

## BÖLÜM 22

### İNCE BAĞIRSAKTA AŞIRI BAKTERİYAL ÇOĞALMA

Hasan Esat YÜCEL<sup>1</sup>

#### TANIM

İnce bağırsakta aşırı bakteriyal çoğalma, pratikte SIBO(Small intestinal bacterial overgrowth) olarak adlandırılır.İnce bağırsaklarda,kolona göre daha düşük oranda bakteriyal kolonizasyon bulunur ancak, SIBO'da bu denge ince bağırsak lehine değişir ve aşırı bakteriyal çoğalma meydana gelir.Bu bakteriler genellikle kolonda bulunan ,karbonhidratları fermente eden ve ağırlıklı olarak gaz üreten gram negatif aerobik ve anaerobik türleri içeren koliformlardır. SIBO sıklıkla şişkinlik, karın ağrısı, ishal, ciddi vakalarda steatore ve beraberrinde bazı laboratuvar anomalileriyle seyreden, geniş spektruma sahip malabsorbsiyon sendromudur(1).

#### PREVELANS, ETİYOLOJİ VE KLİNİK

SIBO prevelansı oldukça değişken olup (%4-79) genellikle kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir(2,3). Etiyoloji ise ince bağırsakta aşırı bakteriyal çoğalmaya neden olan durumlarla ilişkilidir.Bunlar gastrointestinal sistemin anatomik ve motilite bozuklukları,metabolik hastalıklar ,organ disfonksiyonuyla seyreden durumlar,immün sistem yetmezliği ,yaşlılık ve ilaç kullanımı olarak sıralanabilir(Tablo 1).Gerek anatomik bozukluklarda gerekse motilite disfonksiyonunda peristaltizm azalmasına bağlı olarak staz meydana gelmekte, bu durumda aşırı bakteriyel çoğalmaya neden olmaktadır. Çöliak hastalığında ince bağırsaklarda meydana gelen dismotilite ve mukozada oluşan kronik inflamasyon bakteriyal çoğalmaya yatkınlık oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda otonomik nöropatiye bağlı gelişen gastroparazi yine hipomotiliteyle sonuçlanmakta ve bakteriyal çoğalmayı artırmaktadır(4,5). Bazı çalışmalar proton pompa inhibitörü(PPI) kullanımıyla SIBO arasında ilişki olduğunu ileri sür-

<sup>1</sup> Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., drh.esat@hotmail.com

müştür. Mide asiditesinin baskılanması aşırı bakteriyel çoğalmaya predispozisyon oluşturmaktadır. PPI tedavisi alan peptik ülserli hastalarda %56 oranında SIBO tespit edilmiştir. Bunlarla birlikte kronik atrofik gastrit durumlarında da görülen aklorhidri yine aşırı bakteriyel çoğalmayla sonuçlanmaktadır(6,7). Renal yetmezlik, siroz, pankreatit, crohn hastalığı ve immün yetmezlik durumlarında artmış kronik inflamasyon ve dismotilite aşırı bakteriyel çoğalmaya yatkınlık oluşturmaktadır(8-12). Yaşlılıkla birlikte motilite azalması, aklorhidri ve divertiküler oluşumlar meydana gelmekte bu durumda SIBO gelişimine neden olmaktadır. Bunlarla birlikte tekrarlayan antibiyotik kullanımlarında mikrobiyotanın bozulmasına neden olarak SIBO'ya predispozisyon oluşturmaktadır(13,14). Ayrıca irritabl bağırsak sendromu (IBH), inflamatuvar bağırsak hastalığı, hipotroidi, parkinson hastalığı, koroner arter hastalığı ve abdominal cerrahi (kolektomi, histerektomi, gastrektomi, kolesistektomi ve kolektomi) de SIBO'yla ilişkilidir(15-20). SIBO'da klinik semptomlar non spesifik olup, karın ağrısı, hazımsızlık, şişkinlik, gaz ve ishal en yaygın semptomlardır ve hastaların %60'ından fazlasında görülür(21,22,23). Yorgunluk ve konsantrasyon bozukluğunda yol açabilir. Şiddetli vakalarda steatore, B12, D vitamini ve demir eksikliğinde görülebilir(24,25). SIBO'nun semptomları fonksiyonel diyare, dispepsi ve IBH ile karışabilir ve ayırıcı tanıyı belirlemek zor olabilir. Örneğin kronik pankretitli bir hastada ishalin ekzokrin pankreas yetmezliğinden mi, SIBO'dan mı kaynaklandığını belirlemek güçtür. İnflamatuvar barsak hastalıklarında da semptomların hastalık aktivasyonundan veya SIBO'dan kaynaklandığı ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle hastalar iyi bir anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Şüpheli vakalarda tanısal testlere başvurulmalı, SIBO'yla ilişkili hastalıklarda semptomların SIBO'dan kaynaklanabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

