

Disboyizisin Önlenmesi ve Sağlıklı Mikrobiyota Gelişimi için Probiyotikler

Editörler

Prof. Dr. Özgür SÖĞÜT
Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Ramazan GÜVEN



© Copyright 2024

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi AŞ'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Yayın Koordinatörü
978-625-399-865-3	Yasin DİLMEN
Kitap Adı	Sayfa ve Kapak Tasarımı
Disboyzisin Önlenmesi ve Sağlıklı Mikrobiyota Gelişimi için Probiyotikler	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Editörler	Yayıncı Sertifika No
Prof. Dr. Özgür SÖĞÜT ORCID iD: 0000-0003-3365-3713 Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA ORCID iD: 0000-0002-7344-863 Doç. Dr. Ramazan GÜVEN ORCID iD: 0000-0003-4129-8985	47518
	Baskı ve Cilt
	Göktuğ Ofset
	Bisac Code
	MED026000
	DOI
	10.37609/akya.3110

Kütüphane Kimlik Kartı

Disboyzisin Önlenmesi ve Sağlıklı Mikrobiyota Gelişimi için Probiyotikler / ed. : Özgür Söğüt,
Merih Çetinkaya, Ramazan Güven.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.
139 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253998653
1. Tıp.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi AŞ

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Bu kitabın hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli akademisyenlere, uzmanlara ve genç meslektaşlarımıza teşekkür ederiz. Onların kıymetli katkıları ile bilimsel ve zengin içeriğe sahip bu kitabı sizlerle paylaşmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

Toplum sağlığını tehdit eden önemli sorunlardan biri antibiyotik tedavisinin sık görülen bir yan etkisi olan antibiyotikle ilişkili ishaldir (AAD). Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede gerekli olsa da bağırsak mikrobiyotasının hassas dengesini bozarak AAD'ye yol açabilmektedir. Bu durum özellikle yaşlı, diyabet, kalp yetmezliği gibi komorbiditesi olan hassas popülasyonlarda ve çocuklarda ciddi komplikasyonlar ile ilişkilidir.

Probiyotiklerin AAD'yi azaltmadaki rolü ile ilgili yapılan çalışmalara her yıl onlarcası eklenmektedir. Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında bağırsak florasının dengesini yeniden sağlayarak ve koruyarak konakçıya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Antibiyotiklerin tüketebileceği yararlı bakterilerin yenilenmesine yardımcı olarak AAD sıklığı ve şiddetini azaltırlar. Bifidobacteria, Lactobacilli ve Saccharomyces boulardii mayası günümüzde kanıta dayalı tıpta en yaygın önerilen probiyotik türlerini oluşturmaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyom yalnızca sindirim süreçlerini değil aynı zamanda bağışıklık sistemi ve metabolik fonksiyonları da etkilemektedir.

Bu kitap ile probiyotiklerin sağlıklı bir mikrobiyomun korunmasındaki ve antibiyotik ilişkili ishali yarattığı komplikasyonların önlenmesindeki hayati rolüne genel bir bakış sunulması amaçlanmıştır.

Bu bağlamda sağlıklı mikrobiyom oluşumu ve korunmasında karar verici olan sağlık profesyonellerinin kanıta dayalı güncel literatür bilgilerini içeren bu kitabı başucu rehberi olarak kullanabileceklerini düşünüyoruz.

