

Enfeksiyon Kontrolünde Bireyselleştirilmiş Tıp Uygulamaları

Şemsi Nur KARABELA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji



Neden?

- Bazı kişilerde Anti-HBs oluşur, bazıları aşıya cevap vermez veya bazıları kronikleşir.
- Lepralı bazı hastalar LL ile değil de TL ile karşımıza çıkar
- HIV pozitif elit kontrolörler, çok düşük VY ile spontan enfeksiyon kontrolüne sahip
- CMV geçiren bazı bireyler ciddi sonuçlarla reaktif olurken bazısı latent enfeksiyon şeklinde kalabiliyor
- Görünüşte benzer hastaların bazılarında mantar komplikasyonları gelişirken aynı risk faktörlerine sahip diğerlerinde gelişmiyor.

Enfeksiyonlarda Bireyselleştirilmiş Tıp

- ✓ Kişilerin genetik, biyokimyasal ve fizyolojik **profil çeşitliliği**
- ✓ Çevresel maruziyetler
- ✓ Var olan hastalık ve durumlar
- ✓ **Davranışsal etmenler** ve bunların hastalık duyarlılıklarına etkisini dikkate alan tıp uygulamaları

- Omurgalılar, bakterilerden daha az genetik çeşitlilik gösterir. Genel olarak, daha büyük vücut büyüklüğüne, daha uzun ömre, düşük doğurganlığa sahip türler **daha düşük genetik çeşitliliğe** sahiptir.

Varyasyon; Kişilerin genom dizileri arasına uzun DNA dizilerinin eklenmesi, kaybı veya yer değiştirmesinden oluşan farklılıklardır. Bu diziler binlerce ila milyonlarca DNA bazı uzunlukta olabilir. Bu varyasyonlar belli bir genin kopya sayısında değişiklikleri şeklinde olabilir.

Tek nükleotit polimorfizmleri (SNP) kromozomdaki nükleotitlerdeki substitusyonlardır. Çoğu analiz, ökromatik insan genomunda SNP'lerin her 100-1000 baz çiftinde bir görüldüğünü, ama dağılımlarının rastgele olmadığını bulmuştur.

Tekrarlı dizilerin genomdaki konumları ve uzunlukları-----DNA parmak izlemesi ve babalık testi

Benzesek de farklıyız



Youssou N'Dour Senegal



BTS Jimin Güney Kore



Neşet Ertaş Türkiye



Sérgio Mendes Brezilya



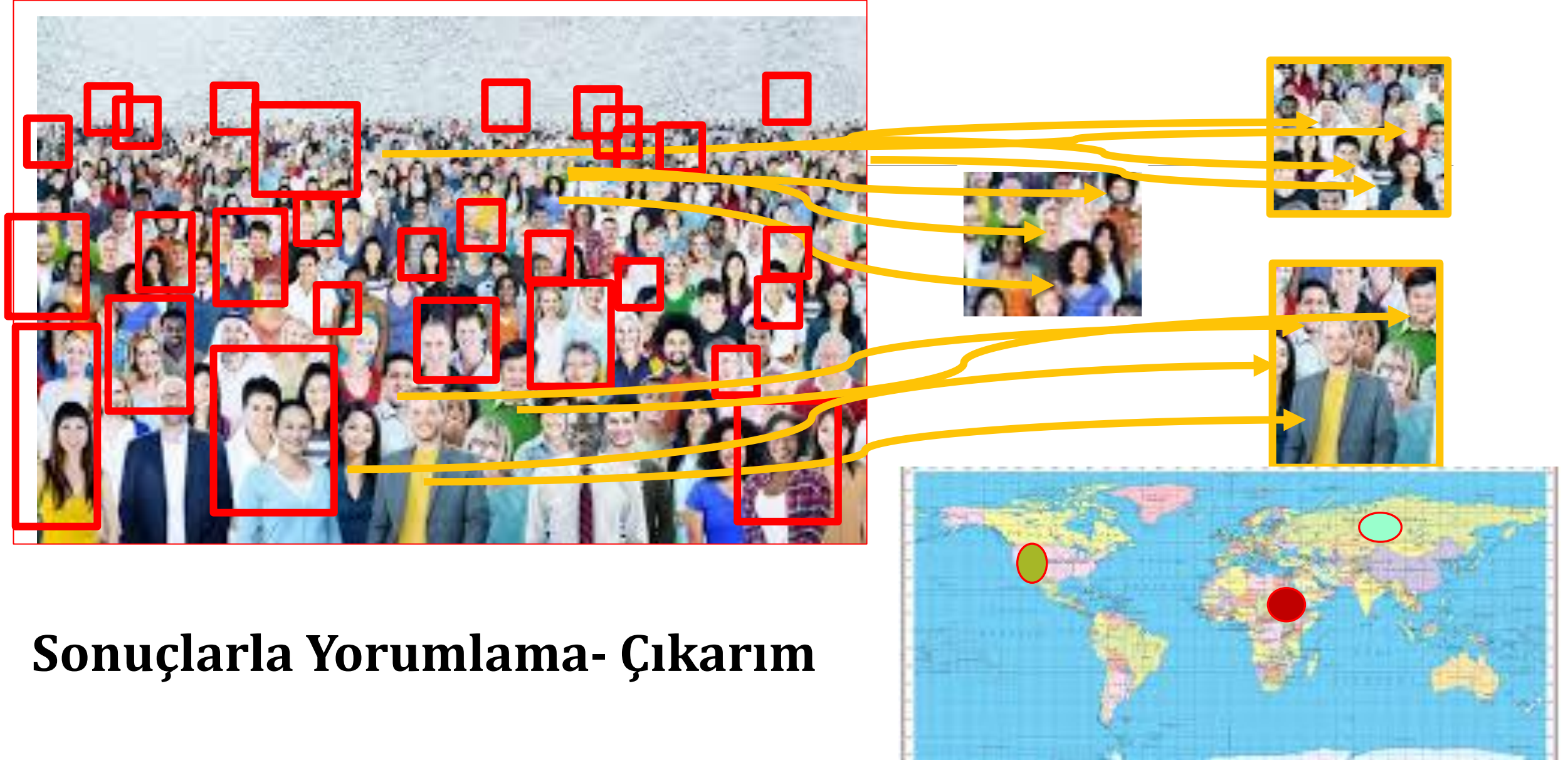
Alim Qasimov Azerbaycan



Dany Brillant Fransa

- **Genetik bozukluk;** Hastalığın nedensel geninin tespit edildiği durumlardır, hâlen veri tabanında yaklaşık **2200 bozukluk kayıtlıdır.** Bazıları belli şartlarla birleşince hastalığa yol açar.
- İnsanlarda, hastalıklara ve aşılarla karşı **immun cevap farklılıkları** vardır.
- **Diyabet, astım, migren, şizofreni** gibi bazı hastalıklarla genetik varyasyon ilişkisi araştırılmaktadır.
- İnsan genomunu belirleyen diğer özellikler; **kromatin paketlenmesi, histon değişimleri, DNA metilasyonları.** Bu "**epigenetik**" özellikler kanser ve diğer anormalliklerle ilişkilidir ve nesiller arasında kalıtılabilirler.
- Mitokondri genomu

Temsil ve Örnekleme



Sonuçlarla Yorumlama- Çıkarım

Neden Bireyselleştirilmiş Tıp

Konakların enfeksiyonlara yanıtını tanımlamak, patojen tanımlamanın yerine geçmez, ancak bir tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Kalıtsal genetik bilgi aslında yalnızca öngörücü veya tanısaldır. Ancak, DNA'daki somatik değişiklikler patojenik süreçlere ilişkin ipuçları sağlayabilir.

Ek faydalar:

- Sağlık hizmet yükünün azalması, maliyet etkinlik
- Daha az olumsuz etki
- Antibiyotiklerin yanlış kullanımının azalması
- Bulaşıcı hastalıkların daha iyi yönetilmesi

Bireyselleştirilmiş Tıp Uygulamalarını Kullanıyor muyuz?

