

# Hastane İnfeksiyonlarını Önlemede Mikrobiyotanın Rolü

## The Role of the Microbiota in the Prevention of Hospital Infections

Elmas Pınar KAHRAMAN<sup>1</sup>, Mustafa ALTINDIŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

### ÖZET

Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakteri seçilimiyle sonuçlanmıştır. Önemli bir halk sağlığı tehdidi olan ÇİD mikroorganizmalar hastane kaynaklı bakteriyel infeksiyonların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Yüksek insidans nedeniyle, gelecekte olmayan tedaviler günümüzdeki tedavi yöntemlerine ideal alternatiflerdir ve bu infeksiyonları önlemeye yönelik yol göstericidirler. Mikrobiyota teriminin anlaşılması ve bu alanda yapılan çalışmaların artmasıyla mikrobiyomun restore edilmesi ve bütünlüğünün sürdürülmesinin, ÇİD mikroorganizma kaynaklı infeksiyonları ve kolonizasyonu önlemede bir seçenek olduğu düşünülmektedir. Bu kompleks mikroorganizma topluluğu, yaşam alanı ve besin kaynakları için rekabet ve konak ile arasında gelişen immünolojik ve biyokimyasal etkileşimler yoluyla ÇİD mikroorganizmalarla kolonizasyonu önleyebilir. İnfeksiyon kontrolü ve antibiyotik tedavisinin gelecekteki yönü, alternatif tedavi yöntemlerine doğru ilerlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrobiyota; Çoklu ilaç direnci; İnfeksiyon kontrolü; Hastane infeksiyonu

### SUMMARY

## The Role of the Microbiota in the Prevention of Hospital Infections

Elmas Pınar KAHRAMAN<sup>1</sup>, Mustafa ALTINDIŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

Excessive use of antibiotics has resulted in the selection of multi-drug resistance bacteria (MDR). As an important public health threat, MDR microorganisms accounts for a large proportion of hospital-acquired bacterial infections. Due to high incidence, non-traditional treatments are ideal alternatives to current treatment modalities and are a guide to prevent these infections. Understanding of the term microbiota and the increase in studies conducted in this area are considered as an option to restore microbiome and maintain its integrity, and thus prevent colonization and infections caused by MDR microorganisms. This complex microorganism community can prevent colonization with MDR microorganisms through immunological and biochemical interactions and competition for habitat and food sources. The future direction of infection control and antibiotic treatment is moving towards alternative treatment methods.

**Key Words:** Microbiota; Multi-drug resistance; Infection control; Hospital infection

İnsan bağırsağında 3 milyon farklı geni kodlayan, İnsan ana genomundan yaklaşık 100 kat daha fazla bakteri bulunur<sup>[1]</sup>. Van Leeuwenhoek'un mikroskopik hayvan tanımından dört asır sonra Joshua Lederberg tarafından ortaya konulan mikrobiyom terimi, vücut boşluklarımızı tam anlamıyla paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojen mikroorganizmaların ekolojik topluluklarını tanımlamaktadır<sup>[2]</sup>. Bu mikroorganizmaların çoğu, sağlık ve hastalık belirleyicileri olarak görmezden gelinmiştir<sup>[3]</sup>. Günden güne kendini genişleten bu tanım, vücudumuzu oluşturan insan ve insan dışı hücrelerden (ve genomlarından) oluşan bir "süperorganizma" olarak kabul edilebilir<sup>[2,3]</sup>. İnsan mikrobiyomu karşılıklı yarar sağlayan bir ilişki içinde bizimle birlikte gelişmiştir.

