



Mehtap Pehlivanlar Küçük,  
Fatma Ülger

## Mikrobiyota ve Yoğun Bakım

### Microbiota and Intensive Care

Geliş Tarihi/Received : 25.06.2018  
Kabul Tarihi/Accepted : 02.04.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

Mehtap Pehlivanlar Küçük, Fatma Ülger  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun  
Bakım Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

Mehtap Pehlivanlar Küçük (✉),  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun  
Bakım Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

E-posta : mehtap\_phlvnr@hotmail.com  
Tel. : +90 505 242 44 90  
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2247-4074

**ÖZ** İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 1014 mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. İnsan vücudunda trilyonlarca, neredeyse konak hücrelerin 10 katı kadar bakteri olduğu tahmin edilmektedir. Mikrobiyom olarak tanımladığımız bu yeni yaşam birliğinin klinik öncesi çalışmalarda, çok sayıda doğrudan ve dolaylı (immün aracılı) mekanizma yoluyla enterik ve sistemik patojenlere karşı korunmada esas oldukları gösterilmiştir. Barsak mikrobiyotasının homeostazisindeki dengesizlik veya disbiyozis, diyabet, obezite, enflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artrit gibi bir dizi farklı hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) sepsis ile takipli hastalarda barsak mikrobiyotası, daha düşük çeşitlilik, anahtar kommensal türlerin (*Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus* gibi) azalması ve *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *C. difficile* veya *Staphylococcus* gibi cinslerde artışla karakterizedir. Mevcut tedavi yöntemleri, iki prensibe dayanmaktadır; ya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmaların (dekolonizasyon stratejileri) aşırı çoğalmasını azaltmak ya da faydalı mikroorganizma havuzunu yeniden tedarik etmektir. Diğer tüm alanlarda olduğu gibi YBÜ'de de mikrobiyota hedefli tedavi stratejileri hakkında araştırmalar devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** ARDS, mikrobiyota, sepsis, yoğun bakım

**ABSTRACT** It is estimated that there are a total of 1014 microorganisms colonized in many organs and tissues in the human body. It is also estimated that there are trillions of bacteria in the human body, almost 10 times that of host cells. This new life association, which we define as microbiomes, has been shown to be essential for protection against enteric and systemic pathogens through many direct and indirect (immunologically mediated) mechanisms in preclinical studies. Dysbiosis or imbalance in the homeostasis of the intestinal microbiota has been associated with many different diseases such as diabetes, obesity, inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. In general, intestinal microbiota in patients with sepsis following intensive care unit (ICU) follow-up is characterized by lower diversity and commensal species (such as *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus*) and an increase in strains such as *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *C. difficile* or *Staphylococcus*. Current treatment methods are based on two principles, either to reduce the excess proliferation of potentially pathogenic microorganisms (decolonization strategies) or to re-supply the pool of beneficial organisms. As in all areas, research on microbiota-targeted treatment strategies in ICU continues.

**Keywords:** ARDS, microbiota, sepsis, intensive care

### Giriş

İnsanlarda bulunan mikroorganizmaların tamamına "mikrobiyota", mikroorganizmaların genomuna ise "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan vücudunda trilyonlarca, neredeyse konak hücrelerin 10 katı kadar bakteri olduğu tahmin edilmektedir. İnsan, kabaca %10'u insan hücresi, %90'ı bu konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır (1). İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 1014 mikroorganizma olduğu

tahmin edilmektedir. Ayrıca bu mikroorganizmalar insan genomundan 150 kat fazla gen içermektedir (2-4).

Normal şartlar altında sağlıklı bireylerde barsak florasının %90'ını gram-pozitif *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*), gram-negatif *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve gram-pozitif *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* cinsleri) tipi organizmalar oluşturmaktadır. *Firmicutes* oranı tüm floranın %60'ı, *Bacteroidetes* %10 ve *Actinobacteria* %10 kadarını oluşturmaktadır. Flora belirli bir

oranda faydalı ve zararlı bakterileri içerir. Faydalı bakterilerinin oranının görece azaldığı durumda "mikrobiyal disbiyozis" olarak adlandırılan istenmeyen bir süreç başlar.

