyonları için bir risk faktörü olarak görüldüğü iyi anlaşılmıştır. Ancak diğer yandan vajinal mikrobiyota, düşük çeşitliliğe sahip olmaktan ve çoğunlukla lactobacillus tarafından domine edilmekten fayda görür<sup>3</sup>. Kadınlar arasında ciddi oranda farklılığa rağmen, vajinal florada 5 vajinal topluluk durumu tipi (CST) tanımlanmıştır: 4 tanesi *Lactobacillus* cinsinden (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* or *L. jensenii*) bir veya daha fazla tür ile domine edilmiştir ve bir tanesi poli-mikrobiktir<sup>4</sup>. **Her iki durumda da, antibiyotik tedavisi sonrası disbiyozis enfeksiyon riskini artırabilir<sup>5</sup>.**



**DR. JEAN-MARC BOHBOT, MD, PHD**

Androloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Uzmanı, Institut Alfred Fournier, Paris (Fransa)



## UZMAN GÖRÜŞÜ

Üriner sistem enfeksiyonları aşağıdaki üç mikrobiyotadan birindeki denge bozukluklarıyla yakından ilgilidir: idrar steril olmadığı için üriner mikrobiyotaya; üriner mikrobiyota ile birçok benzerlik taşıyan vajinal mikrobiyota; ve üriner sistem enfeksiyonlarında rolü olan patojenlerin (örn. anüsten vulvar vestibüle oradan da idrar kesesine geçen *E.coli*) kaynağı olan bağırsak mikrobiyotası.

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, et al. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020 Apr 28;11(2):e00218-20. 2. Morand A, Cornu F, Dufour JC, et al. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18. 3. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I, et al. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019 Aug 23;136:103696. 4. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324-335. 5. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep*. 2019 Nov 9;21(11):44.

olarak vajinaya uygulansın antibakteriyel tedavinin vulvovajinal kandidiyaza yol açan ana faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir<sup>5</sup>. Bu enfeksiyon, *Candida* maya mantarının üremesiyle birlikte vajinal mikrobiyotada bozulmayla ilişkilendirilebilir (*C. albicans* in the majority of cases ; Figure 3 page 6). Enfeksiyonun en yaygın klinik belirtileri, disparüni veya disüriye yol açabilen vajinada acı veya iritasyonun eşlik ettiği bir yanma hissi olan vulvar prurittir (kaşıntı)<sup>6</sup>.

**BAKTERİYEL VAJİNOZİS KISIRDÖNGÜSÜ**  
**Ana vajinal enfeksiyon şekli olan bakteriyel vajinozis (BV) etiyolojisi hala net olmamasına rağmen,** antibiyotiğin neden olduğu disbiyozisin bunun oluşmasından kısmen sorumlu olabileceğine inanılmaktadır: disbiyoziste, baskın *Lactobacillus*'un yerini çok sayıda bakteri cinsinden gelen polimikrobiyal flora alır (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, vb.). Bir kısır döngü başlayabilir: antibiyotikler BV'nin tedavisinde kullanılabilir olsa da, antibiyotikler bu tip enfeksiyon ile ilişkilendirilen cinsel geçmiş, vajinal duş, doğum kontrol yöntemi kullanımı, yaş, adet döngüsü evresi, sigara kullanımı vb ile birlikte çok sayıda risk faktöründen de biridir<sup>7</sup>.

### ÜRİNER MİKROBİYOTA: KLASİK BİR ANTİBİYOTİK DİRENCİ ÖRNEĞİ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) her yıl milyonlarca erkeği (ABD'de %3 yıllık insidans oranı) ve kadını (%10) etkilemektedir<sup>8</sup>. Nükseden ÜSE bu insidansa büyük oranda katkıda bulunur: uygun antibiyotik tedavisi almasına bakılmaksızın, kadınların %30'undan fazlası takip eden 12 ay içinde müteakip bir enfeksiyon geçirecektir<sup>8</sup>. ÜSE'lerin yaklaşık %80'ine neden olan özellikle UPEC (üropatojenik *Escherichia coli*) olmak üzere Gram-Negatif organizmalar arasında ilaç direncinin hızla yayılması nedeniyle ÜSE'lerin tedavi edilmesi gittikçe daha zor hale gelmektedir<sup>8</sup>. **Çelişkili bir biçimde hem toplum kökenli hem de hastane**

### ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI: NELER YAPILMALI?

Yetişkin hastalarda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının yönetimine ilişkin Alman klinik kılavuzlarının 2017 tarihli güncel versiyonuna göre<sup>9</sup>:

- “*Komplike olmayan sistitin tedavisi (AUC) için fosfomisin-trometamol, nitrofurantoin, nitroksolin, pivmesillinam, and trimetoprim (lokal direnç oranına göre) eşit şekilde tavsiye edilir. Mikrobiyom üzerinde istenmeyen bir etki olasılığıyla ilgili kaygılar nedeniyle kotrimoksazol, florokuinolonlar, ve sefalosporinler ilk antibiyotik seçimi olarak tavsiye edilmez.*
- *Hafif ile orta şiddette semptomları olan AUC için, antibiyotikler yerine olası advers olaylar ve sonuçları konuştuktan sonra hastanın tercihine göre tek başına semptomatik tedavi düşünülebilir.*
- *Nükseden üriner sistem enfeksiyonlarına yönelik koruma olarak öncelikle antibiyotik olmayan seçenekler tavsiye edilmektedir.”*

kökenli ÜSE'leri tedavi etmekte kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler ÜSE'lerin oluşması için bir risk faktörü haline gelmektedir<sup>8</sup>. Hem bağırsak hem de vajinal mikrobiyotanın dahil olduğu mekanizmalardan şüphelenilmektedir; UPEC için en son depo olan bağırsakta antibiyotiğe maruz kalma enflamasyonu artırır ve *E. coli*'nin çoğalmasını destekler; vajinada, vajinal UPEC işgalini ve vajinadan üriner sisteme bunu takip eden bakteri geçişini baskılayan *Lactobacillus* türünün kolonizasyonunu azaltır. Bu nedenle bugünlerde uzmanlar bunların dikkatli şekilde kullanılması gerektiğini ve mikrobiyotayı etkilemeyen tedavilerin geliştirilmesi gerektiğini tavsiye etmektedir<sup>8</sup>.

### KLİNİK OLGU yazar Dr. Jean-Marc Bohbot, MD, PhD

- 18 yaşındaki Solène nükseden vulvo-vajinal kandidiyaz için doktora başvurur. Yaklaşık 3 aydır, çok miktarda vajinal akıntı ve yoğun vulvo-vajinal kaşıntının eşlik ettiği nükseden kandidiyaz (ayda 2 defa) problemi yaşamaktadır. Bu atakların cinsel hayatını bir yana bırakın gündelik hayatı üzerinde çok olumsuz bir etkisi vardır.
- Vajinadan alınan bir numune, orta derece vajinal mikrobiyota ile (Nugent skoru 6) *Candida albicans* bulunduğunu teyit etti. Solène'nin herhangi bir semptom göstermeyen düzenli bir sevgilisi vardır. Diyabetik değildir. Kandidiyaz, akne için günlük antibiyotik tedavisi (siklinler) başladıktan sonraki bir kaç hafta içinde ortaya çıktı. Bu antibiyotikler vajinal disbiyozisi desteklemekte ve mantarların oluşumunu kolaylaştırmaktadır.
- Dermatoloğa danıştıktan sonra, oral siklinler yerine lokal tedaviye geçildi; kandidiyaz 2 hafta içinde kayboldu.

**Akne durumunda, vajinal mikrobiyotanın dengesini korumak için antibiyotik kullanımı sınırlı olmalı veya probiyotik tedaviler eşlik etmelidir.**

6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016 Nov;42(6):905-27. 7. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Dec 24;245:143-148. 8. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211-226. 9. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int.* 2018;100(3):271-278.

# ANTİBİYOTİKLER, İKİ KENARI KESKİN BİÇAK CİLT HASTALIKLARINI YÖNETİRKEN

**Antibiyotiklerin cilt mikrobiyotası üzerindeki etkileri asıl olarak akne tedavisi bağlamında araştırılmıştır. Bunlar, mikrobiyotanın bozulması, bakteri direnci ve cildi veya diğer başka vücut bölgelerini vuran başka enfeksiyon riski dahil çeşitli advers sonuçlara yol açabilir.**

Uzun zamandır temelde bir enfeksiyon kaynağı olarak kabul edilen insan cildi mikrobiyotası bugünlerde sağlığın ve genel iyilik halinin önemli bir unsuru olarak kabul edilmektedir<sup>1</sup>. **Bağışıklık yanıtını ve savunmasını destekleyerek** kolonizasyonu veya fırsatçı patojenlerin enfeksiyonunu inhibe ederek doku onarımında ve bariyer fonksiyonlarında önemli bir rol oynar<sup>2</sup>.