Toplum ve sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlarda karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (CPE) üyeleri etken olabilmektedir; epidemiyoloji bakteri türleri arasında farklılık göstermekte ve her biri belirli direnç mekanizmalarını barındırmaktadır<sup>[4]</sup>. Sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir problem olup, sebep olduğu mortalite nedeniyle oluşan yüksek maliyetlerden dolayı son yıllarda üzerinde yoğun olarak durulan bir konu olmuştur. Bakterilerde direnç mekanizmalarının çeşitlenmesiyle birlikte çoklu ilaca dirençli (ÇİD) ifadesi sıkça gündeme gelmeye başlamıştır. ÇİD bakteriler için çoğunlukla kabul edilen tanım; sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasilin grubu antibiyotiklerin en az üçüne dirençli olması şeklindedir<sup>[5]</sup>. ÇİD bakteriler mikrobiyolojik olarak farklı olmasına rağmen, hepsi ortak epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Her biri öncelikle direkt ve/veya dolaylı temas yoluyla bulaşmaktadır. Patolojik biyofilmlerin (invaziv veya implante edilmiş cihazlar, kronik yaralar, renal taşlar, devitalize edilmiş kemik ve hastalık hali ile ilişkili diğer biyofilmler) veya insan mikrobiyotalarının yaşadığı vücut bölgelerinde kolonize olurlar<sup>[6]</sup>. Günümüzde mikrobiyota ile ilgili yapılan çalışmaların artmasıyla birlikte ÇİD bakterilerin neden olduğu infeksiyonların kontrolü de önem kazanmaktadır.

## ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARA BAĞLI İNFEKSİYONLARIN KONTROLÜ

ÇİD mikroorganizma kaynaklı infeksiyonların önlenmesine yönelik güncel stratejiler; yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi, ÇİD mikroorganizmaların çapraz bulaşının önlenmesi ve antimikrobiyal yönetim çalışmalarının artırılması olarak sayılabilir. Bu mikroorganizmaların hastane içerisinde yayılmalarını önlemek için yapılabilecek bazı çekirdek önlemler şunlardır:

- Uygun antimikrobiyal kullanımının sağlanması için resmen tanımlanmış bir antimikrobiyal görevlendirme programı olmalıdır.
- Çevrenin ve ekipmanların temizliği konusundaki sorumluluklar bütün sağlık personeli için iyi tanımlanmış olmalıdır.
- Kanıta dayalı kurallara, süreçlere ve sağlıkla ilişkili infeksiyonları önleme yöntemlerine uyulması gerekmektedir.
- El hijyeninin ÇİD mikroorganizmaların yayılmasını önlediği kanıtlanmış bir durumdur<sup>[7]</sup>.
- Sağlık kurumları, bu infeksiyon etkenlerini hem klinik hem de tarama örneklerinden saptayacak kapasiteye sahip mikrobiyoloji laboratuvarlarına sahip olmalı ve potansiyel olarak önemli sonuçların, ilgili personele zamanında iletilmesini sağlamak için gerekli sistemleri bulunmalıdır.
- Bu infeksiyon etkenlerini taşıdığı bilinen hastalarla teması olan tüm personele sürekli olarak eğitim verilmelidir.