Barsak mikrobiyotası bireye özgüdür, her insanın kendine özgü mikrobiyal içerik ve dağılımı mevcuttur. Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, aşılama, aşırı dezenfektan kullanımı, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca değişen yaşamsal faktörlerine bağlı değişkenlik gösterir. Erken yaşam yıllarından başlayarak yaşlılığa doğru *Firmicutes* türü bakteriler artar, *Bacteroidetes* türleri ise azalır. Yine antibiyotik kullanımı, türüne ve kullanıldığı yaşa bağlı olarak, geçici ya da kalıcı mikrobiyal disbiyozise neden olur (5).

İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitouriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Geniş yüzey alanı nedeni ile kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır. İntestinal mikrobiyota elemanlarının büyük çoğunluğu anaerobik ve kültürü çok güç olan bakteriler olduğu için analiz yöntemi olarak öncelikle "16S rRNA genleri" hedeflenmiştir (6).

İnsan mikrobiyom projesi insan mikrobiyomu ve mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların dağılımını, evrimini ve insan var oluşu üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde başlatılmış ve Avrupa ve Asya ülkelerinin de katıldığı interdisipliner bir çalışma projesi olarak planlanmıştır (7).

### Sızdıran Barsak Hipotezi

Barsak epiteli vücuttaki en geniş mukozal yüzeydir. Sağlıklı durumda intestinal epiteldeki tight junction proteinleri (oklidin, adezyon molekülü ve zonula okludens) ile mukus tabakası, patojen bakteriler ve yabancı antijenler için fiziksel bir bariyer oluşturur (8). Disbiyozis sonucu intestinal geçirgenliğin arttığı durumlarda mikroorganizmaların ürettiği zararlı maddeler sistemik dolaşıma geçer (9). Bu bakteriyel translokasyon patojenik antijenlerin dolaşıma karışmasına ve immün yanıt oluşumuna neden olur (10). Oluşan bu enflamatuvar cevabın başta otoimmün hastalıklar olmak üzere nöropsikiyatrik ve metabolik pek çok bozukluğun oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir.

### Mikrobiyota ve İmmün Sistem

İntestinal mikrobiyota doğuştan ve edinilmiş immün işlevler üzerinde kritik rol oynamaktadır (11,12). Yenidoğanın gelişimi sırasında mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerin sonuçları uzun yıllar devam eder (13). Perinatal dönemde oluşan mikrobiyota çeşitliliği doğal

öldürücü T lenfositler üzerinde ömür boyu devam eden bir etki meydana getirebilir (14). Barsaklarda yaşayan bakteriler insan hücreleriyle devamlı etkileşim halindedir (15). Gram-negatif bakteriler peptidoglikanlar ve lipopolisakkaritler üzerinden sekretuar immünoglobulin A ve intestinal alkalen fosfataz üretimini artırarak; *Bacteroides fragilis* polisakkarit A; *Bacteroides thetaiotaomicron* ise nükleer faktör kappa B inaktivasyonu ile mukozal immünite üzerinde etkilidirler (16). İnterferon-alfa gibi enflamatuvar sitokinlerin depresyona yol açtığı bilinmektedir (17). Antidepresanların monoaminler üzerine etkisi dışında güçlü immünoregulator sitokin olan interlökin-10 (IL-10) üzerinden enflamasyonu baskılayarak da antidepresan etki oluşturduğu düşünülmektedir (18). İlginç şekilde probiyotikler de IL-10 düzeylerini arttırmaktadır (19). Bu sonuçlar mikrobiyota çeşitliliğinin psikiyatrik bozukluklarla da ilişkisini ortaya koymaktadır. İntestinal mikrobiyotanın mukozal ve sistemik immünite üzerine olan etkilerine bakıldığında yine gastrointestinal sistemin özellikle allerjik ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu görülmektedir.

### Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) Hastasında Mikrobiyotanın Rolü

YBÜ hastalarında görülen mikrobiyota değişiklikleri, fiziksel konumlarından ziyade hastalıklarının şiddetine bağlıdır. Kritik hastalık, konakçının ekolojik dengesini önemli ölçüde değiştirir; böylece konakçı mikropların çevresel koşulları ve topluluk yapıları değişime uğrar. Bu klinik gözlem, mikrobiyal ekolojide, "Her şey her yerdedir, ancak çevre seçer" ilkesini desteklemektedir (20).