**Tablo 1. SIBO etiolojisiyle ilişkili faktörler**

<b>Anatomik Bozukluklar</b>	-İntestinal Divertiküller -Abdominal cerrahi ve radyasyon sonucu meydana gelen obstrüksiyonlar -Gastrointestinal Fistüller
<b>Motilite Bozuklukları</b>	-İrritabl Bağırsak Sendromu -Gastroparazi -Skleroderma -Çöliak Hastalığı -Kronik intestinal psödo obstrüksiyon -İnce bağırsak dismotilitesi

<b>Metabolik Hastalıklar</b>	-Diyabet -Hipotrodi -Parkinson Hastalığı -Koroner Arter Hastalığı
<b>Organ Disfonksiyonları</b>	-Siroz -Renal yetmezlik -Pankreatit -İnflamatuvar bağırsak hastalıkları -Çölyak hastalığı -Malnütrisyon -Alkolizm -Multiple Skleroz ve Fibromiyalji
<b>Yaşlılık</b>	-İnce bağırsak divertikülleri -Gastrointestinal motilitenin azalması ve Aklorhidri
<b>İlaç Kullanımı</b>	-Tekrarlayan antibiyotik kullanımı -Gastrik asidi baskılayan ilaç kullanımları(hipo/aklorhidri)
<b>İmmün Sistem Yetmezliği</b>	-İmmünoglobulin A eksikliği -Yaygın değişken immün yetmezlik sendromu

## TANI YÖNTEMLERİ

SIBO ön tanısıyla dahiliye ve gastroenteroloji kliniklerine başvuran hasta sayısı her geçen gün artmakta, klinik olarak tanımlanmasında bazı zorluklar bulunmaktadır.Genel olarak semptomların ve/veya laboratuvar anomalilerinin ince bağırsaktaki aşırı bakteriyel çoğalmadan kaynaklandığına atfedilir(26). Son çalışmalar ve teknolojik gelişmelerle laboratuvar ortamlarında bazı tanı yöntemleri geliştirilmiştir.

### Nefes Testi

Non invazif, ucuz, kolay uygulanan ve yaygın kullanılan bir testtir.Karbohidratların intestinal sistemdeki mikroorganizmalar tarafından fermentasyonu sonucu meydana gelen hidrojen ve metan gazlarının expiryumla atılırken, nefesde tespit edilmesine dayanır (27).75 gr glukoz veya 10 gr laktulozun bir bardak su ile ( 250 ml) alınması sağlanır. 90-120 dakika sonra başlangıca göre  $\geq 20$  ppm'lik hidrojen veya  $\geq 10$  ppm'lik metan gazı artışı SIBO için anlamlıdır. Test öncesi hastaların 4 hafta süreyle antibiyotik ve 1 hafta boyunca promotilite ajanlarından sakınması gerekir. Ayrıca bir gün öncesinde fermente

olabilen kompleks gıdalar tüketmemeli, en az 8-12 saatlik açlığı takiben test yapılmalıdır. Test sırasında sigara kullanımı ve fiziksel eforda en aza indirgenmelidir(28,29). Glukoz ile yapılan nefes testinin duyarlılığı % 20-93 , spesifikliği % 30-86 arasında ,laktulozla ise duyarlılık % 31-68, spesifiklik %44-100 arasında değişir(30). Diyabetli hastalarda SIBO teşhisi için glukozlu solüsyonlar, akut hiperglisemiye ve bağırsak dismotilitesine yol açabileceğinden dolayı kullanılmalıdır.Laktuloz absorbe olmadığı için tanı testi olarak kullanımı önerilmiş,fakat kanıtlanmış veriler bulunmamaktadır.Bunlardan dolayı diyabetli hastalarda substrat olarak fruktoz kullanımı önerilir.Yapılan çalışmalarda non-diyabetik kişilerde glukoz solüsyonlarıyla yapılan nefes testi duyarlılığının ,diyabetik kişilerde fruktozla yapılan test sonuçlarıyla benzer olduğu gösterilmiştir(31). Hidrojen sülfür(H<sub>2</sub>S), ince bağırsak bakterileri tarafından üretilen bir gaz olup, yakın tarihli bir çalışmada SIBO tanısında değerlendirilmiştir.Ancak henüz ticari bir kitinin olmaması ve eşik değerlerindeki belirsiz olması nedeniyle tetkik kapsamına alınmamıştır(32).