Editörler

Prof. Dr. Özgür SÖĞÜT

Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA

Doç. Dr. Ramazan GÜVEN

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Kullanımı	1
	<i>Adem ÇAKIR</i>	
Bölüm 2	Acil Serviste Antibiyotik Kullanımının Olumsuz Etkileri	9
	<i>Müge ARSLAN</i>	
Bölüm 3	Antibiyotiğe Bağlı İshal Patogenezi ve Neden Olan Mikroorganizmalar	15
	<i>Özgür Deniz SADIOĞLU</i>	
Bölüm 4	Disbiyozis	19
	<i>Tarık AKDEMİR</i>	
Bölüm 5	Probiyotiklerin Sınıflandırılması ve Antibiyotik İlişkili İshalin Önlenmesinde Probiyotiklerin Yeri.....	31
	<i>Ramazan GÜVEN</i> <i>Özgür SÖĞÜT</i>	
Bölüm 6	Erişkin Hastalarda Antibiyotik İlişkili İshal Yönetimi	41
	<i>Özgür SÖĞÜT</i> <i>Adem AZ</i>	
Bölüm 7	Çocukluk Çağı Antibiyotik İlişkili İshalde Probiyotik Kullanımı ve Güncel Öneriler	49
	<i>Merih ÇETİNKAYA</i> <i>Şirin GÜVEN</i>	
Bölüm 8	Yenidoğan ve Erken Bebeklik Döneminde Disbiyozis ve Önleme Stratejileri.....	55
	<i>Merih ÇETİNKAYA</i>	
Bölüm 9	Beslenmenin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi.....	63
	<i>Tuba Betül ÜMİT</i>	
Bölüm 10	Mikrobiyota ve Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları.....	69
	<i>Mücahide ŞAMLI</i> <i>Mustafa ÇALIK</i>	
Bölüm 11	Mikrobiyata ve Gıda Alerjisi	77
	<i>Abuzer COŞKUN</i> <i>Mehmet Oktay ALKAN</i>	

Bölüm 12	Bağırsak Mikrobiyotası ve Gastrointestinal Kanseler	87
	<i>Ertuğrul ALTINBİLEK</i>	
Bölüm 13	Kanselerın Önlennesinde Probiyotiklerin Rolü	95
	<i>Akkan AVCI</i>	
	<i>Begum Şeyda AVCI</i>	
Bölüm 14	Obezite ve Mikrobiyota.....	101
	<i>Oğuzhan HACIOSMAN</i>	
	<i>Şeyma Nur MÜLAYİM</i>	
Bölüm 15	Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyabet	109
	<i>Özlem Canan ÖZBALTAN</i>	
	<i>Mukaddes DOĞAN</i>	
Bölüm 16	Cilt Bozukluklarının Tedavisinde Probiyotiklerin Önemi.....	115
	<i>Serkan DOĞAN</i>	
	<i>Ayşe Fethiye BASA KALAFAT</i>	
Bölüm 17	Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu.....	121
	<i>Burak DEMİRCİ</i>	
	<i>Burak AKIN</i>	

YAZARLAR

* Yazar İndeksi Ünvana Göre Sıralanmıştır.

Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir
Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Neonatoloji Kliniği

Prof. Dr. Özgür SÖĞÜT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Prof. Dr. Şirin GÜVEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe
İlhan Varank Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği

Doç. Dr. Ramazan GÜVEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve
Sakura Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Doç. Dr. Ertuğrul ALTINBİLEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli
Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Doç. Dr. Akkan AVCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana
Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Tıp Kliniği

Doç. Dr. Begum Şeyda AVCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana
Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç
Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Abuzer COŞKUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği Hastanesi

Doç. Dr. Mustafa ÇALIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Doç. Dr. Burak DEMİRCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Doç. Dr. Serkan DOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni
Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Betül ÜMİT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Oktay ALKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Tarık AKDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Burak AKIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Ayşe Fethiye BASA KALAFAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni
Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Uzm. Dr. Adem ÇAKIR

Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet
Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Uzm. Dr. Müge ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Adem AZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm.Dr. Oğuzhan HACIOSMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Özlem Canan ÖZBALAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Uzm. Dr. Özgür Deniz SADIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Dr. Dilek DEMİR KAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Dr. Mukaddes DOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Dr. Şeyma Nur MÜLAYİM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

Dr. Mücahide ŞAMLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp
Kliniği

BÖLÜM 1

DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Adem ÇAKIR¹

1928'de penisilinin keşfinden günümüze kadar antibiyotikler, halk sağlığında çok önemli bir rol oynamaktadır (1). Günümüzde antibiyotikler, dünya çapında en çok reçete edilen ve tüketilen ilaçlar arasında yer almaktadır ve bu oran giderek artmaktadır. Dünyada, antibiyotik kullanımı 2000-2015 yılları arasında özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde %65 düzeyinde artış göstermiştir (2). Antibiyotik kullanımı günde 1000 kişi başına %39 artış göstermektedir (3).