YBÜ hastaları, hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından en yüksek riskli hasta grubudur. Bu enfeksiyonlarla savaşmak adına kullanılan antibiyotiklerin direnç geliştirme riski dışında, bağışıklık sistemimizde evrimleşmiş ve yerleşik olan trilyonlarca mikroorganizma üzerindeki etkileri daha yeni keşfedilmeye başlanmıştır (21,22). Mikrobiyom olarak tanımladığımız bu yeni yaşam birliğinin klinik öncesi çalışmalarda, çok sayıda doğrudan ve dolaylı (immün aracılı) mekanizma yoluyla enterik ve sistemik patojenlere karşı korunmada esas oldukları gösterilmiştir (23-25). Kritik hastadaki net etki ise, özellikle üst gastrointestinal sistemde bakterilerin eliminasyonunun azalması ve böylelikle gram-negatif bakteriler tarafından hızla oluşturulan pH nötr rezervuar bir ortamdır. Hipoperfüzyon ve barsak duvarının reperfüzyonu, şiddetli mukozal enflamasyona yol açar. Artan nitrat konsantrasyonları ve değişmiş mukozal oksijen gradyanı; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*

gibi klinik olarak bilinen birçok gram-negatif bakteri ve *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus aureus* gibi *Firmicutes phylum*'un bazı üyelerini içeren *Proteobacteria* filumundaki mikroorganizmaların büyümesini desteklemektedir. Bir diğer önemli durum da kritik hastalarda, aşırı intestinal mukus tabakası incilmesi, kesintiye uğraması veya yokluğudur. Sağlıklı bireylerde barsak anatomisinin bu önemli anatomik bileşenleri kendi koruyucu mikrobiyotalarını barındırır ve barsak ekosistemi ile konakçı arasında fiziksel bir engel oluşturur (26-28).

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, YBÜ hastalarında görülen ciddi bakteriyel disbiyozun ana sebebi olarak görülmektedir. Ancak eldeki kanıtlar ağırlıklı olarak klinik öncesi çalışmalara dayandığından, insanlarda mikrobiyotaya bağımlı immüniteyi yöneten mekanizmanın tam olarak anlaşılması halen bir sorun olmaya devam etmektedir. Örneğin; geniş spektrumlu antibiyotikler ile barsak mikrobiyotaya bozulması, sağlıklı insanlardaki endotoksemi sırasında sistemik doğal bağışıklık yanıtlarını etkilemez. Ancak kritik hastalarda konağın intestinal mikrobiyotom dengesini bozarak disbiyozise neden olur. Kritik hastalarda gastrointestinal motilite; opioid kullanımı ve bozulmuş glikojen metabolizması gibi sebeplerle sıklıkla bozulmuştur. Bunların yanı sıra, kötü beslenme durumu, katekolaminlerin endojen üretimi ve safra tuzlarının sentezinin azalması da gastrointestinal sistemdeki selektif mikrobiyal yoğunluğu arttırarak, sonuçta barsaktaki spesifik bakteriyel taksonun artmasına neden olur. Ek olarak, enteral/parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, protonun pompa inhibitörleri ve vazopressör kullanımlarının da mikrobiyotomun zaten zayıflamış intestinal ekosistemi bozması muhtemeldir (20). YBÜ hastalarının yetersiz nütrisyonu da mikrobiyotaya kompozisyonunu önemli oranda etkilemektedir. Mikrobiyotaya kalın barsakta, sindirilmemiş diyet lifleri ve konakçı proteinlerini fermente eder. Fiberlerin fermentasyonu, kolon epitel hücrelerinin bir enerji kaynağı olarak kullandığı ve mikrobiyotaya tarafından üretilen bütirat için gereklidir. Kritik hastalarda bütirat üreten bakterilerin olmadığı ve bütirat üretiminin minimum olduğu gösterilmiştir (29).