### **İnce Bağırsak Aspirasyonu ve Kültürü**

Invazif, pahalı ve sedasyon gerektiren ancak SIBO tanısı için altın standart olan bir yöntemdir. Deneyimli merkezler tarafından kolaylıkla yapılabilmektedir. Üst endoskopi ile dudodenal sıvının aspiratı sağlanır.Elde edilen numuneden aerobik ve anerobik kültür ekimi gerçekleştirilir(22,23).Aşırı bakteriyel çoğalmayı pozitif veya negatif olarak değil, CFU/mL cinsinden koloni sayısı olarak belirlemek önemlidir.Daha önceleri SIBO tanısında  $\geq 10^5$  CFU/mL seviyeleri kabul ediliyordu, ancak bu oran daha çok gastrektomi, intestinal obstrüksiyon, Billroth I veya II hastalarında tespit edilen yüksek seviyelerdir.Sağlıklı bireylerin ince bağırsak segmentinde bakteri kolonizasyonu <103 CFU/mL seviyelerindedir ve bu değerlerin üzeri patognomonik kabul edilir.Bu nedenle Kuzey Amerikan Konsensusu SIBO tanısında  $\geq 103$  CFU/mL'lik konsantrasyonu eşik değer olarak önermiştir(15,27,28,30).

### **Kapsül Teknolojisi**

Aspirasyon işleminin invazif olması , sadece proximal SIBO tanısı ve kontaminasyon gibi bazı kısıtlamaları bulunmaktadır.Mevcut nefes testlerinde de duyarlılık ve özgüllük düşüktür.Laktuloz nefes testiyle yüksek oranda yanlış pozitif değerler,glukoz nefes testinde de substratın proximal duodenumdan emildiği için distal SIBO'yu tespit etmede yetersiz kaldığı bilinmektedir(15,28,30). Bu nedenle SIBO tanısında yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaya başlanmıştır-

tır.Son zamanlarda oral yolla kullanılabilen kapsül teknolojileri geliştirilmektedir. Karbohidratlı öğünü takiben, in vivo olarak hidrojen ve karbondioksit gazını tespit ederek, nefes testlerine alternatif olmaktadır. Ayrıca ince bağırsak bakterilerini örnekleyebilme özellikleride bulunmaktadır. Ancak bu yöntemler umut vadetmekle birlikte henüz deneysel aşamadır. Pratikte uygulanmaya başlanmamıştır. Tetkik kapsamına alınması için çok sayıda ileriye yönelik çalışmalar yapılması gerekmektedir(33,34).

## TEDAVİ

### Antibiyotikler

SIBO'da düşük kalitede kanıt düzeyi olmasına rağmen tedavinin temelini oluşturur. Amoksisilin-klavulanik asit, siprofloksasin, doksisiklin, metronidazol, neomisin, norfloksasin, rifaksimin, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol kullanılan ajanlar arasında yer almaktadır(35,36). Rifaksimin nonabsorbable olup sistemik etkisi yoktur, ancak diğer ajanların sistemik etkileri bulunmaktadır(Tablo 2)

**Tablo 2.SIBO tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve etkinlik**

Antibiyotik	Doz	Etkinlik
Rifaksimin (nonabsorbable)	Rifaximin 550 mg t.i.d.	% 61-78
Amoxicillin-clavulanic acid.	875 mg b.i.d	% 50
Ciprofloxacin	500 mg b.i.d.	% 43-100
Doxycycline	100 mg q.d. to b.i.d	-
Metronidazole	250 mg t.i.d.	% 43-87
Neomycin	500 mg b.i.d	% 33-55
Norfloxacin	400 mg q.d.	%30-100
Tetracycline	250 mg q.i.d	% 87.5
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 mg/800 mg b.i.d.	% 95

b.i.d: bis in die(günde iki defa); q.d: quater in die(günde dört defa) ; t.i.d: ter in die (günde üç defa)