## HER CİLT BÖLGESİNE KENDİ MİKROBİYOTASI

Cilt mikrobiyotası milyonlarca bakteri ile birlikte daha az sayıda mantar ve virüs barındırır. *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (eski adı: *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Actinomyces*, *Streptococcus* and *Prevotella* insan cildinde karşılaşılan en yaygın bakteri cinsleridir<sup>3</sup>. Ancak **bakteri taksonlarının göreceli olarak bolluğu, cildini ilgili kısmınının lokal mikro-ortamına** ve bu bölümün fizyolojik özelliklerine yani yağlı, nemli veya kuru olup olmadığına bağlıdır. Böylece lifofilik *Cutibacterium* türü yağlı bölgeleri domine ederken *Staphylococcus* ve *Corynebacterium* türleri özellikle nemli alanlarda bol olarak bulunur<sup>4</sup>.

## FİZYOLOJİDEN PATOLOJİYE, C. ACNES'İN ÇELİŞKİLİ ROLÜ

Havaya dayanıklı anaerob *C. acnes* cilt mikrobiyotasında en çok bulunan bakteri türlerinden biridir. Kompleks patojenezlere sahip kronik bir inflamatuvar rahatsızlık olan akne ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>5</sup>. Önceki düşüncelerin aksine son tarihli çalışmalar *C. acnes* hiper-çoğalmasının akne oluşumunda

## ATOPIK DERMATİTTE ANTİBİYOTİKLER: DOST MU DÜŞMAN MI?

Atopik dermatitte (AD), hastalarda, AD'nin oluşmasında karar verici bir rol oynadığı düşünülen *Staphylococcus aureus*'un fazla çoğalmasıyla karakterize cilt mikrobiyotası disbiyozisi görülür<sup>14</sup>. Antibiyotik tedavileri AD'nin yönetiminde herhangi bir etkililik göstermemiş olmasına<sup>15</sup> ve bakteri direncini tetiklemekten sorumlu olması ve cilt konakçı bakterileri üzerinde kötü etkilere yol açıyor olmasına rağmen<sup>14,16</sup> gene de yaygın olarak kullanılmamaktadır.

rolü olduğu söylenen tek faktör olmadığına işaret etmektedir<sup>6</sup>. Aslında farklı **C. acnes** suşları arasında bir denge kaybı ile birlikte cilt mikrobiyotasında bir disbiyozis akneyi tetikleyecektir<sup>6</sup>. Ayrıca *S. epidermidis* ve *C. acnes* arasındaki etkileşimler cilt homeostazının regülasyonunda çok önemlidir: *S. epidermidis* *C. acnes* üremesini ve cilt enflamasyonunu inhibe eder. Buna karşılık propionik asit salgılayarak, başka şeylerle birlikte, pilosebaceous folikül asidik pH'ın korunmasına katkıda bulunan *C. acnes*, *S. epidermidis*'in gelişimini inhibe eder. En yaygın cilt mantarı olan *Malassezia*'nın da bağışıklık hücrelerini kullanarak inatçı akne de rol oynadığı düşünülmektedir ancak buradaki rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir<sup>6</sup>.

## AKNE TEDAVİSİ, ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ÖNEMLİ BİR KAYNAĞI

Aknenin tedavisinde rutin olarak kullanılmasına rağmen **topikal ve oral antibiyotiklerin çeşitli yönlerden problemlili olduğu kanıtlanmıştır.**

Uzmanlar tarafından belirtilen ilk endişe cilt mikrobiyotasında bozulmadır ancak konuyla ilgili

### PROF. BRIGITTE DRÉNO, MD, PHD

Nantes (Fransa) Üniversite Hastanesi,  
Hücre & Gen Tedavisi GMP Biriminin Dermatolojik Direktörü  
ve departman başkanı  
Nantes, Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı



### UZMAN GÖRÜŞÜ

Antibiyotikler hassas cilt bakterilerini (*Cutibacterium acnes*) öldürürken aynı zamanda mikrobiyotada dirençli bakterilerin dolduracağı "delikler"e yol açarlar. Bu, ciltte disbiyozise ve birden fazla ilaca dirençli bakterilerin fazla ekspresyonuna yol açar. Akne tedavisi gören hastaların %60'ında makrolit-dirençli *C. acnes* suşları vardır ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarının %90'ı da makrolitlere karşı dirençlidir. Antibiyotik kullanımının ayrıca *C. acnes*'in birçok makrolit-dirençli suşunun benzer şekilde gözlemlendiği ortopedi cerrahisinde etkileri olabilir. Bir ameliyat sırasında (örneğin kalça protezi ameliyatı), apse oluşma riski vardır. Bu bakteri proteze yapışan biyofilm salgıladığı için bunu tedavi etmek daha da zor olacaktır. Dolayısıyla dirençli bakteriler seleksiyonunun desteklenmesinden kaçınılacaksa, topikal antibiyotiklerin kullanımının mümkün olduğu kadar sınırlı olması şarttır (maksimum 8 günlük kür).

1. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):62-69. 2. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe.* 2020;28(2):190-200. 3. Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, et al. Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020;47(10):1110-1118. 4. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. 5. Walsh TR, Eftimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23-e33. 6. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, et al. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep 10. 7. Park SY, Kim HS, Lee SH, et al. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. 8. Karadağ AS, Aslan Kayıran M, Wu CY, et al. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16686. 9. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):335-344.



kesin verilerin sayısı azdır. Bu bağlamda, yakın tarihteki boylamsal bir çalışma oral doksisisilin tedavisinden altı hafta önce ve altı hafta sonra 20 akne hastasının yanak mikrobiyotasını karşılaştırdı. İlginç şekilde, antibiyotiklere maruz kalmak bakteriyel çeşitlilikte bir artış ile ilişkilendirilmiştir; yazarlara göre bunun nedeni başka bakterilerin çoğalmasına izin verecek şekilde alan bırakan *C. acnes* kolonizasyonundaki azalma olabilir<sup>7</sup>.

## Dermatologlar, diğer uzmanlara göre daha fazla antibiyotik yazmaktadır. Reçetelerin üçte ikisi akne içindir<sup>8</sup>.

**Ancak akne tedavisi için antibiyotik kullanımıyla ilişkili en önemli kaygı bakteri direnciyle ilişkilidir.** İlk defa 1970'lerde gözlemlenen bu durum 1980'lerden bu yana dermatolojide önemli bir endişe kaynağıdır<sup>8</sup>. *C. acnes* direnci şu ana kadar en fazla belgelendirilendir: en son veriler bazı ülkelerde eritromisin için %50'den fazlaya varan; azitromisin için %82-100 ve klindamisin için %90'a varan direnç oranlarına işaret etmektedir. Tetrasiklinler için; *C. acnes* suşlarının çoğuna karşı hala büyük oranda etkili olsa da, direnç oranları artmakta ve farklı coğrafi bölgelerde %2 ile %30 arasında değişmektedir<sup>9</sup>.

Ve antibiyotik direnci *C. acnes* ile sınırlı değildir: akne hastaları tarafından kullanılan topikal antibiyotiklerin (özellikle monoterapi) ***S. epidermidis* gibi dirençli cilt bakterilerinin ortaya çıkışını artırdığını gösterilmişken, oral antibiyotikler antibiyotik dirençli orofarengial *S. pyogenes*'in ortaya çıkışında artış ile ilişkilendirilmiştir<sup>8,10</sup>. Ayrıca artan üst solunum yolu enfeksiyonu ve farenjit oranlarının aknenin antibiyotik tedavisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>11,12</sup>.**

### **Cutibacterium acnes ve diğer bakterilerde antibiyotik direncini azaltmak için Sonuçları İyileştirmeye Yönelik Küresel İttifak'tan stratejiler<sup>5</sup>.**

#### **TEDAVİDE İLK TERCİH**

- Topikal retinoidi antimikrobik ilaçlar (oral veya topikal) birleştirin

#### **Antibiyotik eklenmesi gerekli ise:**

- Kısa süre ile sınırlı olsun; hafif bir iyileşme varsa veya iyileşme yoksa antibiyotik alımını durdurun
- Ağızdan alınan antibiyotikler ideal olarak 3 ay boyunca kullanılmalıdır
- Benzil peroksit içeren ürünü de birlikte verin veya arınma olarak kullanın
- Tek tedavi olarak kullanmayın
- Oral ve topikal antibiyotiklerin tekrar tekrar kullanılmasından kaçının
- Yeterli gerekçe olmadan antibiyotik değiştirmeyin

#### **İDAME TEDAVİSİ**

- Topikal retinoidler kullanın, gerekirse benzoil peroksit ile beraber
- Antibiyotiklerden kaçının