“Hastalık yoktur, hasta vardır” Hipokrat (M.Ö. 460-370)

- ✓ **Tıbbi Değerlendirme:** Detaylı hasta hikayesi ve fiziksel muayene ile bireysel özelliklerin belirlenmesi.
- ✓ **Yaşam Tarzı Önerileri:** Kişinin beslenme, egzersiz ve uyku düzenine göre özel programlar.
- ✓ **Psikolojik Destek:** Stres ve duygusal faktörlerin tedaviye entegre edilmesi.
- ✓ **Hedefe Yönelik Tedaviler:** Hastalığın türüne göre en uygun ilaç veya tedavi yönteminin seçilmesi.
- ✓ **Daha Etkili Tedaviler:** Bireye özel tedavi planları, başarı oranını artırır.
- ✓ **Yan Etkilerin Azalması:** Kişiye özel yaklaşımlar, özellikle olası yan etkileri minimize etmektedir.
- ✓ **Hasta Memnuniyeti:** Hasta, ihtiyaçlarına uygun bir yaklaşımla daha güvende hisseder.

Bireyselleştirilmiş Tıp Uygulamalarını Kullanıyor muyuz?

Modern Tıp

Hastalıkları semptomlara ve organlara odaklanarak tedavi eder.

İlaçlar, cerrahi müdahaleler ve teknolojik cihazlar kullanır.

Bilimsel araştırmalara ve klinik deneylere dayanır.

Standart rehberler oluşturulur.

Modern tıp tedavileri, genellikle pahalıdır.

Bireyselleştirilmiş Uygulamalar

İnsana bir bütün olarak odaklanır

Kullanacağı her yöntem için hastaya özel yararlarını değerlendirir.

Daha yeni bilimsel çalışmalar ve genetik veriler gerektirir.

Modern tıp bilgilerine ek olarak bilgi, zaman ve tecrübe gerektirir. Yerel veri

Maliyet analizleri yapılmalıdır.

**Nev'i şahsına
münhasır
özelliklere sahip
insanlar**



**Nev'i şahsına
münhasır
özelliklere sahip
etkenler**



**Farklı seyreden
klinik tablolar**



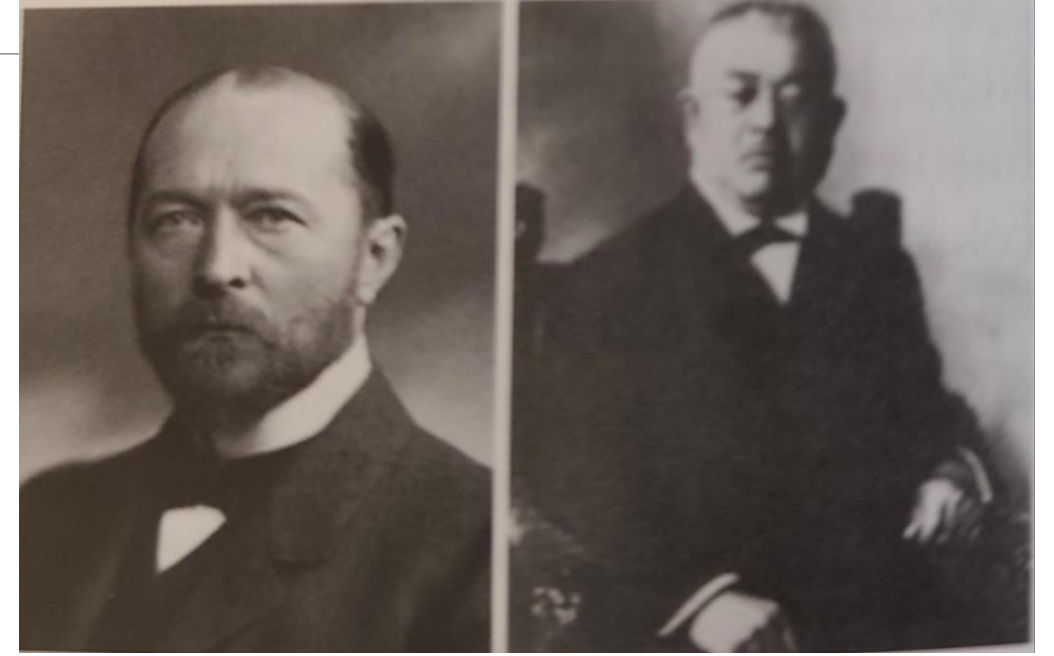
**Farklı Müdahaleler:
Korunma, Tedavi,
Takip,
Rehabilitasyon**



**Bireysel İlaçlar
Bireye Özgü
Korunma Stratejileri
Özel Düzenlemeler**

Tarihsel...

Paris-Berlin Bilim Yarışının güzel sonuçları;
Robert Koch ile çalışan **Emil von Behring** (1901 Nobel) ve **Kitasato Shibasaburo** 1890 : **Tetanoz Serumu**
W.Clark – Berlin 1891 Berkmann Kliniği : **Difteri Serumu ilk uygulaması**



Emil von Behring (1901 Nobel) ve Kitasato Shibasaburo

Tarihsel..

«**Toll Benzeri Reseptörlerin**» keşfinde büyük rol oynayan **Ch. Nüsslein-Volhard** (1995), **Jules A. Hoffman**, **Bruce Beutler** ve antijen sunucu hücreyi bulan **Ralph Steinman** (2011) Nobel ödülü almışlardır

Bakteri LPS leri TLR-4 bağlanınca TNF salgılanır. Bunun etkisini yok eden proteinin keşfi → Etanercept; (RA, Crohn, Ülseratif Kolit Psötriasis tedavisi)

TNF ye karşı antikorlar geliştirildi: Humira, Remicade, Enbrel vs.



Alkan Ş. Şefik, 2018

Bugün



Susumu Tonegawa
(1939-)



Milyonlarca antijeni tanıyan **yüz milyonlarca antikor** üretebilen bilgi 20.000 gen kontrolünde **Susumu Tonegawa**; kemik iliğinde B hücresi gelişirken bir kromozom üzerindeki dağınık gen parçaları bir antikor geni oluşturmak üzere rekombinasyon işlemi geçiriyor, böylece antikor yapımında çeşitlilik artırılıyor. Kromozomlarımızda 200 adet V geni, 20 adet D geni ve 4 adet J geni bulunur. B hücresi antikor yapmak istediğinde bu 3 grup genden birer geni rastgele seçer ve yan yana getirir. **DNA Shuffling.**

Bunu «**rekombination activating genes**» **RAG** denen bir enzim başlatır. 16.000 değişik zincir oluşabilir. Bir gen anne bir gen babadan geldiğine göre çeşitlilik artar. Buna bir de hafif zincir - ağır zincirdeki farklılıklar eklenir. **(1987 Nobel)**

Alkan Ş. Şefik, 2018

Bildiğimiz Çeşitlilikler

İlaç metabolize eden enzimlerdeki genetik varyantlar: Warfarin dozunun ayarlanması

G6PDH geninde varyantlar: Priimaquine kullanımında Akut Hemolitik Anemi

Abelson proto-onkogenini (abl) ve diğeri kırılma noktası küme bölgesini (bcr) kapsayan iki genomik bölgenin füzyonu('**Philadelphia kromozomu**') tirozin kinazı arttırır. İmatinib, KML hastalarında bu füzyon varsa tedavide verilir.