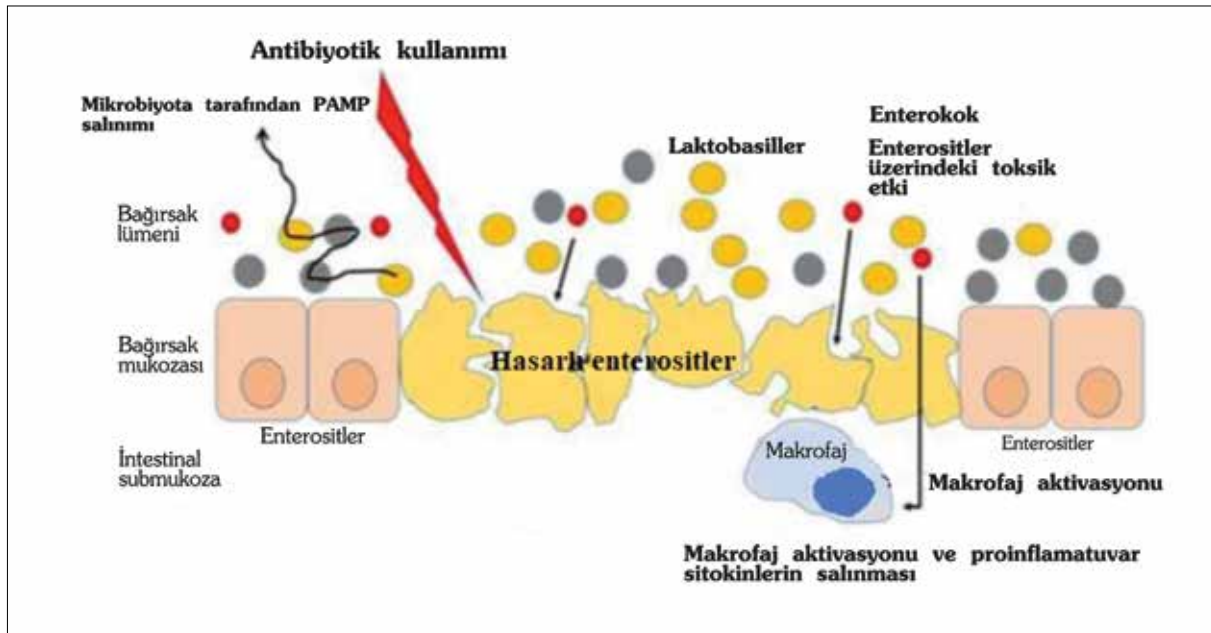
## KONTROL STRATEJİLERİNDE MİKROBİYOTANIN YERİ

İnsan mikrobiyota projesi; bireylerin temel bir insan mikrobiyotasını paylaşıp paylaşmadığının belirlenmesi, insan mikrobiyotasındaki değişikliklerin insan sağlığındaki değişikliklerle ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğinin anlaşılması, bu hedefleri desteklemek için ihtiyaç duyulan yeni teknolojik ve biyoinformatik araçların geliştirilmesi ve insan mikrobiyotası araştırmalarının getirdiği etik, yasal ve sosyal konulara değinmeyi amaçlamaktadır<sup>[8]</sup>.

Modern moleküler teknikler sayesinde vücudun çeşitli bölgelerinde kültür yapılması mümkün olmayan mikroorganizmaların derin karakterizasyonu mümkün olmaktadır. Metagenomik olarak adlandırılan bu yöntemler, 16S ribozomal RNA kodlayan genlerin analiz edilmesini sağlamaktadır. Dört farklı ülkeden 22 kişinin fekal mikrobiyomlarını karşılaştıran bir çalışmada, normal insan mikrobiyotasının başlıca unsurlarının coğrafi, etnik ve beslenme farklılıklarına rağmen oldukça tutarlı olduğunu düşündüren üç farklı kategori belirlenmiştir<sup>[9]</sup>. İnsan mikrobiyomu hayatın ilk yıllarında şekillenmeye başladıktan sonra bağırsakta denge sağlandığı görülürken, diyetteki büyük değişiklikler ve antimikrobik maddelere maruz kalma ile bu denge kolayca değişebilmektedir<sup>[10]</sup>. Antibiyotik alımı ile indüklenen mukozal hasar, tümör nekroz faktörü (TNF), tip I interferonlar, interlökin (IL)-1 ve IL-6 da dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerden oluşan bir süreç başlatır<sup>[11]</sup>. Bu sitokinler, intestinal mikrobiyomu doğrudan modifiye etmekle kalmaz, aynı zamanda histokompatibilite kompleksi ve bağışıklık uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu upregüle eder, böylece ÇİD mikroorganizma kaynaklı infeksiyonların gelişiminde optimal koşullar yaratır. Doku hasarıyla indüklenen artmış bağırsak geçirgenliği, intestinal mukozadan endotoksinlerin translokasyonunu sağlar, böylece konakçının doğal

immün sistemi ve sitokinlerin aktivasyonu indüklenir<sup>[12]</sup>. Hasar gören hücrelerden salınan hasara bağlı moleküler paternler (DAMP) ve patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP) mikrobiyota tarafından bu aktivasyon zinciri için ilave başlatma koşulları sağlar (Şekil 1)<sup>[13,14]</sup>. Antibiyotiklerin bırakılmasından sonraki dört hafta içinde mikrobiyotadaki bazı değişiklikler daha uzun süre devam etse de, bir kısmı tedavi öncesi durumunu andıran genel bir kompozisyona dönebilmektedir<sup>[15]</sup>. Antibiyotik tedavisinden sonra gözlemlenen bağırsak mikrobiyolojisindeki hızlı kaybın, kombine metabolik aktiviteler ve ürünler üzerinde derin etkileri olması şaşırtıcı değildir.