From Walsh et al., 2016<sup>5</sup>

### **AKNEDE SINIRLI ANTİBİYOTİK KULLANIMI ÇAĞRISI**

Akne tedavisinin neden olduğu antibiyotik direncinin çok sayıda potansiyel sonucu vardır: akne tedavisinin başarısız olması (bkz. klinik olgu), fırsatçı patojenler tarafından enfeksiyon (lokal veya sistemik), ve nüfusta direncin yayılması<sup>8</sup>. Buna rağmen akne için antibiyotik reçetelendirme seviyeleri hala yüksektir ve kılavuzlarda tavsiye edilenlerden daha uzun süreler için reçetelendirilmektedir<sup>13</sup>. Bu gitikçe artan endişelerin **karşısında uzmanlar aknenin tedavisinde antibiyotiklerin daha sınırlı kullanılması gerektiğini söylüyor<sup>13</sup>.** Özellikle Akne'deki Sonuçları İyileştirmeye Yönelik Küresel İttifak tarafından bu bağlamda bir strateji teklif edildi (bkz. yukarıdaki kutu).

### **KLİNİK OLGU** yazar Prof. Brigitte Dréno, MD, PhD

- Ergenlik yaşında bir genç yüz aknesi için dermatoloğuna gitti (alın, çene ve yanaklar). Doktoru ona topikal eritromisin bazlı bir tedavi verdi.
- Tedaviye başladıktan 4 ile 5 hafta sonra yüzünde papül ve püstüllerin çoğaldığı görüldü. Doktoruna geri gitti, doktor oral eritromisin verdi.
- 1 ay sonra hasta tekrar doktora gitti çünkü akneler boynuna sıçramıştı (profüz impetigo). Doktor kültür testi için püstüllerden birinden numune aldı.
- Kültür testi *Staphylococcus* için pozitif geldi ve antibiyogram makrolitlere karşı bir dirence işaret ediyordu. Doktor benzoil peroksit reçetesi yazdı ve bu tedaviyle 10 gün içinde akne gerilemeye başladı.

10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Thiboutot D, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 2: Perspectives on Antibiotic Use and the Microbiome and Review of Microbiologic Effects of Selected Specific Therapeutic Agents Commonly Used by Dermatologists. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(5):11-17. 11. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):326-332. 12. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1132-1136. 13. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, et al. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):538-549. 14. Wan P, Chen J, A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(1):53-61. 15. George SM, Karanovic S, Harrison DA et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 29;2019(10):CD003871. 16. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:479-483.

# KBB MİKROBİYOTASI: ANTİBİYOTİKLER BAĞIŞIKLIK SİSTEMİMİZİN İLK SAVUNMA HATTINI ZORLADIĞINDA

**Kulak, burun ve boğazdaki (KBB) mikrobiyotayı bozarak antibiyotikler kulak ve solunum sistemi enfeksiyonlarından sorumlu fırsatçı patojenlere kapıyı açabilir. Etkileri özellikle akut otitis media hastalarında özellikle ters tepki oluşturabilir.**

Genelde "Kulak, burun ve boğaz (KBB) mikrobiyotası" olarak adlandırılan mikrobiyota aslında bir değil birkaç mikrobiyotadan oluşur. Antibiyotiklerin, ağız boşluğundan sinüslerin içi ve hatta orta kulak dahil farekse uzanan bu farklı mikrobiyotalar üzerinde ayrı etki etmesi olasıdır. Bu bölüm asıl olarak mükemmel bir örnek olan Üst Solunum Yolu (ÜSY) mikrobiyotası üzerinde antibiyotiklerin etkilerine ayrılmıştır: **ÜSY mikrobiyotası kulak sağlığın koruyucularından biri olarak görünür ancak özellikle akut otitis media olgularında bu amaçla reçetelendirilmiş antibiyotikler tarafından tehdit altındadır.**

**"ÜYS enfeksiyonları için antibiyotiğe başlandıktan sonraki 7 gün içinde akut otitis media insidansının 2.6 kat arttığı gösterilmiştir."**

Pr. Teissier, MD, PhD

## ÜYS MİKROBİYOTASI, KULAK SAĞLIĞININ DOSTU MU?

ÜYS mikrobiyotası doğumdan hemen sonra çeşitli konakçı bakteriler tarafından kolonize edilir (*Dolosigranulum Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Streptococcus*). Konakçı türlerin (*Dolosigranulum* spp. ve *Corynebacterium* spp.)

göreceli olarak daha yüksek sayıda olması ile birlikte nazofarengeal mikrobiyotada 1daha fazla çeşitliliğin, akut otitis media'da (AOM) rolü olduğu gösterilen üç otopatojen olan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*<sup>2,3</sup> tarafından daha düşük ÜYS'in kolonizasyon insidansı ile ilişkilendirildiğine dair artan sayıda kanıt vardır.

## ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ: AZ FAYDA İÇİN ÇOK RİSK

Antibiyotikler maruz kalmak koruyucu türlerin sayısını azaltarak ve Gram-negative bakteriler (*Burkholderia* spp., *Enterobacteriaceae*, *Comamonadaceae*, *Bradyrhizobiaceae*)<sup>4,5</sup> ile birlikte *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'in<sup>5</sup> sayısını artırarak ÜYS mikrobiyotasına etki eder. Antimikrobiyal Direnç elde etmelerinin sonucu olarak, bu nişte başka şekilde başarılı rekabet edemeyecek bu bakterilere, tedavi sırasında patojenik olabilecek ölçüde çoğalma fırsatı verilir<sup>6</sup>.

Ayrıca antibiyotiklerin pediatrik AOM (çocuklara antibiyotik verilmesinin ana nedeni<sup>7</sup>) ve diğer ÜSY enfeksiyonları (boğaz ağrısı veya soğuk algınlığı)<sup>7,8</sup>, olgularının çoğunda, bu hastalıkların çoğunlukla bakteriyel olmayan yapıları nedeniyle herhangi bir fayda sağlamanın olası olmadığı düşünülmektedir: AOM olan çocukların %60 ile %90'ı antibiyotik olmadan iyileşmektedir<sup>9,10</sup>. Son olarak antibiyotikler, antibiyotik ilişkili diyare gibi yan etkilere neden olabilen bağırsak mikrobiyotasında disbiyozise yol açar<sup>3,11</sup> (bkz. sayfa 4: bağırsak mikrobiyotası).

## UZMAN GÖRÜŞÜ

Bugüne kadar antibiyotik tedavisine maruz kalmayan florada çeşitli konakçı bakteriler arasında uyumlu bir denge vardır. Bu dengeli antibiyotikler ile bozmak patojenik olabilecek bazı bakterilerin çoğalmasını destekleyebilir. Özellikle antibiyotiklerin tekrar eden şekilde alımı, konakçı flora tarafından kontrol altına tutulamayacak şekilde birden fazla ilaca dirençli bakterilerin seleksiyonunu destekler bu da enfeksiyöz komplikasyonların daha sık oluşmasına yol açar. Dolayısıyla antibiyotik kullanımını kesinlikle gerekli olan durumlar ile sınırlayarak doğal floranın ve floranın doğal dengesinin korunması şart gibi görünmektedir.

PR. NATACHA  
TEISSIER,  
MD, PHD

Pediyatrik KBB  
Departmanı  
Robert Debre  
Hastanesi, Paris  
(Fransa)



1. Xu Q, Gill S, Xu L, et al. Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. *Front Genet.* 2019;10:1176. 2. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, et al. Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *mBio.* 2011;2(1):e00245-10. 3. Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, et al. Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262-6270. 4. Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, et al. Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):504-15. 5. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704-715. 6. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74-81. 7. Mather MW, Drinnan M, Perry JD et al. A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;123:102-109. 8. Easton G, Saxena S. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children: how can we improve? *London J Prim Care (Abingdon).* 2010;3(1):37-41. 9. Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust.* 2009;191(S9):S44-9. 10. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD000219. 11. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104.

# ANTİBİYOTİK DİRENCİ: AKCİĞER MİKROBİYOTASI AĞIR BEDEL ÖDÜYOR

**Akciğer enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler genel antibiyotik direnci yükünü asıl oluşturanlardan biri olarak kabul edilmektedir.**

Geçmişte sağlıklı kişilerin akciğerlerinin **steril olduğu kabul ediliyordu**; ASY (Alt Solunum Yolu; larenksten akciğerlerin alveollerine kadar<sup>1</sup>) mikrobiyotasının tanımı yakın tarihli bir başarıdır<sup>2,3</sup>. Virüs ve mantar topluluklarıyla birlikte, sağlıklı bir akciğer mikrobiyotasını **altı bakteri soyu** domine eder: Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Acidobacteria, ve Actinobacteria<sup>1,2,4</sup>.