Literatürde Avrupa ülkeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, antibiyotik kullanım oranlarının Avrupa ülkeleri arasında önemli bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda; Güney ve Doğu Avrupa ülkelerinde antibiyotik kullanımlarının, Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde daha fazla olduğunu bildirilmiştir (4-7). Ülkemiz de antibiyotik kullanımında, dünya çapında en çok kullanım olan ülkeler arasında yer almaktadır (8,9). Bu nedenle akılcı ve uygun antibiyotik kullanımı, ülkemizdeki sağlık otoritelerinin başlıca öncelikleri arasında yer almıştır ve almaya devam etmektedir (10).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı olan ülkelerde, akılcı ilaç kullanımı teşvik etmek amacıyla gözetim, denetim, geri bildirim ve devam eğitimlerini içeren 12 maddenin, ülkelerde ulusal çapta uygulanmasını önermektedir (11,12). Ülkemizde bu konuda alınan tedbirler arasında, birinci basamak sağlık hizmetlerinde antibiyotik reçetelenmesinin takibi ve raporlanması, hekimlere ve halka eğitimlerin planlanması, medya

¹ Uzm. Dr., Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Acil Servisi, E-mail: dr.ademcakir@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4966-4882

bu oranların daha önce yalnızca yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde bildirilen seviyelere ulaştığını göstermektedir (25). Genel tüketimin büyük ölçüde arttığı bildirilmektedir. Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde 2000 yılında antibiyotik tüketim oranı yüksek gelir düzeyine sahip ülkelere yakın iken; bu oran 2015 yılında yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerin antibiyotik kullanım düzeyinin 2,5 katı olmuştur.

Sonuç olarak baktığımızda hem ülkemizde hem de dünyada antibiyotik kullanım düzeyleri ve bu düzeylerle paralel olarak ortaya çıkan antibiyotik direnci giderek artış göstermiştir. Bu bağlamda antibiyotik kullanımının azaltılması ve antibiyotik direncinin düşürülmesi amacıyla küresel tedbirler alınmış ve alınmaya da devam etmelidir. Çünkü antibiyotik kullanımında ve ortaya çıkan antibiyotik direncinde azalma olmaz ise kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin azalacağını ve pan-antibiyotik rezistans bakterilerin ortaya çıkabileceğini unutmamak gerekir.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2014.
2. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E3463-3470.
3. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M., Pant S., Gandra S., Levin S.A., Goossens H., Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018;115: E3463. Doi: 10.1073/pnas.1717295115.
4. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997–2009) *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66((Suppl. 6)):vi37–vi45. doi: 10.1093/jac/dkr190.
5. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen GVD, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv. Res.* 2008; 8:123. doi: 10.1186/1472-6963-8-123.
6. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. On behalf of the Self-Medication with Antibiotics and Resistance (SAR) Consortium Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: The impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61:1172–1179. doi: 10.1093/jac/dkn054.
7. Mölsted S, Lundborg CS, Karlsson A-K, Cars O. Antibiotic Prescription Rates Vary Markedly between 13 European Countries. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002; 34:366–371. doi: 10.1080/00365540110080034.
8. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption. 2016-2018 Early Implementation. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf?ua=1>; Erişim tarihi: 01.09.2020

9. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. WHO/Europe-ESAC Project Group. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:381-387.
10. WHO Regional Office for Europe. Turkey takes strong action to reduce antibiotic consumption and resistance. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2017. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2017/11/turkey-takes-strong-action-to-reduce-antibiotic-consumption-and-resistance>; Erişim tarihi: 01.09.2020
11. WHO/EMP/MAR/2012.3. Essential medicines and health products. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/; Erişim tarihi: 01.09.2020
12. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance, 2015. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>; Erişim tarihi: 01.09.2020
13. Aksoy M, Alkan A, İ şli F. Rational drug use promotional activities of Ministry of Health. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015; 3:19-26.
14. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277-83.
15. Thorpe A, Sirota M, Orbell S, Juanchich M. Effect of information on reducing inappropriate expectations and requests for antibiotics. *Br J Psychol*. 2021 Aug;112(3):804-827. doi: 10.1111/bjop.12494.
16. Schneider S, Salm F, Vincze S, Moeser A, Petruschke I, Schmücker K et al; RAI Study Group. Perceptions and attitudes regarding antibiotic resistance in Germany: a cross-sectoral survey amongst physicians, veterinarians, farmers and the general public. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jul 1;73(7):1984-1988. doi: 10.1093/jac/dky100.
17. Nepal A, Hendrie D, Robinson S, Selvey LA. Knowledge, attitudes and practices relating to antibiotic use among community members of the Rupandehi District in Nepal. *BMC Public Health*. 2019 Nov 26;19(1):1558. doi: 10.1186/s12889-019-7924-5.
18. Durkin LK, Bugno L, Feldman ECH, Davies WH, Greenley RN. Investigating direct and indirect influences of parent personality on child medication adherence. *Child. Health Care*. 2021; 50:125–141. doi: 10.1080/02739615.2020.1835480.
19. Axelsson M, Brink E, Lundgren J, Lötvall J. The influence of personality traits on reported adherence to medication in individuals with chronic disease: an epidemiological study in West Sweden. *PLoS One*. 2011 Mar 28;6(3): e18241. doi: 10.1371/journal.pone.0018241.
20. Aydıngöz SE, Lux KM. Türkiye’de antibiyotik tüketim miktarının ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde antibiyotik reçeteleme uygulamalarının OECD ülkeleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;30 (1):56-62.
21. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö, Balık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci*. 2011;8(4):339-44. doi: 10.7150/ijms.8.339.
22. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1684-1735. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31891-9.