Antimikrobiyallerin mikrobiyotada neden olduğu değişiklikler kolonizasyon direncini düşürmekte ve mutualist mikroorganizmaların ÇİD mikroorganizmalar ve *Clostridium difficile* de dahil olmak üzere patojenlerle yer değiştirmesine neden olmaktadır. Antimikrobiyal maruziyetin ÇİD *Acinetobacter* ile kolonizasyona katkıda bulunması hem mikrobiyota hem de cilt için geçerlidir<sup>[16]</sup>. Sağlam bir mikrobiyomun ÇİD mikroorganizmalarla kolonizasyonu önlemenin çeşitli yolları bulunmaktadır. En net yol, besin kaynakları ve hücresel aderens için doğrudan rekabettir. Bununla birlikte, evrimimizle gelişen mikrobiyota ve konak arasındaki karmaşık immünolojik ve biyokimyasal etkileşimler hakkında



Şekil 1. Antibiyotik alımı ile indüklenen mukozal hasar sonrası salınan sitokinler ve meydana gelen süreçler<sup>[14]</sup>.

giderek artan bir bilgi birikimi bulunmaktadır<sup>[17]</sup>. Fare modelleri, lipopolisakkarid ve flajellin gibi bakteri antijenlerinin, Toll benzeri reseptörleri uyabildiğini ve bunun da insan mikrobiyomunun dinamik dengesinde yaşamsal olduğunu ve van-komisine dirençli enterokok (VRE) gibi ÇİD mikroorganizmalarla kolonizasyonu önleyebileceğini, endojen antimikrobiyal peptidlerin salınmasına neden olabileceğini göstermiştir<sup>[18]</sup>. Bu etkileşimlerin özenli bir şekilde manipüle edilmesiyle yapılabilecek çalışmalar normal mikrobiyotayı iyileştirmeye yardımcı olacak birer yol gösterici olabilir.

### **ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA KOLONİZASYONUNUN ÖNLENMESİNDE MİKROBİYOMUN KULLANILMASI**

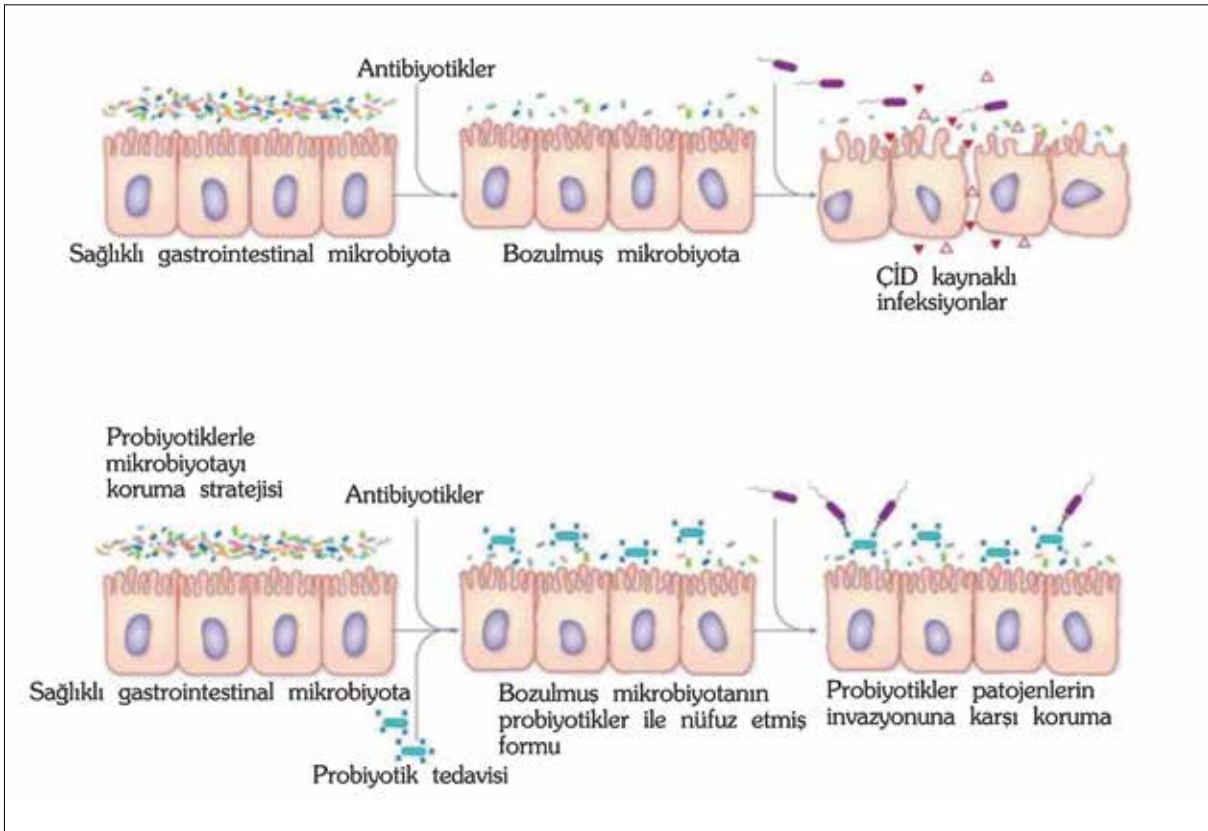
İnsan sağlığı ile ilişkili olarak, mikrobiyotanın immün yanıtı düzenlediğini ve hastalıklarla ilgili değişiklikleri modüle ettiğini bazı deneysel ve gözlemsel çalışmalar göstermiştir<sup>[19]</sup>. Örneğin, osteomiyelitli fare modeli kullanılarak yapılan yeni bir deneysel çalışmada, diyetin mikrobiyomu modüle ettiği, ayrıca inflamatuvar kemik hastalıklarına karşı da koruma sağladığı gösterilmiştir<sup>[20]</sup>. Mohamadzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lipoteikoik asit sentezini inhibe etmek için genetik olarak manipüle edilmiş olan *Lactobacillus acidophilus*'un uygulanması yoluyla, bir fare modelinde inflamatuvar bağırsak hastalığında inflamasyonun down regülasyonu gösterilmiştir<sup>[21]</sup>. Aynı zamanda; romatoid artrit, tip 1 diyabet ve allerjik hastalıklar gibi sistemik immün hastalıkların gelişmesinde de etkisi vardır<sup>[22-24]</sup>. Gerbitz ve arkadaşları, kök hücre transplantasyonu öncesinde ve sonrasında Gerbitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kök hücre transplantasyonu öncesinde ve sonrasında farelere *Lactobacillus rhamnosus* suşu verilmiştir. Bunun sonucunda farelerin mezenterik lenf nodlarındaki düşük translokasyonlu mikroorganizma konsantrasyonunun, histolojik inflamasyonun ve transplant sonrası mortalitenin azaldığını gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde, ÇİD mikroorganizma kolonizasyonu ile konak-mikrobiyom etkileşimleri daha iyi anlaşıldığında, kolonizasyon azaltılabilir. Gelişmiş probiyotikler yoluyla bozulmamış mikrobiyom gibi davranan immünolojik ve biyokimyasal etkileşimleri manipüle eden terapötikler yoluyla bu kolonizasyon azaltılabilir. Hastalıkların önlenmesinde kanıt-