YBÜ'de deri, oral ve fekal mikrobiyotaya değişiklikleri 115 mekanik ventilasyon hastasının alındığı yakın zamanlı bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları; birçok YBÜ hastasında mikrobiyotom çeşitliliğinin YBÜ'ye kabul sonrası keskin bir şekilde azaldığını ve bu değişikliklerin kalış süresi arttıkça daha belirgin olduğunu göstermektedir. *Blautia* spp., *Ruminococcus* spp. ve *Faecalibacterium* spp. gibi yararlı bakteriyel taksonlar havuzunun kritik bakım

hastalarında anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (30,31). Sağlıklı insan çalışmalarında; önceden kısa süre, oral, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen bireylerde mononükleer hücrelerin lipopolisakkarid ile *ex-vivo* stimülasyondan sonra tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) üretme kapasitelerinde belirgin kusur saptandığı görülmüştür. TNF- $\alpha$  üretimindeki bu azalma, antibiyotik tedavisinin kesilmesinden sadece 6 hafta sonra tamir edilebilmiştir (32,33). Bu sonuçlar göstermektedir ki YBÜ'de akılcı ve hedefe yönelik antibiyoterapi kullanımı mikrobiyotom çeşitliliğini koruyarak konak direncine katkı sağlamakta ve YBÜ'lerde artmakta olan antibiyotik direncine karşı da koruyucu olmaktadır. Nitekim modern insanla en az temas etmiş Yanomami kızilderililerinde yapılan bir çalışmada; kabile üyelerinin şimdiye kadar rapor edilen en yüksek çeşitlilikte bakteri ve genetik fonksiyonları olan mikrobiyotom barındırdığı ve batılılaşmanın insan mikrobiyolojisi çeşitliliğini önemli derecede etkilediği ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın bir diğer önemli sonucu da antibiyotik rezistans genlerinin antibiyotiğe maruz kalmama durumunda dahi insan mikrobiyolojisinin bir özelliği olması durumudur (34).

### **YBÜ'de Barsak, Pulmoner Mikrobiyotaya ve Klinik İlişkisi**

Barsak mikrobiyotomunun homeostazisindeki dengesizlik veya disbiyozis, diyabet, obezite, enflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artrit gibi bir dizi farklı hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, YBÜ'de sepsis ile takipli hastalarda barsak mikrobiyotom, daha düşük çeşitlilik, anahtar kommensal türlerin (*Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus* gibi) azalması ve *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *C. difficile* veya *Staphylococcus* gibi cinslerde artışla karakterizedir (31,35-38). Bununla birlikte, sepsiste çoğu patojenin yalnız hareket etmediği ve enfeksiyonların "polimikrobiyal" fenotiplere sahip olduğu ve mikrobiyotomun başlangıç durumunun enfeksiyona duyarlılığı ve enfeksiyonun şiddetini etkileyebileceği ortaya konulmuştur (39,40). Nitekim barsak fare modellerinde mikrobiyotomun antibiyotik kaynaklı bozulması, hem gram-pozitif hem de gram-negatif pnömosepsisin artmış enflamasyona ve bakteriyel yayılmaya yol açtığı gösterilmiştir (39,41).

Sağlıklı akciğerlerde, bakterilerin çoğunun oral mikrobiyotadan geldiği düşünülmektedir. Akciğer mikrobiyotom, orofarenksin mikrobiyotomuna; nazofarenks, mide-barsak veya solunan havaya göre daha çok benzemektedir. Sağlıklı orofarenks iyi huylu *Veillonella* spp. ve *Prevotella* spp. içerir ve bu nedenle sağlıklı akciğerlerde

de bu türler bulunur. Kritik hastalık sırasında ise orofarinks, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi patojenik proteobakteri popülasyonuna sahip hale gelir. Dahası, kritik hastalıkta, mide ve ince barsak, akciğerlere bakteriyel göçün ana kaynağı olabilir. Kritik hastalıklarda sedasyon ve endotrakeal entübasyon; mukosilyer klirensi ve öksürük refleksini azaltarak mikrobiyal eliminasyonun azalmasına neden olur. Ayrıca, mekanik ventilasyon alveolar ödemde bir artışa neden olabilir, bu da akciğerde oksijenin daha düşük olduğu alanlarda patojen bakterilerin üremesine izin verir. Akut Solunum Sıkıntısı sendromu (ARDS) ve pnömoni gibi alveolar hasar durumlarında bu değişiklikler ön plandadır. Sağlıklı alveoller protein bakımından zengin surfaktan ile kaplıdır, bahsedilen durumlarda ise bu bakterisidal yüzeyel aktif madde inaktive olur ve alveoller bakteriler için daha elverişli bir ortam haline gelir (20,42).