Rifaksimikle yapılan randomize çalışmalarda deneklere günde 600-1600 mg arasında değişen dozlarda 5-28 gün boyunca tedavi verilmiş ve tedavi başarısı %70,8 olarak elde edilmiştir(37). Sirotik hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise 7 gün boyunca 600 mg rifaksimik alan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere glukozla nefes testi uygulanmış ve başarı oranı %76 olarak raporlanmıştır(38). Crohn ve SIBO tanıları olup ,10 gün boyunca siprofloksasin(2x500 mg) ve metranidazol(3x250 mg) tedavilerinin uygulandığı bir çalışmada, metranidazol ile tedavi edilen grupta %86 ,siprofloksasinle tedavi edilen grupta ise %100 başarı elde edilmiştir(39). Bunlarla birlikte non-alkolik steatohepatit ve kistik fibrozis tanılı hastalarda siprofloksasinle %90 iyileşme görülmüştür(40,41). Doksisisiklin ve norfloksasin ile yapılan çalışmalarda da olumlu geri bildirimler bulunmaktadır(42,43). Ancak bunlara rağmen SIBO antibiyotik kürleri sonrasında sıklıkla tekrarlamaktadır. Yapılan bir çalışmada nüks oranlarının 3 ayda %12,6, 6 ayda %27,5 ve 9 ayda %43.7 olduğu bulunmuştur(44).Yeni bir antibiyotik tedavisinin belli bir standardizasyonu yoktur. Bu nedenle uzman bir klinisyen tarafından değerlendirilmelidir.Antibiyotik tedavileri genellikle uzun süren bir uygulamadır. Bu ise advers reaksiyonlar ve Clostridioides difficile gibi fırsatçı enfeksiyonların artmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı SIBO iyi teşhis edilmeli ve altta yatan nedenler varsa mutlaka tedavi edilmelidir.

American Collage of Gastroenterology (ACG) klinik klavuzu SIBO'nun tanı ve tedavisinde kanıt düzeyleriyle klinisyenler için pratik bir yol haritası belirlemiştir(35)(Şekil 1). Buna göre yüksek düzeyde kanıt, araştırmacılar için yeterliliğin iyi olduğunu göstermektedir. Orta düzeyde kanıt ise yeterliliğin kabul edilebilir olduğu ancak daha fazla sayıda araştırma yapılması gerektiğini, düşük düzeyde kanıt ise daha fazla sayıda çalışmayla gerçek etkinlik üzerinde araştırmalar yapılması gerektiğini gösterir. Çok düşük düzeyde kanıt ise sonuçlara ve yeterliliğe çok az güven duyulacağına işaret eder.

<b>Tanı</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IBS'li hastalarda SIBO tanısı için nefes testinin (glukoz hidrojen veya laktuloz hidrojen) kullanılması önerilir(Çok düşük kanıt düzeyi)</li><li>• Motilite bozukluklarından şüphelenilen ve abdominal cerrahi geçiren semptomatik hastalarda SIBO tanısı için glukoz hidrojen veya laktuloz hidrojen nefes testlerinin kullanılmasını önerilir.(çok düşük kanıt düzeyi)</li></ul>
<b>SIBO'yla ilişkili diğer koşullar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PPI alan asemptomatik hastalarda SIBO tanısı için nefes testinin kullanılması önerilmez(çok düşük düzeykanıt)</li><li>• Kabızlığı olan semptomatik hastalarda metan üreten organizmaların aşırı büyümesini teşhis etmek için glikoz veya laktuloz nefes testleri kullanılarak metan testi yapılması önerilir(çok düşük kanıt düzeyi)</li></ul>
<b>Tedavi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SIBO'lu semptomatik hastalarda aşırı büyümeyi ortadan kaldırmak ve semptomları gidermek için antibiyotik kullanımı önerilir ( düşük düzey kanıt).</li></ul>

Şekil 1. ACE kalvuzuna göre SIBO tanı ve tedavisinde tavsiyeler ve kanıt düzeyleri

## Diyet

Fermente olabilen gıdalardan mutlaka sakınılmalıdır. Alkolden, tatlandırıcılardan uzak durulmalı ve düşük lifli gıdalar tüketilmelidir. SIBO'da tavsiye edilen diyet IBS'de önerilen düşük FODMAP (Fermente Edilebilir Oligo-, Di-, Mono-sakkaritler ve Polioller) ve glutensiz diyetle ilişkilidir. Ancak yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde çok düşük düzeyde kanıt olduğu ileri sürülmüştür. Yüksek FODMAP'da fermantasyon oranı daha yüksek fakat düşük diyet uygulayanlarla hidrojen üretimi açısından küçük bir fark olduğu tespit edilmiştir. Semptomlar açısından da belirgin bir fark görülmemiştir(45,46). İnülin gibi probiyotiklerden de mutlaka kaçınılmalıdır.