Allerjenlere karşı aşırı duyarlılık, anafilaksi, besin allerjileri, aşıya cevap farkları

LH Goetz ve ark. PMID: [29935653](#)

Enfeksiyonlar İçin Bildiklerimiz

Shang ve arkadaşları, HBV duyarlılığı için ALDH2 polimorfizmi araştırdı ve rs671-AA genotipine sahip Kronik HB'li kişilerin kalıcı HBV enfeksiyonu geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu ve dolayısıyla GG/GA genotipine sahip olanlara kıyasla daha yüksek HBV yükü sergilediğini gösterdiler. Bu veriler, rs671-AA varyantının HBV enfeksiyonu, kalıcılığı ve kronikliğinde olası zararlı rolünü düşündürmekte

Chen ve arkadaşları, herpes simpleks ensefaliti (HSE) vakalarında tanı için HSV-1 tanımlamak ve yarı niceliğini belirlemek için ikili **mNGS analizi ve multipleks PCR (mPCR)** kullandı. Birlikte kullanım erken teşhis ve hastalığın yönetimini sağladı. Ayrıca, tedavi süreci boyunca viral yükün niceliğinin belirlenmesi, daha iyi vaka yönetimine yardımcı olabilir

ACE1 I ile COVID-19 edinme riski arasında ve ACE1-D aleli ile SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki olumsuz etkiler arasında, LZTFL1 rs11385942 polimorfizmi ile **COVID-19 şiddeti ve klinik belirtiler** arasında pozitif bir ilişki olduğu gibi çeşitli çalışmalar var

Shang ve ark. 2022
Chen ve ark. 2022
Haddad-Boubaker S,2023

CORONAVIRUS

Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19

Qian Zhang¹, Paul Bastard^{2,3*}, Zhiyong Liu^{1*}, Jérémie Le Pen^{4*}, Marcela Moncada-Velez^{1*}, Jie Chen^{1*}, Masato Ogishi^{1*}, Ira K. D. Sabli^{5*}, Stephanie Hodeib^{5*}, Cecilia Korol^{2*}, Jérémie Rosain^{2,3*}, Kaya Bilguvar^{6*}, Junqiang Ye^{7*}, Alexandre Bolze^{8*}, Benedetta Bigio^{1*}, Rui Yang^{1*}, Andrés Augusto Arias^{1,9,10*}, Qinhua Zhou^{1*}, Yu Zhang^{11,12*}, Fanny Onodi¹³, Sarantis Korniotis¹³, Léa Karpf¹³, Quentin Philippot^{2,3}, Marwa Chbihi^{2,3}, Lucie Bonnet-Madin¹⁴, Karim Dorgham¹⁵, Nikola Smith¹⁶, William M. Schneider⁴, Brandon S. Razooki⁴, Hans-Heinrich Hoffmann⁴, Eleftherios Michailidis⁴, Leen Moens¹⁷, Ji Eun Han¹, Lazaro Lorenzo^{2,3}, Lucy Bizien^{2,3}, Philip Meade¹⁸, Anna-Lena Neehus^{2,3}, Aileen Camille Ugurbil¹, Aurélien Corneau¹⁹, Gaspard Kerner^{2,3}, Peng Zhang¹, Franck Rapaport¹, Yoann Seeleuthner^{2,3}, Jeremy Manry^{2,3}, Cecile Masson²⁰, Yohann Schmitt²⁰, Agatha Schlüter²¹, Tom Le Voyer^{2,3}, Taushif Khan²², Juan Li¹, Jacques Fellay^{23,24,25}, Lucie Roussel²⁶, Mohammad Shahrooee^{27,28}, Mohammed F. Alosaimi²⁹, Davood Mansouri^{30,31,32}, Haya Al-Saud³³, Fahd Al-Mulla³⁴, Feras Almourfi³³, Saleh Zaid Al-Muhsen³⁵, Fahad Alsohime²⁹, Saeed Al Turki^{36,37}, Rana Hasanato²⁹, Diederik van de Beek³⁸, Andrea Biondi³⁹, Laura Rachele Bettini³⁹, Mariella D'Angio³⁹, Paolo Bonfanti⁴⁰, Luisa Imberti⁴¹, Alessandra Sottini⁴¹, Simone Paghera⁴¹, Eugenia Quiros-Roldan⁴², Camillo Rossi⁴³, Andrew J. Oler⁴⁴, Miranda F. Tompkins⁴⁵, Camille Alba⁴⁵, Isabelle Vandernoot⁴⁶, Jean-Christophe Goffard⁴⁷, Guillaume Smits⁴⁶, Isabelle Migeotte⁴⁸, Filomeen Haerynck⁴⁹, Pere Soler-Palacin⁵⁰, Andrea Martin-Nalda⁵⁰, Roger Colobran⁵¹, Pierre-Emmanuel Morange⁵², Sevgi Keles⁵³, Fatma Çölkesen⁵⁴, Tayfun Ozelik⁵⁵, Kadriye Kart Yasar⁵⁶, Sevtap Senoglu⁵⁶, Şemsi Nur Karabela⁵⁶, Carlos Rodríguez-Gallego^{57,58}, Giuseppe Novelli⁵⁹, Sami Hraiech⁶⁰, Yacine Tandjaoui-Lambiotte^{61,62}, Xavier Duval^{63,64}, Cédric Laouénan^{63,64,65}, COVID-STORM Clinicians†, COVID Clinicians†, Imagine COVID Group†, French COVID Cohort Study Group†, CoV-Contact Cohort†, Amsterdam UMC Covid-19 Biobank†, COVID Human Genetic Effort†, NIAID-USUHS/TAGC COVID Immunity Group†, Andrew L. Snow⁶⁶, Clifton L. Dalgard^{45,67}, Joshua D. Milner⁶⁸, Donald C. Vinh²⁶, Trine H. Mogensen^{69,70}, Nico Marr^{22,71}, András N. Spaan^{1,72}, Bertrand Boisson^{1,2,3}, Stéphanie Boisson-Dupuis^{1,2,3}, Jacinta Bustamante^{1,2,3,73}, Anne Puel^{1,2,3}, Michael J. Ciancanelli^{1,74}, Isabelle Meyts^{1,75}, Tom Maniatis^{7,76}, Vassili Soumelis^{13,77}, Ali Amara¹⁴, Michel Nussenzweig^{78,79}, Adolfo García-Sastre^{18,80,81,82}, Florian Krammer¹⁸, Aurora Pujol²¹, Darragh Duffy¹⁶, Richard P. Lifton^{83,84,85}†, Shen-Ying Zhang^{1,2,3}†, Guy Gorochoff¹⁵†, Vivien Béziat^{1,2,3}†, Emmanuelle Jouanguy^{1,2,3}†, Vanessa Sancho-Shimizu⁵†, Charles M. Rice⁴†, Laurent Abel^{1,2,3}†, Luigi D. Notarangelo^{11,12}§, Aurélie Cobat^{1,2,3}§, Helen C. Su^{11,12}§, Jean-Laurent Casanova^{1,2,3,79,86}§¶

ARAŞTIRMA MAKALASI

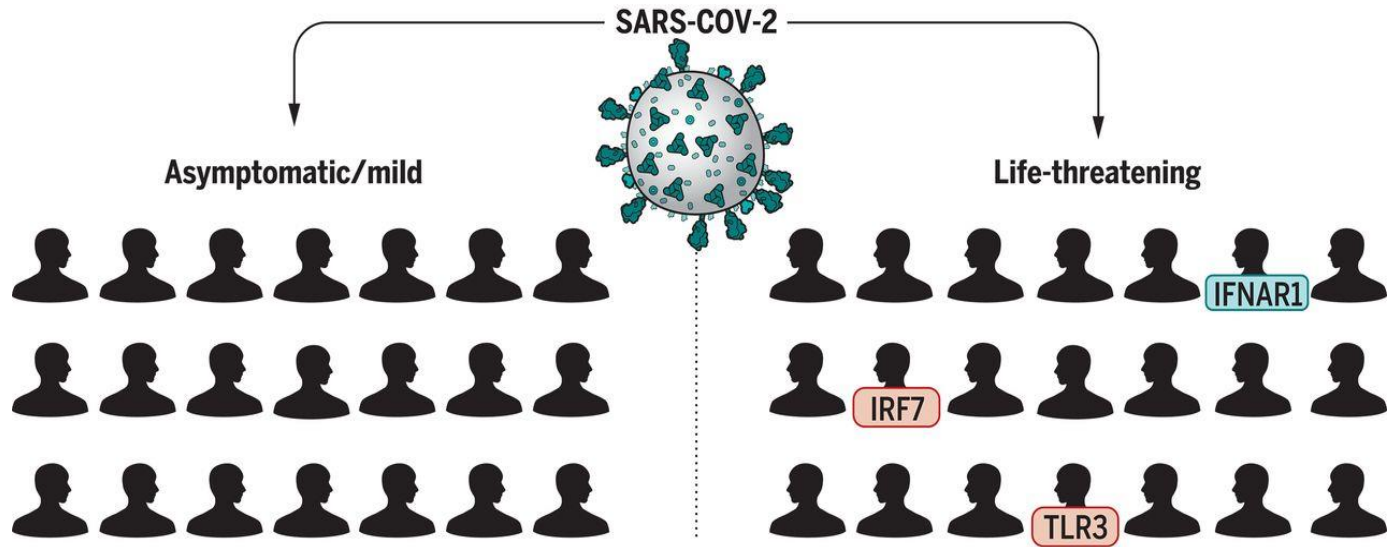


Yaşamı tehdit eden COVID-19 hastalarında tip I IFN bağışıklığının doğuştan gelen hataları