Deneyisel çalışmalarda konakçı mikrobiyota dengesinin influenza ve diğer birçok tür bakteriyel pnömoniye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca net öneri olmamakla beraber *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. kullanımlarının solunumsal enfeksiyonların insidansını ve sonuçlarını iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ek olarak, barsaktaki Toll-benzeri reseptör agonistlerine, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörlere, lipopolisakarid, peptidoglikan ve lipoteikotik asit gibi maddelere maruz kalmanın akciğerlerin bakteri temizleme yeteneğini arttırdığı gösterilmiştir (43,44).

### Sepsiste Mikrobiyota

Sepsiste; barsaktaki disbiyozis, hem patojen invazyonunu (mikrobiyal translokasyon) tetiklemede hem de enflamatuvar mediyatörlerin (gut-lenf hipotezi) distal uç organ hasarına aracılık etmede merkezi bir orkestra şefi olarak kabul edilir (45,46). Gözlemsel çalışmalar YBÜ'de sepsis öncesi ve sonrasında yaklaşık 400 yetişkini analiz etmişler ve klinik olarak belirgin sepsisin zamanla belirli patojenlerin çokluğu ile birlikte olup zaman içinde barsak mikrobiyal çeşitliliğinin kaybıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Genel YBÜ, hematopoietik kök hücre transplantı ve de yanık hastasında *Enterokok* türlerini dominant olarak saptanmışlar, bakteriyemi ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkili bulunmuşlardır (38,47-50).

Sepsiste hayvan modeli çalışmaları ise özellikle sistemik antibiyotiklerin disbiyozis nedeni olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir fare modelinde ise; neonatal sepsiste perinatal antibiyotiklerin, barsak mikrobiyal çeşitliliğini ve sepsise karşı savunma mekanizmalarından IL-17A aracılı granülopozi

azalttığı görülmüştür. Zararlı antibiyotik etkileri ise normal donörlerden fekal transplantasyon ile kısmen tersine çevrilmiştir.

Sepsis hayvan modellerinde diyet etkileri de incelenmiştir. Örneğin; peynir altı suyu bazlı peptit diyetleri, *Lactobacillus* gibi koruyucu mikroorganizmaların artmasına ve intestinal bütünlüğün sağlanmasına neden olmuştur (51,52). Bunların yanı sıra olgu bazlı önerilerde diyare ile birlikte olan sepsiste fekal mikrobiyota transplantasyonunun (FMT) *Firmicutes* türlerinde artışla oluşan tedavi edici etkilerine vurgu yapılmaktadır (53,54).

### ARDS'de Mikrobiyota

ARDS sepsise göre tecrübenin ve çalışma sonuçlarının daha kısıtlı olduğu bir alandır. Solunum mikrobiyomunun disbiyozu, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) gelişen hastalarda pnömoni olmayanlara göre daha ciddidir. Bu durum, *Burkholderia*, *Bacillales* (en önemli tür olarak *Staphylococcus aureus* ile) ve *Pseudomonadales*'in nispeten çokluğu ile ilişkili görünmektedir (55). ARDS veya pnömoni gibi alveolar hasarlanma durumlarında, çevresel koşullar aniden değişmektedir. Önceden boş alveoller, protein bakımından zengin bir sıvı ile dolar ve mikropların çoğaltılması için uygun ortam sağlanmış olur. Bakterisidal yüzeyel aktif maddeler inaktive edilerek mukosilyer klirens bozulur ve böylece mikrobiyal eliminasyon yavaşlatılır. Ekolojik olarak hasarlı alveoller, barsakları sağlıklı akciğerlerden daha fazla andırmaya başlar, bu nedenle de kritik hastalıklarda ortaya çıkan çoğu patojenin enterik kökenli olması şaşırtıcı değildir. Hayvan çalışmalarında hasarlı akciğerlerden alınan lavaj sıvılarındaki bakteriler, sağlıklı farelerin akciğerlerine yerleştirildiğinde, hasarlanmamış akciğerlerden elde edilen bakterilerden daha fazla enflamasyona neden oldukları görülmüştür (56-58). Yapılan bir çalışmada insan bronkoalveoler lavaj örneklerinde, artmış alveolar katekolamin konsantrasyonlarının bir baskın türün (çoğunlukla *P. aeruginosa*) etrafındaki akciğer mikrobiyomunun bozulması ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (59).