lanmış olan çalışmaların yanında ÇİD kaynaklı infeksiyonların önüne geçilebilmesi düşüncesi şu anda teori aşamasındadır. Bu nedenle günümüzde artan antibiyotik direnci sorunuyla başa çıkabilmek için mikrobiyota tabanlı deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çoklu ilaç direnciyle mücadele etmek için insan mikrobiyomu ile ilgili birkaç araştırma hedefi ve stratejisi vardır. Bunların en belirgin olanı mikrobiyotanın antimikrobiyal yönetim stratejisi yoluyla korunmasıdır. Bu amaca ulaşmak için, özellikle ÇİD mikroorganizmaların mikrobiyotada kolonizasyonunu ve yayılmasını teşvik eden bir antimikrobiyal veya antimikrobiyal kombinasyonun zararlı etkisini güvenilir şekilde tahmin eden modeller geliştirilmeli ve rafine edilmelidir. Tüm bu mikrobiyota iyileştirme stratejilerine rağmen patojen biyofilmler tarafından ortaya çıkan ve yerli mikrobiyotanın homeostatik etkilerinin ötesinde görünen kalıcı problemler vardır ve bu problemler ÇİD mikroorganizma kolonizasyonu için güvenli yaşam alanları sunabilir<sup>[26]</sup>. Bu nedenle, patolojik biyofilmlerin anlaşılması ve mikrobiyotanın iyileştirilmesindeki ilerlemeler ÇİD mikroorganizma kaynaklı infeksiyonların kontrolü için birlikte değerlendirilmelidir.