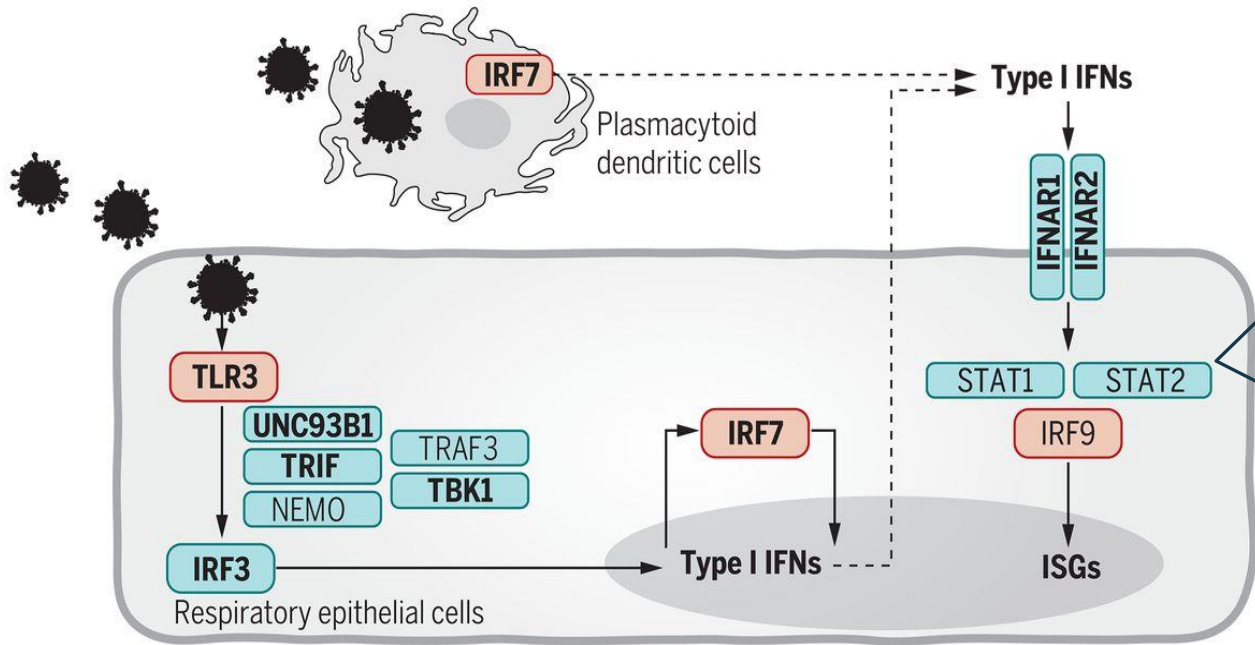
Kaydetmek | İlgili Makaleler | Kağıtla sohbet et

Yaşamı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan ve daha önce başka yaşamı tehdit eden viral hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılmamış hastalarda otozomal resesif **IRF 7 eksikliği** olduğu ve plazmasitoid dendritik hücrelerinin tip I IFN üretmediği görüldü.

Yaşamı tehdit eden COVID-19 pnömonisi olan hastaların en az %3,5'inde tip I IFN'lerin indüksiyonu ve amplifikasyonunda yer alan genetik defektler vardı.



Inborn errors of type I IFN immunity



Kırmızı renkteki molekül, kritik **influenza pnömonisinin** altında yatan zararlı varyantları olan çekirdek genler tarafından kodlanır;

mavi renkteki biyokimyasal olarak ilişkili molekülleri kodlayan genlerin zararlı varyantları diğer viral hastalıkların altında yatar.

Tip I IFN'ler de kendilerini indükler.

Qian Zhang, 2020

Enfeksiyon ve Bireyselleştirilmiş Tıp Alanları

- ✓ Genetik profillerin çeşitliliği, çevresel maruziyetler, davranışsal etmenler ve bunların hastalık duyarlılıkları üzerindeki etkileri, **immunogenetik profil**
- ✓ ilaç / ilaç kombinasyonu veya besin- ilaç etkileri, **farmakogenetik profil**
- ✓ Erken teşhis ve tedavi, hastalık sürecinin iyi yönetilmesi, **hastaya özel strateji**
- ✓ Etken mikroorganizmaların incelenmesi, **moleküler tanı, tiplendirme ve direnç**
- ✓ Aşı geliştirme ve etkinlik belirlenmesi, **genomik ve moleküler teknolojiler**

Enfeksiyonlarda Bireyselleştirme-Tanı

- **Tanı hızlı olmalı** : Yatak başı testler, hızlı poliklinik testleri, rtPCR, mikrobiyal panel
- Tanı için doğru **biyobelirteçler** kullanılmalı
- Testlerin **analitik performans** duyarlılık ve özgüllük yüksek olmalı
- **Maliyet etkin** olmalı

Hastane kaynaklı pnömoni ikinci en yaygın enfeksiyon, uygunsuz ilk antimikrobiyal tedavi hastaların sağ kalımını azaltmakta. Hızlı çok parametrelili moleküler tanılamamanın uygulanması oldukça önemli