### YBÜ'de Mikrobiyota Hedefli Tedaviler

Diğer tüm alanlarda olduğu gibi YBÜ'de de mikrobiyota hedefli tedavi stratejileri hakkında araştırmalar devam etmektedir. Mevcut tedavi yöntemleri, iki prensibe dayanmaktadır; ya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmaların (dekolonizasyon stratejileri) aşırı çoğalmasını azaltmak ya da faydalı mikroorganizma havuzunu



yeniden tedarik etmektir. Selektif digestif dekontaminasyon (SDD); günlük olarak orofarenks ve gastrointestinal kanalda uygulanan ve absorbe olmayan antimikrobiallerin kullanımı ile uygulanır ve en kapsamlı olarak ele alınan tedavi modalitesidir. Birçok klinik çalışma ve meta-analiz ile SDD'nin kritik hastalardaki nozokomiyal enfeksiyonları önleyebileceğini ve genel mortalite oranlarını azalttığını bildirmiştir (60). İkinci prensip ise disbiyozu düzeltmek için fayda sağlayabilen canlı mikroorganizmalar olan probiyotiklerle barsağı yeniden beslemeyi amaçlamaktır. Bunun için de çoğunlukla *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerinin üyeleri kullanılmaktadır. Prebiyotikler ise seçici olarak fermente olabilen, gastrointestinal mikroorganizmaların kompozisyon ve/veya aktivitesini etkileyerek bireyin sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan besin bileşenleridir. Prebiyotiklerin doğal kaynakları arasında muz, elma, çilek, enginar, kuşkonmaz, soya fasulyesi, tam buğday, arpa, keten tohumu, badem ve ceviz bulunmaktadır. Prebiyotikler ile probiyotiklerin kombinasyonu sinbiyotik olarak adlandırılmıştır ve bu bileşiklerin tümü, birçok hastalık durumu için potansiyel bir tedavi olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Ancak halen VIP tedavisi için probiyotiklerin kullanımı konusunda önemli öneriler henüz yayınlanmamıştır. YBÜ'deki probiyotiklerin türleri, dozları ve tedavi süreleri ile ilgili net veriler halen mevcut değildir (61,62). Mikrobiyotaya dengesini sağlayarak hastalıklara tedavi sunma yöntemlerinden biri de FMT (fokal bakteriyoterapi, fokal transfüzyon ve gaita transplantasyonu) uygulanmasıdır. Çalışmalarla elde edilen sınırlı veriler, barsak mikrobiyotasının FMT yoluyla yeniden rekolonizasyonunun, disbiyozu dengeleyebildiği, barsak mikrobiyal bariyerin geri kazanımını indükleyebildiği ve YBÜ'de sepsisin tedavisine yardımcı olabildiğini göstermektedir (53,63).

### YBÜ Hastasında FMT

Sağlıklı bir donörden alınan gaitanın, alıcının gastrointestinal sistemine yerleştirilmesi işlemidir. FMT yoluyla alıcının yeni bir hastalığa maruz kalmaması için donörlerin ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Seyahat öyküsü, seks yaşantısı, operasyon öyküsü, transfüzyon hikayesi, malignite öyküsü, kullanılan ilaçlar, immün yetmezlik durumu ve benzeri kişisel özellikleri, kan ve gaita incelemeleri detaylı şekilde yapılmalıdır. Günümüzde birçok farklı amaçla kullanılabilen FMT'nin en sık endikasyonları çocukluk çağı ve geriatric popülasyonda *C. difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolittir. Erişkinlerde irritabl barsak sendromu ve kronik diyare ve konstipasyonda da kullanılmaktadır. Otizm, diyabet, metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar gibi birçok