23. Burstein R, Henry NJ, Collison ML, et al. Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017. *Nature*. 2019; 574:353–358
24. UN General Assembly Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. 2015. URL: <https://sdgs.un.org/sites/default/files/publications/21252030%20Agenda%20for%20Sustainable%20Development%20web.pdf> [Last accessed: Dec 5 2023].
25. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 10;115(15): E3463-3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115.

BÖLÜM 2

ACIL SERVİSTE ANTİBİYOTİK KULLANIMININ OLUMSUZ ETKİLERİ

Müge ARSLAN¹

Giriş

Enfeksiyon hastalıkları, insanlık tarihi boyunca hem hastalık hem de ölüm oranı açısından insanların acı çekmelerinin önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmıştır. Bulaşıcı hastalıkların yayılması, uygarlığın gelişiminde çeşitli adımlardan etkilenmiştir. Hayvanların evcilleştirilmesiyle paraziter ve zoonotik hastalıklar yaygınlaşırken; büyük yerleşimler ve kentleşmeyle birlikte hava yoluyla bulaşan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar daha yaygın hale gelmiştir. Çağlar boyunca insanlık veba, çiçek hastalığı, kolera ve grip gibi büyük salgın hastalıkların yanı sıra tüberküloz ve frengi gibi sinsi kronik enfeksiyon hastalıklarından da büyük zararlar görmüştür.

Antibiyotik terimi antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter ilaçları kapsayan bir terimdir. Antibiyotik ilaçlar mikroorganizmaları hedef alan ve seçici etki gösteren ilaçlar olması nedeniyle yanlış ya da gereksiz kullanımının yol açacağı etkiler toplum sağlığını da tehdit edici sonuçlara yol açmaktadır. Modern antimikrobiyal tedavi çağı 1910 yılında Alman doktor ve bilim adamı Paul Ehrlich'in frengi tedavisinde ilk antimikrobiyal ajan olarak Salvarsan'ı tanıtmasıyla başlamıştır. 1940'lardan 1960'lara kadar olan dönemde, aminoglikozitler, β -laktamlar, makrolidler, sülfonamidler, glikopeptitler, florokinolonlar, tetrasiklinler ve diğerleri dahil olmak üzere bugün kullanılan tüm önemli antibiyotik sınıfları geliştirilmiştir. Artan ilaç sayısına rağmen artan

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: arslan.muge91@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9852-3034