**“Batı popülasyonlarında, akciğer enfeksiyonlarının tedavisi antibiyotik direncinin ana nedenlerinden biridir<sup>4</sup>.”**

## AKCİĞER MİKROBİYOTASINDA ÇEŞİTLİLİK KAYBI

Mikrobiyal disbiyozis akciğer enfeksiyonu, astım, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (KOA), ve sistik fibroz (SF) dahil çeşitli solunum sistemi rahatsızlığında gözlemlenmektedir<sup>5,6</sup>. Ancak **akciğer mikrobiyotası üzerinde antibiyotiklerin doğrudan etkilerini araştıran çok az çalışma vardır**. Yakın tarihli araştırmalar azitromisin tedavisinin inatçı kontrol edilemeyen astımı olan hastalarda bakteri çeşitliliğini azalttığını göstermiştir<sup>7</sup>; ancak klinik faydalar hala tartışmalıdır<sup>7,8</sup>. KOAH hastalarında azitromisin tedavisi alfa çeşitliliğini azaltmaktadır<sup>1</sup>; SF hastalarında antibiyotikler havayolu mikrobiyota çeşitliliğindeki azalmanın ana nedenlerinden biri olarak görünmektedir<sup>5</sup>.

## BAĞIRSAK-AKCİĞER AKSI

Solunum sistemi hastalıklarına, kronik akciğer hastalıklarına ve mikrobik enfeksiyonlara çoğunlukla bağırsak semptomları eşlik eder<sup>12</sup>. Gerçekten de bağırsak ekosistemi çeşitli akciğer hastalıkları sırasında değişikliğe uğramaktadır<sup>12</sup>. Altta yatan mekanizma net olmasa da, bağırsak ve akciğerler arasındaki karşılıklı etki, yaşamın erken döneminde bağırsak mikrobiyotasında antibiyotiklerin neden olduğu disbiyozisin sonrasında oluşan alerjik rinit ve astım için neden bir risk faktörü olabileceğini kısmen açıklayabilir<sup>11,12</sup>.

## GENİŞ SPEKTRUMLU ANTİBİYOTİKLER SALGINI

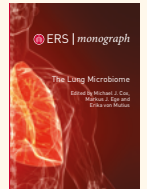
Antibiyotiklerin yanlış kullanımının dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve seleksiyonuna yol açtığı bilinirken **mikrobiyal bir tanı olmadan antibiyotik profilaksisi akciğer enfeksiyonlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>4</sup>**. DSÖ tarafından listelenen 12 antibiyotiğe dirençli "öncelikli patojenden" 4 tanesi akciğerleri etkilemektedir: *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus aureus*<sup>4,9</sup>. Akciğer enfeksiyonlarının hastalık yönetiminin iyileştirilmesine yönelik gerekliliğin, antimikrobiyal direnci en aza indirmek için temel bir yol olduğuna dair bilim çevresinde bir fikir birliği vardır<sup>4,10,11</sup>.

## Araştırmaların desteklenmesi, farkındalık yaratılması



DSÖ tarafından 2006 yılında kronik solunum sistemi hastalıklarıyla savaşmak üzere başlatılan Solunum Sistemi Hastalıklarına Karşı Küresel İttifak (GARD) aşağıdakiler belirtmektedir: **"Bugün tüm dünyadaki doktorlar, ilgili bakteri mevcut antibiyotiklere karşı tamamen dirençli olduğu için enfekte hastaların yeterli şekilde tedavi edilemediği durumlarla karşılaşmaktadır<sup>11</sup>."**

kaynaklara erişim sağlanmasında ve halk ve politikada karar vericiler arasında farkındalık yaratılmasında çalışmaktadır. **"Bilim, eğitim ve savunma yaptığımız her şeyin merkezinde yer alır."** Son monografi **"Akciğer mikrobiyomu"**<sup>13</sup> solunum sistemi mikrobiyomunun farklı unsurlarını incelemekte, hastalıkların (astım, KOAH, kanser...) nasıl ortaya çıktığı araştırmakta ve yeni gelişmeler ve tedavileri tartışmaktadır.



1. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93. 2. Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity.* 2020;52(2):241-255. 3. Mathieu E, Escibano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. Published 2018 Aug 21. 4. Cookson WOCM, Cox MJ, Moffatt MF. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):111-120. 5. Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(15):5809-5814. 6. Chung KF, Huffnagle GB, Huang YJ. The lung microbiome in obstructive airways disease: potential pathogenetic roles. In: Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. *The Lung Microbiome 2019* (ERS Monograph). Sheffield, European. 7. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056-2019. Published 2019 Dec 23. 8. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment?. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-1081. 9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 25 February 2017. 10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 *Thorax* 2009;64:iii1-iii55. 11. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. 12. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150-S156. 13. The Lung Microbiome. Edited by Cox MJ, Ege MJ, and von Mutius E. 2019. Monograph of European Respiratory Society.

# ÖNEMLİ NOKTALAR

## NELER ÖĞRENİLDİ?

20. yüzyılın en büyük gelişmelerinden biri olarak yaygın şekilde kabul edilen antibiyotikler milyonlarca hayat kurtarmıştır. Ancak antibiyotiklerin mikrobiyota üzerinde kötü bir etkisi de vardır:

- **Hem kısa hem uzun vadede sağlık üzerinde olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilen antibiyotik nedenli disbiyozis;**
- **Antibiyotiklerin yanlış veya fazla kullanımı nedeniyle oluşan konağa/kişiye özel antimikrobiyal direnç genleri ve organizmalar havuzu.**

Bu, antibiyotiklerin dikkatli şekilde kullanılması ve daha rasyonel antibiyotik kullanımının benimsenmesi ihtiyacına işaret etmektedir.

Antibiyotik nedenli disbiyozis her insan mikrobiyotasını etkileyebilir:

**bağırsak mikrobiyotası:** diyare, onun kısa vadeli yan etkileri, antibiyotik olan hastaların %35'ine varan oranında oluşur<sup>1,2,3</sup>;

**üro-genital mikrobiyota:** antibiyotik tedavisinden sonra , kadınların % 10 ile 30'unda vulvovajinal kandidiyaz görülmektedir<sup>4</sup>;

**cilt mikrobiyotası:** Akne tedavisi gören hastaların %60'ında makrolit-dirençli *Cutibacterium acnes* suşları vardır;

**kulak-burun-boğaz mikrobiyotası:** üst solunum yolu enfeksiyonları için kullanılan antibiyotikler akut otitis media insidansını 2.6 kat artırmaktadır;

**akciğer mikrobiyotası:** akciğer enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler genel antibiyotik direnci yükünü asıl oluşturanlardan biri olarak kabul edilmektedir.

## NE YAPILMALI?

### Disbiyozisi önlemek için:

- **daha çeşitli, lif oranı yüksek bir beslenme benimsemek:** bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde beslenmenin önemli bir etkisi vardır<sup>5</sup>;
- **probiyotik kullanmak<sup>5</sup>:** yeterli miktarlarda alındığında bu canlı mikroorganizmalar (maya mantarları veya bakteriler) vücuda/konağa kesin bir sağlık faydası sağlar<sup>7</sup>;
- **prebiyotik kullanmak:** konak mikroorganizmaları tarafından seçici şekilde kullanılan ve dolayısıyla sağlık faydaları sunan substratlar<sup>8</sup>.

### Disbiyotik mikrobiyotanın tekrar oluşturulması ve fonksiyonelliğini desteklemek için:

- **probiyotik kullanmak<sup>6</sup>** (mantar mayaları veya bakteriler) faydalı olabilir;
- **Sadece nükseden *Clostridioides difficile* enfeksiyonunu tedavi etmek için dışkı mikrobiyotası naklini düşünmek<sup>9</sup>.**

### Antimikrobiyal Direnç ile savaşmak için:

- **faj tedavisini araştırmak<sup>10</sup>:** bakterilerin doğal avcıları olan fajlar antibiyotikler geliştirilmeden önce bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılıyordu;
- **CRISPR-Cas9'ı araştırmak<sup>11</sup>:** bu “moleküler makas” genlerde düzeltme yapmak için kullanılabilir;
- **nano-malzemeye dayalı tedavileri düşünmek<sup>12</sup>:** bazı nano-malzemelerin fiziksel özellikleri, bunlara biyo-filmleri hedef alma becerisi verir.

1. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. 2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 3. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 4. Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44. 5. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 6. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. 2017 7. FAO. *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation* (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2006) 8. <https://isapscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/> 9. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-80. 10. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016;8(1):39. 11. Gholizadeh P, Köse S, Dao S, et al., How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr 20;13:1111-1121. 12. Makabenta JMV, Nabawy A, Li CH et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug 19.