hastalıkta deneme aşamasındadır. Uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili bilgiler yeterli olmayıp güvenilirliğinin doğrulanması için uzun periyotlu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Barsak mikrobiyotaya çalışmalarında genellikle dışkı örneği kullanılır. Dışkının kolon mikrobiyotasındaki genel varyasyonları yansıttığı düşünülmektedir. Donör olarak aile bireyi ya da hasta ile aynı çevrede yaşayan sağlıklı bir kişi seçilir. Genellikle yapılan çalışmalarda 50 ila 200 gram arasında feçes kullanılmıştır. Standardize edilmemiş olmakla birlikte, genellikle kullanıldığı şekliyle, 50-60 gram dışkı kolonik FMT için 250-300 mL, üst gastrointestinal yol için 60-75 mL su ya da süt ile seyreltilir. Homojenize olan transplant materyali, büyük partikülleri ayırmak amacıyla süzgeçten geçirilerek transplantasyona hazır hale getirilir ve enjektörlere çekilir. Çalkalama veya blender ile karıştırma yöntemleri kullanılabilir. Günümüzde FMT yapılan çalışmalarda enema ve kolonoskopi olguların yaklaşık %75'inde kullanılırken, olguların %25'inde nazogastrik/duodenal sonda veya özofagogastroduodenoskopi yöntemi tercih edilmektedir (64). Dışkı örneği sağlık kuruluşunda veya evde alınabilir. Sadece *16S rRNA* analizi için, tuvalet kağıdına alınması yeterlidir. Ancak tüm genom sekanslaması yapılacak ise yaklaşık 1 gram dışkı gereklidir. DNA izolasyonu için hastaların örneği evde -20 °C'de dondurup sonra laboratuvara getirmeleri de bir seçenektir. Ancak transport-soğuk zincir şartları sağlanamayabilir. Bu nedenle direkt dondurma için hastanede örnek alımı daha uygundur. Günümüzde, yeni nesil sıralama (NGS) tekniklerinden Roche 454 pyrosequencing ve Illumina sıralaması uygulamaları daha fazla tercih edilmektedir. Mikrobiyal topluluklar, NGS ile daha düşük çözünürlüklü olmakla birlikte daha yüksek taksonomik gruplara (şube, sınıf, takım ve familya gibi) yerleştirilebilirken, kapiller elektroforez-Sanger yöntemi ile daha yüksek çözünürlükte daha düşük taksonomik gruplara (cins ve tür gibi) yerleştirilebilir (65-68).

### Sonuç

Mikrobiyotaya sık görülen hastalıkların çözümlenemeyen tedavi süreçlerinde gelecekte faydalı bir tedavi şekli olarak görülmektedir. YBÜ hastasında primer hastalık, tedavi şekli, ekosistem değişikliklerinin etkisi ile farklılaşan mikrobiyal flora aslında birçok hastalığın temelini oluşturmaktadır. Yeni kanıtlar barsak-akciğer ekseninde iki yönlü mikrobiyotaya aracılı etkileşimi işaret etmektedir. Bu durum bizim aslında mikrobiyotayı tedavi etmeye başladığımız yeni bir sürecin

kapılarının aralandığına işaret eder. Klinik olarak doğru cevaplar elde etmek için, iyi tanımlanmış, karşılaştırmalı veri analizine olanak sağlayacak, kapsamlı örnekleme teknikleri uygulamak için çabalar arttırılmalıdır.