Micek, Scott T.2011
DOI: 10.1097/MD.0b013e318239cf0a

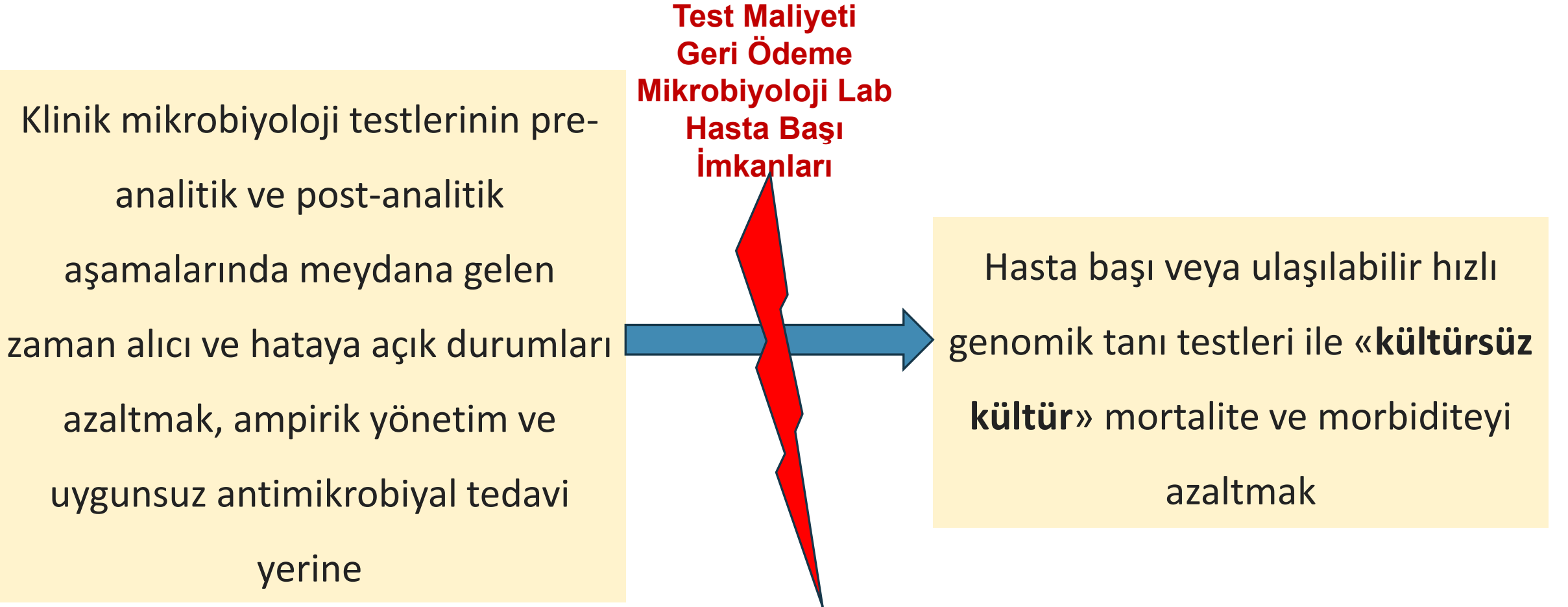
Enfeksiyonlarda Bireyselleştirme -Tanı

YD enfeksiyonlarını önlemede kullanılan Strep B testi: Doğum yapan kadınlarda *S.agalactiae*'nin **hızla tespiti**, bebeğin doğumundan önce uygun bir antibiyotik rejimini başlatma fırsatı sağlar

HIV/AIDS'in yönetiminde: Virüsün genotipine göre, bilinen **antiviral ilaç direnci mutasyonlarının** veri tabanının sorgulanması, seropozitif ve AIDS hastalarının antiviral tedavisini ayarlamak için kullanılan **TruGene™** veya **ViroSeq™** nükleotid dizileme testleri; **Xpert®** , *Mycobacterium tuberculosis'in* hızlı bir şekilde tanımlanmasını ve **ilaç çoklu direnç** profilinin değerlendirmesini sağlayabilir, hastanın **N-asetiltransferaz 2 genotipinin**, onun farmakogenetik profilini belirlemek, **izoniazid** dozajını yönlendirmek ve ilaç hepatotoksisitesini sınırlamak için kullanılabilir. İmmünogenetik hedeflerin genotiplendirilmesi, insanın enfeksiyona duyarlılığı ve hastalığın şiddeti hakkında ek bilgi sağlayabilir

L Bissonnette PMID: 25562799

Enfeksiyonlarda Bireyselleştirme Tanı



L Bissonnette PMID: 25562799

Enfeksiyonlarda Bireyselleştirme Yakın Tarihli Adımlar

Bizden önceki bireylerde var olabilecek ölçülmemiş değişkenleri bilmiyoruz

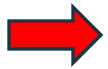
Hastamız önerdiğimiz tedaviye yanıt verecek mi?

Klinik tedavi başarısızlığını göze alabilir miyiz?

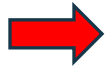
Bir hastanın enfeksiyonu kontrol altına almasına, diğerinin ise ağır hastalanmasına neden olan faktörler;

1. Patojen

2. Konak



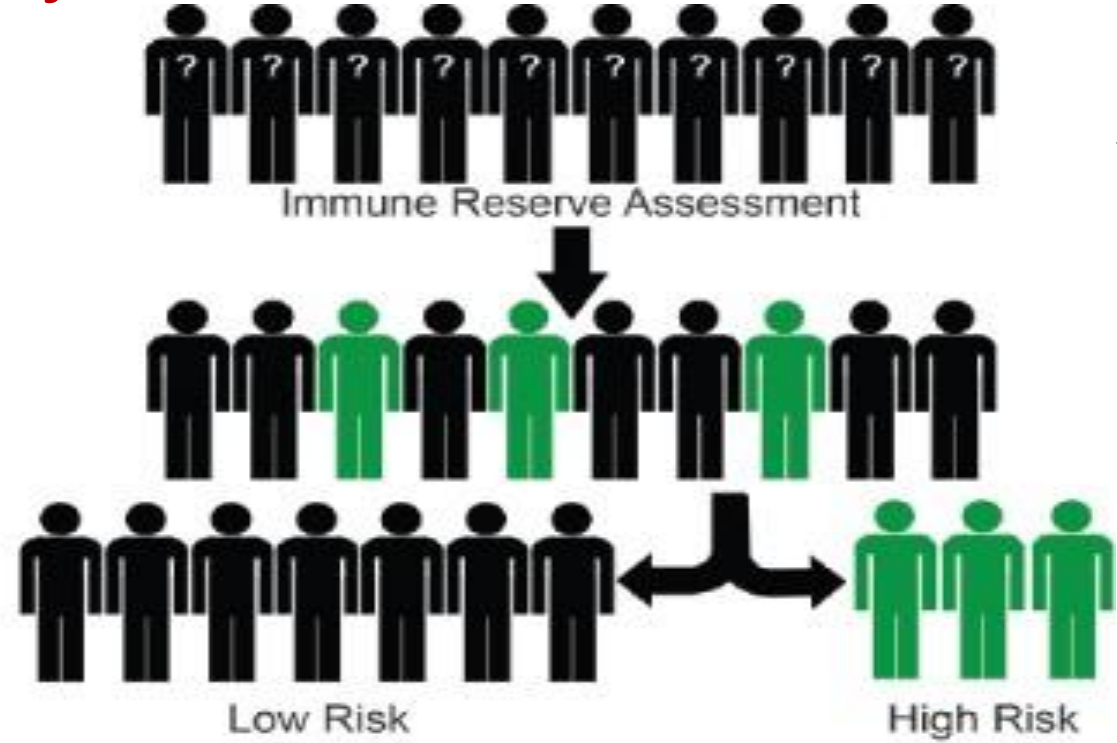
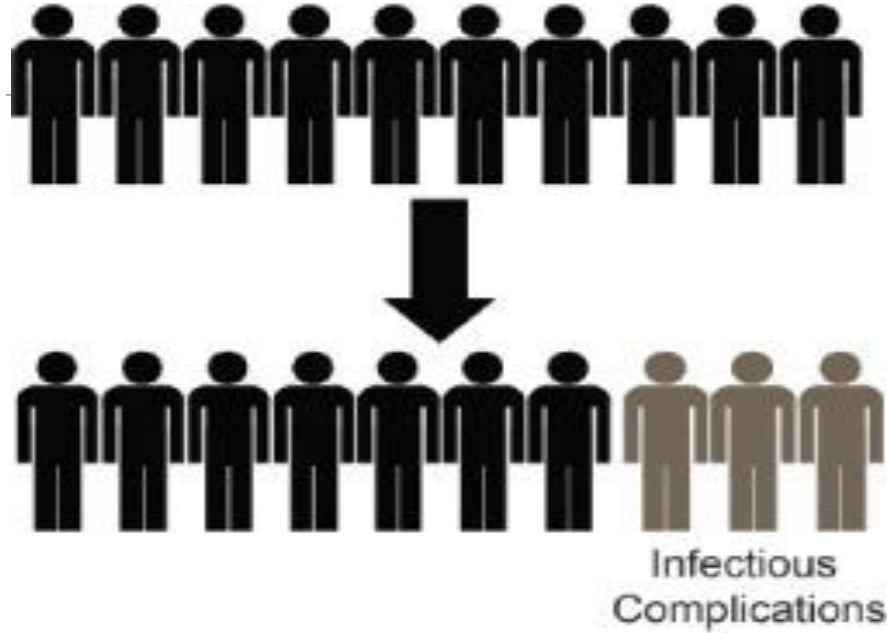
Bağışıklık hücrelerindeki genetik polimorfizmler aynı aile üyelerinde klinik olarak ciddi enfeksiyonlara yol açan anormal bağışıklıkla sonuçlanır: **Dectin-1 ve CARD9 polimorfizmleri**



Fungal Bağışıklık Rezervi (FIRE) belirlenmesi : Kemoterapinin başlangıcından önce invaziv fungal hastalık riskini tahmin. Hastaları sınıflandıran kişiselleştirilmiş bir tıp yaklaşımı

Yakın Tarihli Adımlar

1. Önleyici tedavi ve gözetim stratejisi



Refleksif tıp. İmmünmodülatör tedavi gören hastalar enfeksiyöz komplikasyonlar açısından izlenir. İnvaziv bir enfeksiyon tanımlandıktan sonra tedavi başlatılır; hayat kurtarıcı kemoterapi veya transplantasyonda önemli gecikmeler olur.