## Probiyotikler

Probiyotiklerin SIBO tedavisinde yeri hala belirsizdir. Aşırı bakteriyel çoğalmanın olduğu durumlarda uygulanması çok mantıklı bir durum değildir. Araştırmalarda çelişkili ve tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında prokinetik etkinliği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak bakterilerin distale kaymalarını sağlayabileceği ileri sürülmüştür(47). Ayrıca IBS/SIBO'lu kontrollü küçük bir çalışmada, semptomlarda >%70'lik bir iyileşmeye sağladığı gösterilmiştir. Bu oran SIBO'suz IBS deneklerinde %10,6 olarak tespit

edilmiştir (48). Kontrol grubu olmayan başka bir çalışmada, Bifidobacterium infantis 35624 uygulamasının nefes testi sırasında hidrojen üretimini etkilemediği tespit edilmiş, bilakis metan gazı artışına( $\geq 10$  ppm) neden olduğu gözlenmiştir(49). Yakın zamanlı başka bir çalışmada ise probiyotiklerin gaz ve şişkinliğe neden olduğu,SIBO ve D-laktik asidoza yol açtığı gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisiyle birlikte, probiyotiklerin kesilmesi sonucunda klinik tablonun iyileştiği görülmüştür(50). Bu nedenle probiyotiklerin SIBO tedavisindeki etkinliğini kanıtlamak için geniş çaplı ileriye yönelik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Dışkı Mikrobiyota Nakli**

Dışkı mikrobiyota naklinin (FMT) SIBO üzerindeki etkileri endişe vericidir. FDA(Food and Drug Administration) dışkı nakli sonrası alıcılarda çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar gelişebileceği hakkında raporlar yayınladı(51). Ayrıca nakil sonrası C. difficile enfeksiyonu, şiddetli kabızlık ve pozitif metan nefes testinin geliştiği bir vakada bildirilmiştir(52).

### **SONUÇLAR**

ACE klavuzu SIBO'daki temel kavramları şu şekilde özetlemiştir(35).

- SIBO'da en yaygın semptom şişkinliktir.
- Vitamin eksiklikleri sık görülmez ,genellikle kör loop gibi bağırsakta iyatrojenik veya yapısal anormalliği olan hastalarda görülür.Ayrıca bakteriler folat ürettiği için SIBO'da folat yükselebilir.
- Hastalarda SIBO'nun nedenleri çeşitlidir ve SIBO'nun tekrarını en iyi şekilde önlemek için bunun belirlenmesi ve tedavi edilmesi gerekir.
- Nefes testi, antibiyotik tedavisinden önce SIBO'yu noninvaziv olarak belirlemek için yararlıdır.
- Nefes testi sırasında standardizasyon amacıyla doğru dozda glukoz (75 g) ve laktuloz (10 g) kullanılması önemlidir.
- Literatürden elde edilen kanıta dayalı bir yaklaşıma göre, 103 CFU/mL'lik bir koloni sayısı, duodenal kültür kullanıldığında en çok SIBO'yu düşündürür.
- Nefes testinde aşırı metan bulunması SIBO'yu göstermez, çünkü metanojenler bakteri değildir.Bu durumun bağırsakta aşırı metanojen çoğalması olarak adlandırılması daha doğru olur.



- *Methanobrevibacter smithii*, nefeste metan üretiminden sorumlu metanojendir.
- Kabızlık ve yüksek metan düzeyleri dışkı *Methanobrevibacter smithii* seviyeleri ile ilişkilidir.
- Metanojenleri hedeflemek metan üretimini azaltabilir ve kabızlığı iyileştirebilir.
- Hem nefes testi hem de kültüre dayalı olarak, IBS'li deneklerin bir kısmının SIBO'ya sahip olduğu bulunmuştur.
- SIBO tedavisinde spesifik probiyotiklerin önerilmesini destekleyecek tutarlı veriler bulunmamaktadır.
- Şu anda SIBO tedavisinde fekal mikrobiyota naklinin kullanılması için kanıtlanmış bir yol yoktur ve sakıncalıdır.
- Tekrarlanan antibiyotik kürlerine duyulan ihtiyacı önlemek için SIBO'nun önlenmesine odaklanılmalıdır. Bu nedenle altta yatan nedenin tedavi edilmesi gerekir.
- Anormal bir nefes testi olan deneklerde, tedaviden sonra tekrar test yapılarak tedaviye yanıt değerlendirilebilir.