Mikrobiyotanın sağlıklı formunun korunmasına ilaveten, hasar gördükten sonra mikrobiyomu eski durumuna getirmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Sağlıklı bir gastrointestinal mikrobiyotada antibiyotikler nedeniyle meydana gelen bozulmalar, infeksiyon duyarlılığını artırır. Yardımcı probiyotik tedavi, gastrointestinal mikrobiyotayı stabilize ederek, çeşitli mekanizmalarla konakçıyı koruyarak ve patojen istilasını önleyerek infeksiyonlara karşı koruma sağlar (Şekil 2)<sup>[27]</sup>. Genelde *C. difficile* infeksiyonunu (CDI) ve ishali önlemek ve genel insan sağlığını geliştirmek için probiyotik kullanımı üzerine her yıl artan bir ilgi vardır. Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* 299v (günde 10 milyar CFU) ile profilaktik olarak antibiyotik alan yüksek riskli bir hasta popülasyonunda CDI insidansında belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir<sup>[28]</sup>. Yine yapılan bir çalışmada, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* türlerinin CDI insidansını azalttığı gösterilmiştir<sup>[29]</sup>.

Eldeki veriler probiyotiklerin bazılarının infeksiyon kontrolü için önerse de, mikrobiyotanın

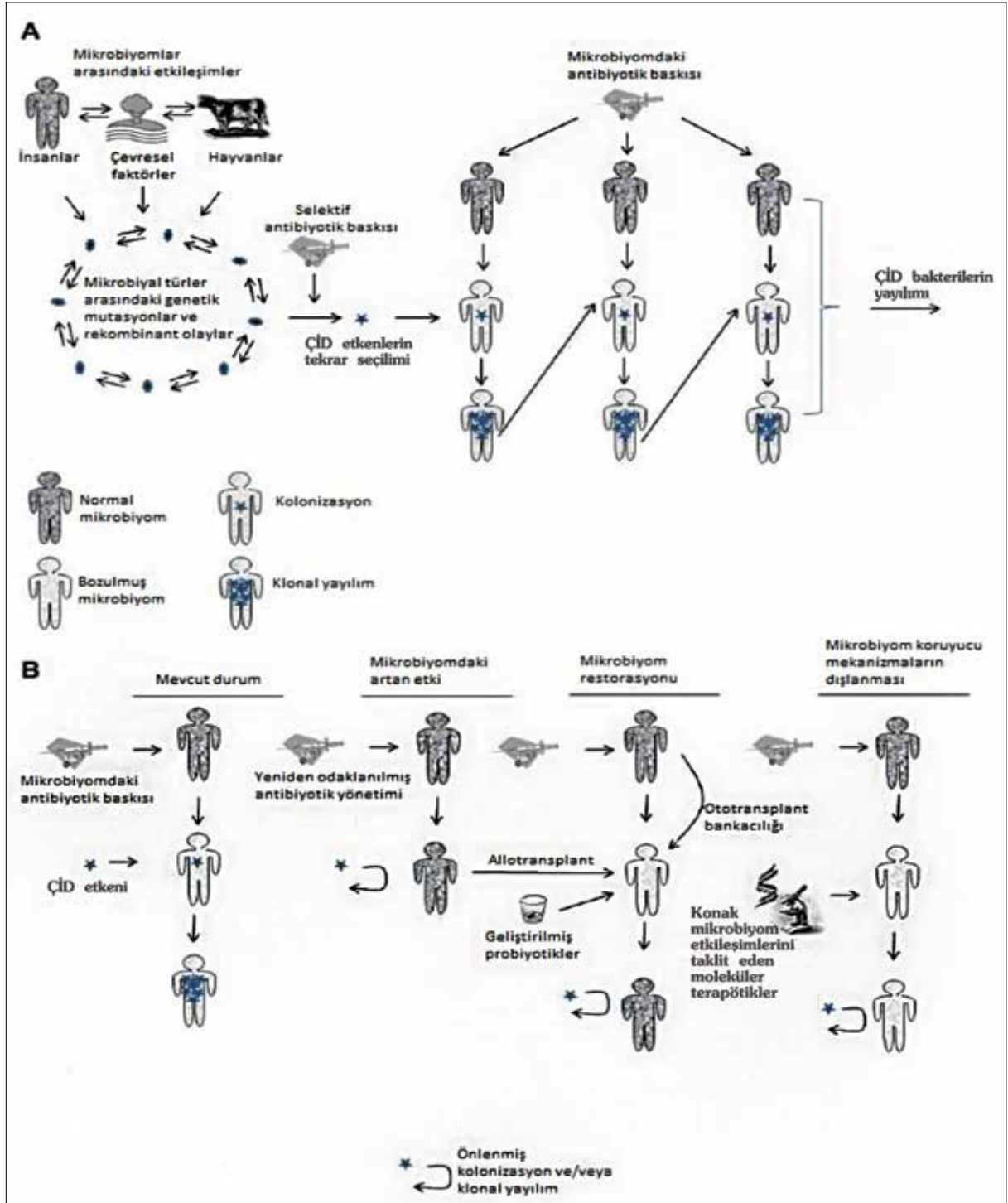


Şekil 2. Gastrointestinal mikrobiyotada antibiyotikler nedeniyle meydana gelen bozulmaların yardımcı probiyotiklerle onarılması<sup>[27]</sup>.

dengeğini sağlamak için tek bir mikroorganizmanın uygulanması yaklaşımı oldukça kısıtlıdır. Günümüze kadar, memeli bağırsak florasını onarmak için en başarılı yöntem, Antonopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, aynı kafeste yerleştirilen bir verici fareden fekal mikrobiyotik transplantasyon (FMT) ya da artan sayıda tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonunun tedavisinde sağlıklı bir insan mikrobiyotasından FMT yöntemiyle mikrobiyota transferi olmuştur.<sup>[30-32]</sup>

İnsan ve hayvan mikrobiyotaları arasında çevresel koşullar aracılığıyla büyük bir etkileşim bulunmaktadır. Mikroorganizmalar arasında genetik mutasyonlar ve genlerde çeşitli rekombinasyonlar meydana gelmektedir. Mikroorganizmalara antibiyotik seçim baskısı uygulandığında bazı suşlar genetik seçilime uğrayıp dirençli olanlar hayatta kalmakta ve bu direnç nesilden nesile aktarılmaktadır. İnsandan insana yayılan bu suşlar, normal mikrobiyotaya sahip bireylerde aynı antibiyotiklerle tedavi edilmek istendiğinde tedavi başarısızlıkları

ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda ÇİD mikroorganizmalar toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ile ilişkili olarak çevreye yayılmaktadır. Antibiyotik seçilimi nedeniyle direnç kazanan mikroorganizmalar mikrobiyotada birtakım bozulmalar meydana getirmektedir. Bozulan mikrobiyotayı, geliştirilmiş probiyotikler ve konak mikrobiyotamı taklit eden moleküler terapötikler aracılığıyla tedavi edilerek düzeltilebilir. Bu sayede ÇİD mikroorganizmaların kolonizasyonu ve klonal yayılım önenebilir. FMT şu anda insan bağırsak mikrobiyotasını yenilemek için en etkili yol olmasına rağmen, estetik kaygılar ve patojen bulaşma riski taşımaktadır. Buna alternatif olarak ÇİD mikroorganizma kontrolünde insan mikrobiyotasında yapılan restorasyonun etkisini incelemek için bir yöntem olarak "oto-ban-kacılık" kullanılabilir (Şekil 3)<sup>[6]</sup>. Örneğin, hastanın mikrobiyotasından bir numune, yatarak tedavi gördüğü sağlık kurumuna kabul edildiğinde ya da ayakta tedavi ortamında antibiyotik tedavisi başlamadan önce alınabilir. Bu numuneler daha sonra, bu hastanın mikrobiyotasının yeniden implantasyo-



Şekil 3. A. ÇİD bakterilerin yayılımı, B. Mikrobiyotanın restorasyonu<sup>[6]</sup>.

nu için dondurulabilir. Hastalar antimikrobiallerin terapötik seyrini tamamladıktan ve reimplantasyon için hazır olduktan sonra bir ÇİD mikroorganizma

ile kolonize olmuş olabilir. Tekrarlayan CDI için FMT öncesi, aktif infeksiyonu tedavi etmek için vankomisin sıklıkla kullanıldığı gibi, reimplantas-

yon öncesinde ÇİD mikroorganizmayı baskılamak için topikal veya emilebilir olmayan antimikrobiyal tedavi de gerekebilir. Bu işlemlerin uygulanmasında doğabilecek zorluklara rağmen geri kazanılan sağlıklı bir mikrobiyom, *C. difficile*'ye ek olarak diğer ÇİD mikroorganizmalar ile bağırsak kolonizasyonunun insidansını, süresini ve büyüklüğünü azaltmayı sağlamaktadır.