Koruyucu tıp. İmmünmodülatör tedaviden önce bağışıklık rezervini ölçme yeteneği, düşük rezervi olan ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastaları belirler. Özel ve daha yoğun gözetim ve profilaktik stratejiler tasarlanabilir. Ek olarak, immünosüpresif rejimlerde ayarlamalar kişiselleştirilebilir

Yakın Tarihli Adımlar

2. Bağışıklık baskılanmasının niceliksel "derinliğini" veya yoğunluğunu belirleme

Solid organ nakli alıcılarında **farmakolojik bağışıklık baskılanmasının derecesini** ve buna bağlı enfeksiyon riskini doğru bir şekilde ölçmek için gereken değişkenleri **tanımlamak** ve belirlemektir.

3. Bulaşıcı hastalıklarda tedaviyi yönlendirmek için öngörücü modelleme

HIV enfeksiyonlu bireyleri kullanarak, "sanal" hasta örneklerine dayalı **aday stratejileri** değerlendirir. **Terapilerin sonucunu tahmin etmek için matematiksel algoritmalar** kullanılabilir.

Yakın Tarihli Adımlar

Akıllı teşhisler ve **öngörücü algoritmalar tasarlayarak** konak bağışıklığındaki temel değişkenleri çözmek, konak bağışıklığının daha derin anlaşılması;

- 1) Enfeksiyon riski daha yüksek olanları belirler,
- 2) Bağışıklık düzenleyici tedaviyle daha kötü sonuçlar alacak kişileri tahmin etmeyi sağlar
- 3) Kimin terapötik başarısızlığa mahkum olduğunu belirlemeye imkan verir.
- 4) Sağlık hizmeti sağlayıcılarının tedaviyi zamanında ayarlamasını sağlar.

Antimikrobiyal direnç artıyor, bağışıklık baskılayıcı veya bağışıklık düzenleyici ajanların kullanımı artıyor;
kişiselleştirilmiş tıbbın bulaşıcı komplikasyonlarını anlamak önemli
Yüksek hastalık yükü patojenleri için ek hücresel terapiler geliştirilmeli

Enfeksiyonlarda Bireyselleştirme Tedavisi: Antibiyotikler

- Ampirik tedavi
- Bakteriyel etyolojilerin tanımlanmasına ve isteğe bağlı olarak *in vitro* duyarlılık testine dayalı
- Profilaktik

Farmakokinetik (PK) üzerine yapılan çalışmaların çoğu, kilo ve boy olarak normal olan kişilerden oluşan küçük gruplarda gerçekleştirilmiştir.

- ✓ Enfekte hastalarda, PK, inflamatuvar yanıt nedeniyle değişen perfüzyondan daha fazla etkilenir
- ✓ Çalışmalar standart dozajla beklenen **serum konsantrasyonlarına** ulaşmadığımızı ortaya koymuştur.
- ✓ Enfeksiyonu ortadan kaldırmamasının yanı sıra, alt-MIC düzeylerinde düşük antibiyotik dozları, **antibiyotik direnci** gelişimini başlatma ve seçme potansiyeline sahiptir

«*Tek beden
herkese
uymuyor*»

[Claus Moser](#), 2022 DOI: 10.1111/apm.12951

Kişiselleştirilmiş Antibiyotik Karar Üçgeni

Mikrobiyal Etyoloji

Türler
Virulans faktörleri
Antibiyotik duyarlılığı
Problem olan türler (kolay direnç gelişimi)
Biyofilm formasyonu

Hastanın Durumu

Sepsis/septik şok
Immun durum
Organ fonksiyonları
Yaş, kilo, boy
Cerahi, gebelik, renal durum

Odak

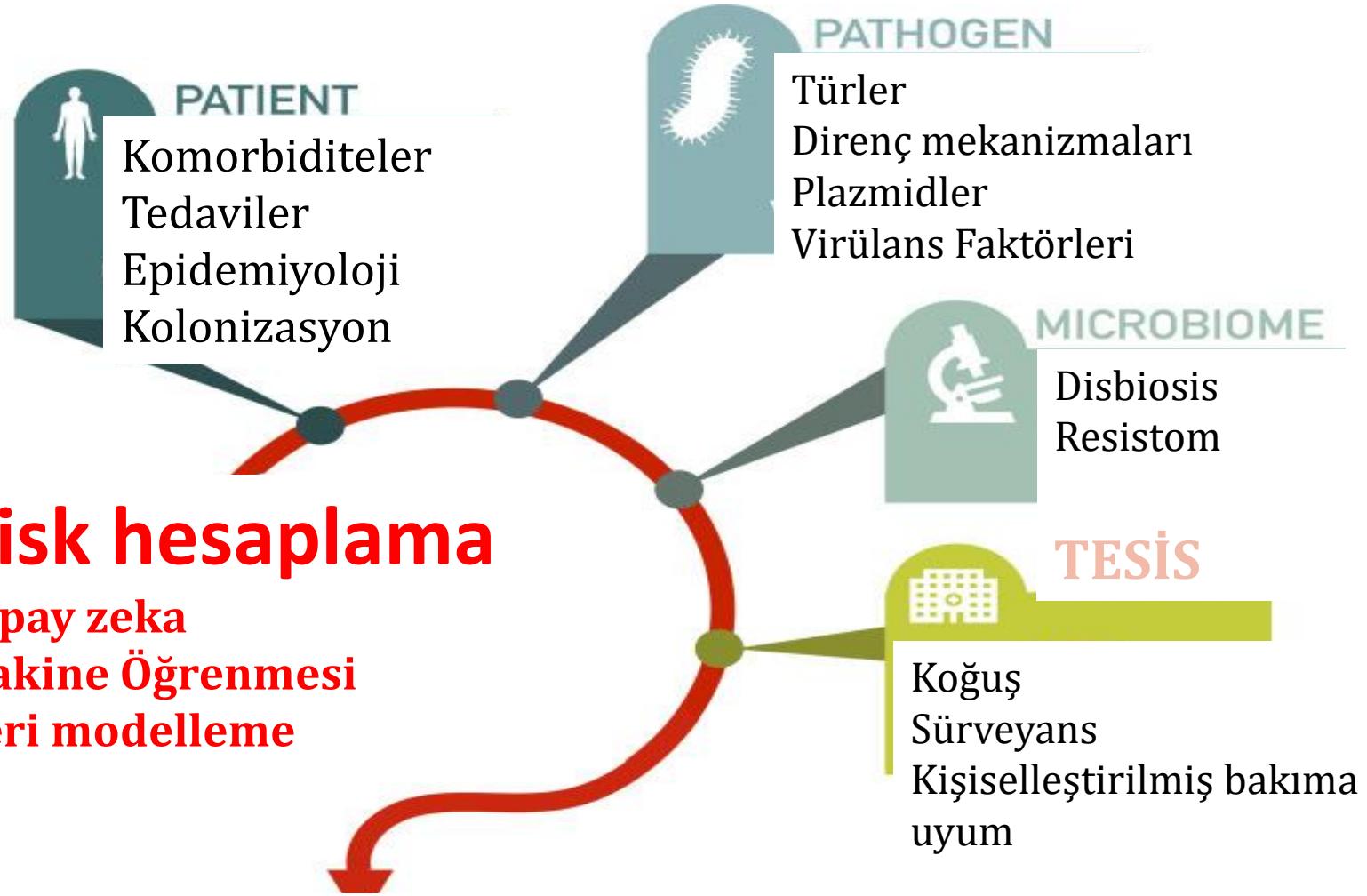
Port girişi
Organ
Sekonder odak
Antibiyotik konsantrasyonu
İmplant