### **Etik**

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: F.Ü., Dizayn: F.Ü., M.P.K., Veri Toplama veya İşleme: M.P.K., Analiz veya Yorumlama: F.Ü., M.P.K., Literatür Arama: M.P.K., Yazan: F.Ü., M.P.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir kurum, kuruluş veya dernekten finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41.
- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:6578-83.
- de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012;70(Suppl 1):S45-56.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:104.
- Waldor MK, Tyson G, Borenstein E, Ochman H, Moeller A, Finlay BB, et al. Where next for microbiome research? *PLoS Biol* 2015;13:e1002050.
- Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working Group. Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research. *PLoS One* 2012;7:e39315.
- Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014;20:509-18.
- Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:488-95.
- Fetissov SO, Déchelotte P. The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:477-82.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:979-84.
- Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun* 2010;34:J220-5.
- Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012;336:1255-62.
- Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012;336:489-93.
- Dinan TG, Quigley EM. Probiotics in the treatment of depression: science or science fiction? *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:1023-5.
- Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:148-57.
- Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornés X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-38.
- Maes M, Kenis G, Kubera M, De Baets M, Steinbusch H, Bosmans E. The negative immunoregulatory effects of fluoxetine in relation to the cAMP-dependent PKA pathway. *Int Immunopharmacol* 2005;5:609-18.
- Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One* 2013;8:e53867.
- Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 2016;4:59-72.
- Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature* 2011;472:32.
- Ducel G, Fabry J, Nicolle L, World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide. 2002.
- Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, Oliveira TY, Costa-Pinto FA, Mucida D. Neuro-immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages. *Cell* 2016;164:378-91.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:321-35.
- Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 2016;352:535-8.
- Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-9.
- Lu Q, Xu DZ, Sharpe S, Doucet D, Pisarenko V, Lee M, et al. The anatomic sites of disruption of the mucus layer directly correlate with areas of trauma/hemorrhagic shock-induced gut injury. *J Trauma* 2011;70:630-5.
- Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007;2:204.
- Wolff NS, Hugenholtz F, Wiersinga WJ. The emerging role of the microbiota in the ICU. *Crit Care* 2018;22:78.
- Rajili-Stojanovi M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 2014;38:996-1047.
- Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:347-53.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013;13:862-74.
- Lankelma JM, Belzer C, Hoogendijk AJ, de Vos AF, de Vos WM, van der Poll T, et al. Antibiotic-Induced Gut Microbiota Disruption Decreases TNF- $\alpha$  Release by Mononuclear Cells in Healthy Adults. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e186.
- Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 2015;1. pii: e1500183.
- Blaut M, Clavel T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J Nutr* 2007;137(Suppl 2):S751-5.
- Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006;73(Suppl 1):5-12.
- Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, Schultz MJ, van der Poll T, de Vos WM, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2017;43:59-68.
- McDonald D, Ackermann G, Khailova L, Baird C, Heyland D, Kozar R, et al. Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness. *mSphere* 2016;1. pii: e00199-16.
- Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, de Sousa e Melo F, Roelofs JJ, de Boer JD, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut* 2016;65:575-83.
- Yooseph S, Kirkness EF, Tran TM, Harkins DM, Jones MB, Torralba MG, et al. Stool microbiota composition is associated with the prospective risk of Plasmodium falciparum infection. *BMC Genomics* 2015;16:631.
- Lankelma JM, Birnie E, Weehuizen TAF, Scicluna BP, Belzer C, Houtkooper RH, et al. The gut microbiota as a modulator of innate immunity during melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005548.
- Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NV. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol* 2017;10:299-306.

43. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:55-63.
44. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(Suppl 2):S150-6.
45. Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *Surgeon* 2012;10:350-6.
46. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014;20:214-23.
47. Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, Naqib A, Khan Q, Cannon AR, et al. Burn Injury Alters the Intestinal Microbiome and Increases Gut Permeability and Bacterial Translocation. *PLoS One* 2015;10:e0129996.
48. Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, Cigada M, Corbella D, Ferrari S, et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol* 2008;57:1007-14.
49. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55:905-14.
50. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 2010;120:4332-41.
51. Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR, Mei J, Dai N, O'Leary CE, et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat Med* 2014;20:524-30.
52. Tsutsumi R, Horikawa YT, Kume K, Tanaka K, Kasai A, Kadota T, et al. Whey Peptide-Based Formulas With  $\omega$ -3 Fatty Acids Are Protective in Lipopolysaccharide-Mediated Sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:552-61.
53. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. *Crit Care* 2015;19:37.
54. Wei Y, Yang J, Wang J, Yang Y, Huang J, Gong H, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. *Crit Care* 2016;20:332.
55. Zakharkina T, Martin-Loeches I, Matamoros S, Povoas P, Torres A, Kastelijin JB, et al. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax* 2017;72:803-10.
56. Günther A, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:176-84.
57. Poroyko V, Meng F, Meliton A, Afonyushkin T, Ulanov A, Semenyuk E, et al. Alterations of lung microbiota in a mouse model of LPS-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L76-83.
58. Wu H, Kuzmenko A, Wan S, Schaffer L, Weiss A, Fisher JH, et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 2003;111:1589-602.
59. Dickson RP, Erb-Downward JR, Prescott HC, Martinez FJ, Curtis JL, Lama VN, et al. Intraalveolar Catecholamines and the Human Lung Microbiome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:257-9.
60. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2197.
61. Hotel ACP, Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention* 2001;5:1-34.
62. Manzanares W, Wischmeyer PE. Erratum to: Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:42.
63. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, et al. Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1832-4.
64. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:79-84.
65. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
66. Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc* 2016;49:257-65.
67. Fukuda K, Ogawa M, Taniguchi H, Saito M. Molecular Approaches to Studying Microbial Communities: Targeting the 16S Ribosomal RNA Gene. *J UOEH* 2016;38:223-32.
68. Altındaş. M. Mikrobiyota Çalıştayı Sonu Bildirgesi. Sakarya: University of Sakarya; 2017.