İnsan ve hayvan mikrobiyomları arasında çevresel koşullar aracılığıyla büyük bir etkileşim bulunmaktadır. Mikroorganizmalar arasında genetik mutasyonlar ve

Sonuç olarak; ÇİD mikroorganizma kaynaklı infeksiyonların önlenmesinde kullanılabilecek stratejiler şunlardır:

- Çeşitli antimikrobiallerin ve antimikrobiyal kombinasyonların insan mikrobiyomunun üzerindeki etkilerini değerlendirmek için modeller geliştirilmesi,
- Antibiyotiklerin insan mikrobiyomu üzerindeki etkisini azaltan tedavilerin geliştirilmesinin ve kullanılmasının teşvik edilmesi,
- ÇİD mikroorganizma kolonizasyonunu azaltmak için mikrobik "oto-bankacılık ve transplantasyon" uygulamalarının kullanılması,
- Mikrobiyomun daha iyi anlaşılmasını sağlayan gelişmiş probiyotikler kullanılması,
- Mikrobiyom ve konak bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık moleküler etkileşimlerin belirlenmesi,
- Konakçı-mikrobiyom etkileşimlerini taklit eden moleküler terapötiklerin geliştirilmesinin teşvik edilmesi.

## KAYNAKLAR

1. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
2. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000;288:287-93.
3. Lederberg J, McCray AT. 'Omesweet 'omics-A genealogical treasury of words. *Scientist* 2001;15:8-9.
4. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1257-63.
5. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005;5:24.
6. Tosh PK, Mc Donald LC. Infection control in the multidrug-resistant era: tending the human microbiome. *Health-care Epidemiology* 2012;54:707-13.
7. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva, Switzerland, 2009. <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>
8. Peterson J, Garges S, Giovanni M, Mc Innes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res* 2009;19:2317-23.
9. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
10. De Filippo C, Cavalieri D, DiPaola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-6.
11. Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2 incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994;83:2360-7.
12. Teshima T, Ordemann R, Reddy P, Gagrin S, Liu C, Cooke KR, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med* 2002;8:575-81.
13. Ramadan A, Paczesny S. Various forms of tissue damage and danger signals following hematopoietic stem-cell transplantation. *Front Immunol* 2015;6:14.
14. Shallis RM, Terry CM, Lim SH. Changes in intestinal microbiota and their effects on allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2018;93:122-8.
15. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:e280.
16. Tsai HT, Wang JT, Chen CJ, Chang SC. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:298-305.
17. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:356-68.
18. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008;455:804-7.
19. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313-23.

20. Lukens JR, Gurung P, Vogel P, Johnson GR, Carter RA, Mc Goldrick DJ, et al. Dietary modulation of the microbiome affects auto inflammatory disease. *Nature* 2014;516:246-9.
21. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, Zadeh M, Gramarossa M, Managlia E, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 1):4623-30.
22. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:569-78.
23. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181-6.
24. Pérez-Losada M, Castro-Nallar E, Bendall ML, Freishtat RJ, Crandall KA. Dual transcriptomic profiling of host and microbiota during health and disease in pediatric asthma. *PLoS ONE* 2015;10:e0131819.
25. Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Scho"lmerich J, Andresen R, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let the meat yogurt. *Blood* 2004;103:4365-7.
26. Donlan RM. Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner. *Clin Infect Dis* 2011;52:1038-45.
27. Spinler JK, Ross CL, Savidge TC. Probiotics as adjunctive therapy for preventing *Clostridium difficile* infection-What are we waiting for? *Anaerobe* 2016;41:51-7.
28. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecien K, Dudzicz S, Gazda M, Wiecek A. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the incidence of *Clostridium difficile* infection in high risk patients treated with antibiotics. *Nutrients* 2015;7:10179-88.
29. Lee YJ, Arguello ES, Jenq RR, Littmann E, Kim GJ, Miller LC, et al. Protective factors in the intestinal microbiome against *Clostridium difficile* infection in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2017;215:1117-23.
30. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun* 2009;77:2367-75.
31. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009;15:285-9.
32. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989;1:1156-60.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elmas Pınar KAHRAMAN  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Sakarya-Türkiye  
E-posta: elmaspnar11@gmail.com