Uygun ve kişisel antibiyotik seçimi

- Ampirik veya kesin tedavi
- %95 üzerinde beklenen türler
- Dozaj yeterliliği
- Virülans düzenleyici etkiyi sağlamak
- Allerjiler/etkileşimler
- Tedavinin erken başlatılması

- Tedavinin uzunluğu
- İlaçların monitörizasyonu
- Kombinasyon tedavisi
- Mutant koruyucu konsantrasyonlar
- Önceki antibiyotikler
- Odaklara yeterliliği sağlamak

Belirleyicilere göre risk altında olduğu düşünülen seçilmiş kişilerde bir önlem veya önlem paketi uygulamak



BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ KORUYUCU UYGULAMALAR

İzolasyon, tarama, profilaksi

Alessia Savoldi 2023
DOI: [10.1017/ash.2023.429](https://doi.org/10.1017/ash.2023.429)



BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ KORUYUCU UYGULAMALAR



Kolonize ve/veya enfekte hastalarda **hasta düzeyinde yatay bulaşma riskini** hassas bir şekilde ölçme yeteneği, yalnızca uygulanan önlemin etkinliğinin optimize edilmesine değil, aynı zamanda muhtemelen hastane personelinin iş yükünün olumsuz etkilerinin (sağlık çalışanlarıyla daha az temas, tek oda izolasyonundan kaynaklanan organizasyonel kısıtlamalar gibi) ve hastane maliyetlerinin azalmasını da sağlayacaktır.

ANCAK; İzolasyon ve taramanın kişiselleştirilmesi; süreç, uygulanabilirlik, sürdürülebilirlik, aktarılabilirlik ve mevcut kanıtların kalitesi açısından son derece zordur.

Temas Önlemlerini NASIL UYGULAMALIYIZ?



Alessia Savoldi 2023 DOI: [10.1017/ash.2023.429](https://doi.org/10.1017/ash.2023.429)

ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients

E Tacconelli ¹, M A Cataldo, S J Dancer, G De Angelis, M Falcone, U Frank, G Kahlmeter, A Pan, N Petrosillo, J Rodríguez-Baño, N Singh, M Venditti, D S Yokoe, B Cookson;
European Society of Clinical Microbiology

Affiliations + expand

PMID: 24329732 DOI: 10.1111/1469-0691.12427

Escherichia coli hariç, ESBL-E ile kolonize olmuş veya enfekte olmuş yatan hastalar için endemik ortamlarda bireysel korunma uygulanmasını önerilir.

Increased evidence for no benefit of contact precautions in preventing extended-spectrum β -lactamases-producing Enterobacteriaceae: Systematic scoping review

Hideharu Hagiya ¹, Fumio Otsuka ²

Affiliations + expand

PMID: 36736903 DOI: 10.1016/j.ajic.2023.01.018

2023'te yapılan bir inceleme, 9 çalışma;

ESBL-E'nin hastane bulaşmasında standart önlemler yeterli ?

Hiçbir çalışma yüksek riskli ortamları hedeflemiyor. Hemen hemen tüm çalışmalar, özellikle *E. coli* için toplum kaynaklı olması muhtemel endemik bölgelerde

BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ KORUYUCU UYGULAMALAR

Kolonizasyon durumuyla ilgili bilgilerin kullanılabilirliği ve dolayısıyla **enfeksiyon önleme ve kontrolü** stratejilerinin uygulanıp uygulanmayacağına dair karar;

Tarama politikalarıyla (zamanlama, evrensel veya hedeflenen popülasyonlar) yakın ilişkili

Enfeksiyon ile hastaların kendi **mikrobiyotası** arasında bağlantı var

[ESCMID/EUCIC kılavuzu](#) kolorektal ve karaciğer nakli ameliyatından önce ESBL-E taşıyıcılarını belirlemek için rektal tarama önermekte (sınırlamaları olan birkaç çalışmaya istinaden)----→ **Kişisel perioperatif profilaksi**

Asemptomatik bağırsak mikrobiyomu; besin rekabeti, antimikrobiyal bileşik üretimi, bağırsak bariyer bütünlüğünün desteklenmesi, bakteriyofaj dağıtımı ve bağışıklık sistemiyle etkileşim gibi mekanizmalarla çeşitli çoklu dirençli mikroorganizmalara karşı kolonizasyon direncine aracılık edebilir.

BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ KORUYUCU UYGULAMALAR



Çeşitli faktörler bulaşma ve enfeksiyon riskini etkileyebilir

Sorumlu etkenin AMR mekanizmasını bilmek **enfeksiyon önleme ve kontrolünde řu an** için yeterli değil.

Endemik plazmidlerde tespit edilen veya belirli yüksek riskli klonlarla (örneğin, *Klebsiella pneumoniae* dizi tipi ST147, ST307, ST15 ve ST14 ve *E. coli* ST38 ve ST410) ilişkili **direnç ve virölans genleri hakkında artan genetik verilerle**, gelecekte yüksek riskli plazmidlerin veya klonların moleküler tanımlanmasına dayalı kişiselleştirilmiş enfeksiyon önleme ve kontrolünün mümkün olabileceği varsayılabilir.

Bu hedefe ulaşmak için, yeni ortaya çıkan **klonların ve plazmidlerin** sürekli tanımlanmasını sağlamak için **dizileme verileri** kamuya açık ve veri kümeleri içinde serbestçe kullanılabilir hale getirilmeli.

BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ UYGULAMALAR

Aşı



Fourati ve arkadaşları (2022), 13 farklı aőıda en gl antikor tepkileriyle ilgili olan konakçı bağışıklık profilini karakterize etmek için 820 sağlıklı bireyde bk bir transkriptomik çalışma yaptı:

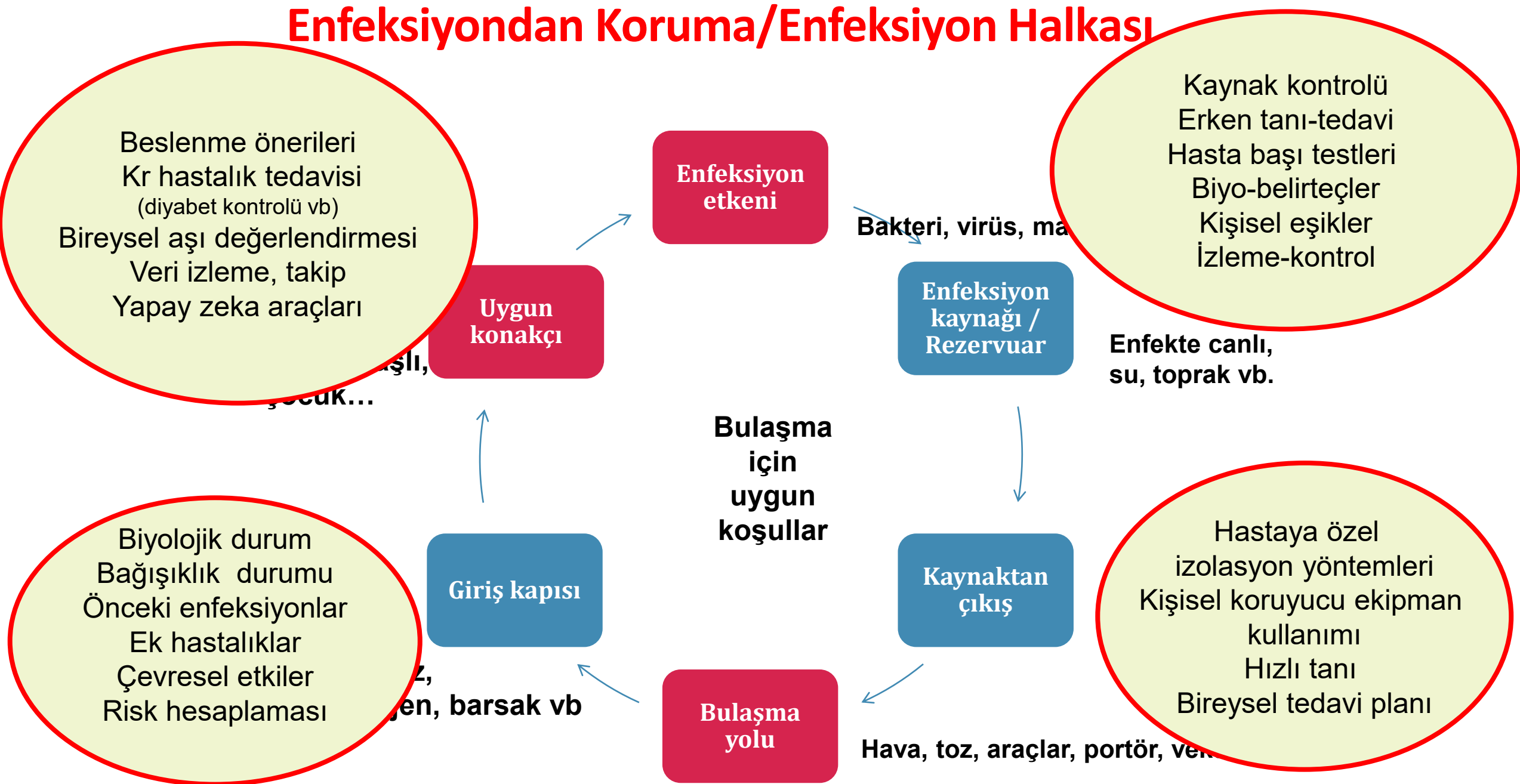
Özellikle IL-1 ve NF-kB sinyallemeyle ilgili olan **inflamatuar genlerde bazal yüksek düzeyde aktivasyona** sahip kişilerin daha gl bir antikor tepkisi gösterdiėini gözlemlediler.