Mohsen ve arkadaşlarının 2020’de yayınladığı derlemede; hekimlerin sıklıkla birinci basamakta kullandığı antimikrobialler değerlendirilmiş ve her antibiyotik grubunun yol açtığı alerjik reaksiyonlar, kendini kısıtlayan ve geçici olan reaksiyonlar ve ciddi zararları açısından karşılaştırma yapılmıştır. Antimikrobiyal ajanlar, tüm bu yan etki ve ciddi zararlarına rağmen en sık reçete edilen ilaç gruplarından olmaya devam etmektedir. Gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler en sık görülen yan etkileri olmasına rağmen; birçok antimikrobiyalin başka ciddi ve hayatı tehdit edici yan etkileri de bulunmaktadır. Literatürde kısa süreli antibiyotik kullanımının, uzun süreli antibiyotik kullanımı kadar etkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Özellikle acil serviste antibiyotik reçetelerimizin hedefe yönelik, kısa süreli ve yalnızca ihtiyaç duyulduğunda kullanılması, bu etkilerden kaçınmamız için en önemli yardımcımız olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology*. 2008;82(3):171-179.
2. da Cunha B, Fonseca L, Calado C. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics* 2019, 8 (2).
3. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;49(1):31-40.
4. GBD Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. Accessed November 28, 2023. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
5. TÜİK Kurumsal. Accessed November 28, 2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679>
6. İstatistik, Analiz, Raporlama ve stratejik Yönetim Dairesi Başkanlığı. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü 2017 Yılı Ocak-Ekim Dönemi Acil servislere ilişkin veriler. Published online December 2017. <https://khgmistatistikdb.saglik.gov.tr/TR-43898/kamu-hastaneleri-istatistik-raporu---2017.html>
7. Günaydın M. Acil Serviste Antimikrobiyal Tedavinin Genel İlkeleri.
8. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2021 Emergency Department Summary Tables. Published online 2021.
9. Losier M, Ramsey TD, Wilby KJ, Black EK. A Systematic Review of Antimicrobial Stewardship Interventions in the Emergency Department. *Ann Pharmacother*. Published online 2014. Doi:10.1177/1060028017709820
10. Manpreet Singh and Madonna Fernández-Frackelton. Bacteria. In: *Rosen’s Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Elsevier; 2023:1586-1609.
11. Ariel P. Santos, Edwin Onkendi and Sharmila Dissanaik. Surgical Infections and Antibiotic Use- ClinicalKey. In: *Sabiston Textbook of Surgery Twenty First Edition*. Elsevier; 2022. Accessed November 29, 2023. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323640626000116?scrollTo=%23h10000891>

12. Geneva: World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Accessed November 28, 2023. <https://www.who.int/initiatives/glass>
13. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):553-564.
14. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(6):735-743.
15. Erdem H, Hargreaves S, Ankarali H, et al. Managing adult patients with infectious diseases in emergency departments: International ID-IRI study. *Journal of Chemotherapy*. 2021;33(5):302-318.
16. Tandan M, Cormican M, Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(5):529-540.
17. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Canadian Family Physician*. 2020;66(9):651-659.
18. Commentary ME. Antibiotic stewardship: duration of antibiotic treatment for common infections frequently exceeds guideline recommendations. *London, Engl: National Institute for Health and Care Excellence*. Published online 2019.
19. Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. *Australian prescriber*. 2019;42(1):5.

BÖLÜM 3

ANTİBİYOTİĞE BAĞLI İŞHAL PATOGENEZİ VE NEDEN OLAN MİKROORGANİZMALAR

Özgür Deniz SADIÖĞLU¹

Giriş

İshal, antibiyotiklerin sık görülen yan etkilerinden biridir. Günde 3 ve daha fazla yumuşak veya sulu dışkılama olarak tanımlanabilir. Antibiyotik alımını takiben ishal, 1-2 saat sonra görülebileceği gibi antibiyotik tedavisi bitiminden 6-8 hafta sonrasında da görülebilmektedir. İshal süresi yaklaşık 1 ile 7 gün arası değişir. Antibiyotik ile ilişkili ishal görülme insidansı, eldeki veriler ile %5-62 oranında değişebilmektedir. Bu değişkenliğin nedeni; hastanın yaşı, hastanede yatışının olup olmaması, hastanın komorbidite hastalıklarının olup olmaması ve antibiyotik cinsine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İshal, birkaç gün süren şekilsiz dışkı yapma ile ciddi kolit tablosuna yol açabilen geniş bir hastalık spektrumunda görülebilir.

Günümüzde, enfeksiyonlara karşı kullanılan birçok çeşit antibiyotik bulunmakta ve bunların kullanım sonrası ishal görülebilmektedir. Fakat, en sık ishale neden olan antibiyotikler arasında beta laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefiksim (%10-15), ampisilin ve klindamisin (%5-10) gruplarını en başta sayabiliriz. Sefalosporinler, makrolidler, kinolonlar ve tetrasiklinleri de (%2-5) kullanımı sonrası ishale neden olan antibiyotikler arasında sayabiliriz.