## **KAYNAKLAR**

1. Sachdev AH, Pimentel M. Antibioticsforirritablebowelsyndrome: rationaleandcurrentevidence. *CurrGastroenterolRep.* 2012 Oct;14(5):439-45. doi: 10.1007/s11894-012-0284-2. PMID: 22945316.
2. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(9):1059-67. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04625.x. Epub 2011 Mar 13. PMID: 21395630.
3. Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U, et al. Breathtests in the diagnosis of smallintestinalbacterialovergrowth in patientswithirritablebowelsyndrome in comparisonwithquantitativeupper gut aspirateculture. *Eur J GastroenterolHepatol.* 2014 Jul;26(7):753-60. doi: 10.1097/MEG.000000000000122. PMID: 24849768.
4. Tursi A. Gastrointestinalmotilitydisturbances in celiacdisease. *J ClinGastroenterol.* 2004;38:642-645.
5. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. (1998)Chronicdiarrhoeaanddiabetesmellitus: prevalence of smallintestinalbacterialovergrowth. *DiabetesMetab* 24: 530-536.
6. Tsuda A, Suda W, Morita H, et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jun 11;6(6):e89. doi: 10.1038/ctg.2015.20. PMID: 26065717; PMCID: PMC4816248.
7. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;8(6):504-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.022. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20060064.
8. Strid H, Simrén M, Stotzer PO, et al. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion.* 2003;67(3):129-37. doi: 10.1159/000071292. PMID: 12853724.

9. Fukui H, Wiest R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. *Inflamm Intest Dis*. 2016 Apr;1(1):24-40. doi: 10.1159/000444436. Epub 2016 Mar 8. PMID: 29922655; PMCID: PMC5988129
10. Klaus J, Spaniol U, Adler G, et al. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2009 Jul 30;9:61. doi: 10.1186/1471-230X-9-61. PMID: 19643023; PMCID: PMC2728727.
11. H.M. Ni Chonchubhair, Y. Bashir, et al. Conlon. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI) *Pancreatology* (2018), 10.1016/j.pan.2018.02.010
12. Ghoshal UC, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Other Intestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):103-120. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.008. PMID: 28164845.
13. Newberry C, Tierney A, Pickett-Blakely O. Lactulose hydrogen breath test result is associated with age and gender. *Biomed Res Int* 2016;2016:1064029.
14. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci*. 2007;52:139-42. PMID: 18217406.
15. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012 May;57(5):1321-9. doi: 10.1007/s10620-012-2033-7. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22262197.
16. Gandhi A, Shah A, Jones MP, et al. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1933313. doi: 10.1080/19490976.2021.1933313. PMID: 34190027; PMCID: PMC8253120.
17. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4180-4. doi: 10.1210/jc.2007-0606. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17698907.
18. Li X, Feng X, Jiang Z, Jiang Z. Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog*. 2021 Apr 16;13(1):25. doi: 10.1186/s13099-021-00420-w. PMID: 33863370; PMCID: PMC8051095.
19. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, et al. Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci*. 2018 Feb;63(2):412-421. doi: 10.1007/s10620-017-4828-z. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29110161.
20. Rao SSC, Tan G, Abdulla H, et al. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Apr 25;9(4):146. doi: 10.1038/s41424-018-0011-x. PMID: 29691369; PMCID: PMC5915536.
21. Erdogan A, Rao SS. Small intestinal fungal overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015 Apr;17(4):16. doi: 10.1007/s11894-015-0436-2. PMID: 25786900.
22. Erdogan A, Rao SS, Gullely D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Apr;27(4):481-9. doi: 10.1111/nmo.12516. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25600077.
23. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jun;37(11):1103-11. doi: 10.1111/apt.12304. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23574267; PMCID: PMC3764612.
24. Zaidel O, Lin HC. Uninvited guests: The impact of small intestinal bacterial overgrowth on nutritional status. *Pract Gastroenterol* 2003;7:27-34.

25. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 Jun 19;9(6):162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7. PMID: 29915215; PMCID: PMC6006167.
26. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA ClinicalPractice Update on Small Intestinal-BacterialOvergrowth: ExpertReview. *Gastroenterology.* 2020 Oct;159(4):1526-1532. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.090. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32679220.
27. Rezaie A, Nikfar S, Abdollahi M. Theplace of antibiotics in management of irritablebowel-syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2010;6:49–55.
28. Rezaie A, Buresi M, Lembo A,et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28323273; PMCID: PMC5418558.
29. Erdogan ALY, Badger C, Hall P, et al. What is theoptimalthresholdfor an increase in hydrogenandmethanelevelswithglucosebreath test (GBT) fordetection of smallintestinalbacterialovergrowth (SIBO)? *Gastroenterology* 2014;146:S-532.
30. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematicreview of diagnostictestsforsmallintestinalbacterialovergrowth. *DigDisSci* 2008;53:1443–54.
31. Bhagatwala JSA, Leelasinjaroen P, Tetangco E, et al. Investigation of smallintestinalbacteri-alovergrowth (SIBO) in diabeticsusingfructosebreath test. *Gastroenterology* 2018;154:53–4.
32. Lin ECK, Pichetshote N, Rezaie A, et al. Measurement of hydrogensulfideduringbreathtestingcorrelatestopatientsymptoms. *Gastroenterology* 2017;152:205–6.
33. Kalantar-Zadeh K, Berean KJ, Ha N, et al. A human pilot trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electronics* 2018;1:79–87.
34. Singh S, Allan N, Wahl C, et al. Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. Paper presented at: AGA 2019. *Gastroenterology* 2019;156(Suppl 1):s-376.
35. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020 Feb;115(2):165-178. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501. PMID: 32023228.
36. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604–16.
37. Deng L, Liu Y, Zhang D, Li Y, Xu L. Prevalence and treatment of small intestinal bacterial overgrowth in postoperative patients with colorectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2016 May;4(5):883-887. doi: 10.3892/mco.2016.807. Epub 2016 Mar 7. PMID: 27123301; PMCID: PMC4840787.
38. Zhang Y, Feng Y, Cao B, et al. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2954–7.
39. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Dec;18(11-12):1107-12. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01800.x. PMID: 14653830.
40. Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Aug 15;22(4):291-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02562.x. PMID: 16097995.
41. Lisowska A, Pogorzelski A, Oracz G, et al. Oral antibiotic therapy improves fat absorption in cystic fibrosis patients with small intestine bacterial overgrowth. *J Cyst Fibros.* 2011 Dec;10(6):418-21. doi: 10.1016/j.jcf.2011.06.008. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21767998.

42. Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, et al. Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing*. 1999 Mar;28(2):181-5. doi: 10.1093/ageing/28.2.181. PMID: 10350416.
43. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, et al. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;28(3):281-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000557. PMID: 26731696.
44. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug;103(8):2031-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02030.x. PMID: 18802998.
45. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep;113(9):1290-1300. doi: 10.1038/s41395-018-0195-4. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30046155.
46. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017 Jul;66(7):1241-1251. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311339. Epub 2016 Mar 14. Erratum in: *Gut*. 2019 Jul;68(7):1342. PMID: 26976734.
47. Husebye E, Hellström PM, Sundler F, et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Mar;280(3):G368-80. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368. PMID: 11171619.
48. Leventogiannis K, Gkolfakis P, Spithakis G, et al. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019 Jun;11(2):627-634. doi: 10.1007/s12602-018-9401-3. Erratum in: *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018 Mar 28;; PMID: 29508268; PMCID: PMC6541575.
49. Kumar K, Saadi M, Ramsey FV, et al. Effect of *Bifidobacterium infantis* 35624 (Align) on the Lactulose Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2018 Apr;63(4):989-995. doi: 10.1007/s10620-018-4945-3. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29397491.
50. Rao SSC, Rehman A, Yu S, et al. Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Jun 19;9(6):162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7. PMID: 29915215; PMCID: PMC6006167.
51. U.S. Food and Drug Administration. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. 2019 (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>). Accessed June 28, 2019.
52. Chang BW, Rezaie A. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms Following Fecal Microbiota Transplantation: A Possible Donor-Dependent Complication. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):186-187. doi: 10.1038/ajg.2016.472. PMID: 28050036.