Dr. Stanley Plotkin(1932)

Aşı bilimindeki bir sonraki devrim popülasyondan ziyade bireyler (gruplar) için aőıların geliőtirilmesidir. Őu anda uygulanan aőılar **bazı popülasyonlarda tam olarak koruyucu değil** ve belirli popülasyonlarda aşı güvenliği ve etkinliği değerlendirilmelidir.

Enfeksiyondan Koruma/Enfeksiyon Halkası



Sonuç

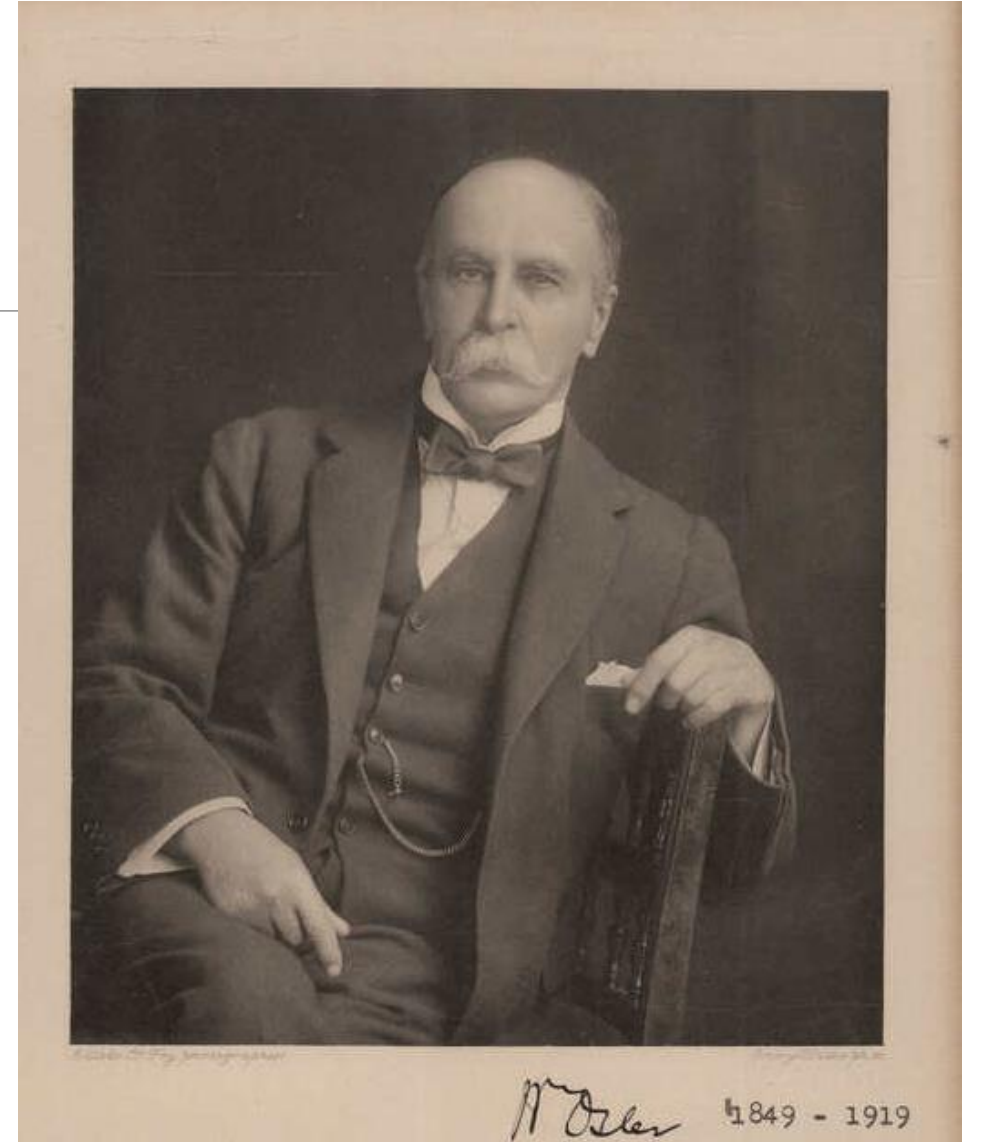
- Kişiselleştirilmiş tıp, **hızlı özel tanı testleri ve bireysel ayrıntıları ve moleküler mekanizmaları** kullanarak, bireyin tıbbi geçmişi, koşulları ve değerleriyle birleştirerek, hedef odaklı önleme ve tedavi planları geliştirmektedir.
- Konak odaklı tanı testleri, yaygın olarak kullanılan patojen odaklı tanı testlerinin alternatifi değildir, sadece yol gösterici **tamamlayıcı testlerdir**.
- Son 10 yılda enfeksiyon hastalıkları alanı da bireysel tıp uygulamalarından nasibini almış, pandemi, sepsis ve önemli kayıp oluşturan bir çok hastalık için çalışmalar ve **uygulamalar artmıştır**.
- Gerçek zamanlı, **hasta düzeyinde gözetim verilerine** ihtiyaç vardır. Kişiye özel hasta yönetimi planlanırken bu yaklaşımların finansal etkisi de belirlenmelidir.
- Doğru ve hızlı hastalık tanısı, sağlık hizmeti yükünün azalmasına, daha az olumsuz etkiye, antibiyotiklerin yanlış kullanımının azalmasına, bulaşıcı hastalıkların daha iyi yönetilmesine ve hasta memnuniyetinde artışa yol açacaktır.

Sonuç-Araştırılmayı bekleyen alanlar



- Hızlı tanı sağlayacak **hasta başı testler** geliştirilmeli
- İmmün-sistem enfeksiyon ilişkisine daha çok odaklanan **moleküler çalışmalar**
- **Antibiyotiklerin** farklı hastalardaki etkilerini, yeterliliklerini sadece patojen direnci üzerinden değil hastalar üzerinden ele alan çalışmalar yapılmalı
- Mikrobiyata, genetik, biyoenformatik, biyokimya, immünoloji, klinik farmakoloji, moleküler mikrobiyoloji alanlarından üyelerin olduğu **araştırma ekipleri**
- Popülasyona özel veriler oluşturarak kullanıma sunma, alt yapı, bireyselleştirilmiş tıp veri tabanları
- Yapay zeka bulgularının test edilmesi ve doğrulanması
- **Etik sorunlar**, veri paylaşımı, araştırma ve uygulamalar

*"Bireyler arasındaki
büyük değişkenlik
olmasaydı, tıp bir
sanat değil bir bilim
olabilirdi."*



**Sir William Osler 1849-
1919**