Vücudumuz, her sisteminin oluşturduğu kompleks bir mikroorganizma topluluğu ile kolonizedir ve buna mikrobiyota denir. Gastrointestinal sistemin mikrobiyotasında, yaklaşık 10^{14} mikroorganizma ve 400 civarı bakterikolonizasyonu

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: sadioluozgur@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2475-7919

KAYNAKÇA

1. Barlett JG. Antibiotic-associated diarrhea, *N Engl J Med* 2002;346:334-339.
2. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, and Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD004827.
3. Akova M, Antibiyotikle İlişkili İshalde Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri, *ANKEM Derg* 2004; 18 (Ek 2): 80-81.
4. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al: Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study, *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43.
5. Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolic P, Borchers CH, and Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1494- 503. <https://doi.org/10.1128/AAC.01664-10>
6. Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:817-822. <https://doi.org/10.1155/2001/690741>
7. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008; 3:563-578. <https://doi.org/10.2217/17460913.3.5.563>
8. Lawley TD, and Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology* 2013; 138:1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x>
9. Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F, Hautefort I, Thompson A, et al. Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72:946-949.
10. Bartlett JG. Management of Clostridium difficile infection and other antibiotic-associated diarrhoeas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1054
11. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. Clostridium Difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *J Clin Invest* 1995; 95:2004-11.
12. Yamamoto-Osaki T, Kamiya S, Sawamura S, Kai M, Ozawa A. Growth inhibition of Clostridium Difficile by intestinal flora of infant faeces in continuous flow culture. *J Med Microbiol* 1994; 40:179-87.
13. Larson HE, Borriello SP. Infectious diarrhea due to Clostridium perfringens. *J Infect Dis* 1988; 157:390-1.
14. Taylor M, Ajayi F, Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant staphylococcus Aureus. *Lancet* 1993; 342:804
15. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant Salmonella from animal fed antimicrobials. *N Engl J Med* 1984;311: 617-22.
16. Levine J, Dykoski RK, Janoff EN. Candida-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. *Clin Infect Dis* 1995; 21:881-6.
17. Pothoulakis C. Pathogenesis of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1041-7
18. Borriello SP, Larson HE, Welch AR, Barclay F. Enterotoxigenic Clostridium perfringens: a possible cause of antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet* 1984; 1:305-7

BÖLÜM 4

DİSBIYOZİS

Tarık AKDEMİR¹

İnsanlarda patojenik, simbiyotik, ve kommensal mikroorganizmalar bütünü mikrobiyota, diğer bir adıyla mikrobiyom, olarak tanımlanır. Mikroorganizmaların sayısı ve çeşitliliği, konak genotipi, habitat ve özellikle beslenme gibi fizyolojik ve çevresel faktörlerin etkisi ile değişkenlik gösterir. 70 kg bir yetişkin erkeğin toplam bakteri sayısı, insan vücudundaki hücre sayısına eşit olup, 3.8×10^{13} 'tür (1). Bu sayıya virüsler ve diğer mikroorganizmalar ile bu sayının bir insanda bulunandan 10 kat daha fazla hücre olduğu ön görülmektedir (2). Bu mikroorganizmaların konağa faydalı ve zararlı potansiyel etkileri, konağın sağlığında olumlu ve olumsuz etkilere neden olabilmektedir.

Mikrobiyom, orofarinks (%26), cilt (%21), solunum (%14), ürogenital sistem (%9), kan (%1) ve en önemlisi gastrointestinal sistemde (%29) bulunan trilyonlarca bakteri, virüs, mantar ve diğer mikroorganizmaları içerir. Temel görevleri **Tablo 1** de ayrıntılı olarak incelenmiştir (3-4).

¹ Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, acil tıp kliniği, E-mail: tarikademir52@gmail.com, ORCID id: 0000-0003-1178-2274

Fekal bakteriyoterapi, işlenmemiş dışkının mikrobiyotasının, üst veya alt Gi yolundan transfer edilmesini ifade eder. Fekal mikrobiyota transplantasyonu, ilk kez 1958 yılında Eiseman ve ark. tarafından klinik bir prosedür olarak kullanılmış olup, sağlık ve taramalardan geçmiş bir insan dışkısının sıvı bir süspansiyonun, hastanın gastrointestinal sistemine transfer edilmesi işlemidir (48). *C. difficile* ile ilişkili kolorektal enfeksiyonun refrakter vakalarını tedavi etmek amacıyla yapılmış ve oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Son zamanlarda obezite, İBH, İBS, metabolik sendrom, inflamasyon ile seyreden hastalıkların tedavisi üzerindeki çalışmalar devam etmekte olup sonuçları merak uyandırmaktır (49).

Sonuç

Mikrobiyota hala birçok bilinmezi içeren karmaşık bir yapıdır. İnsanın yaşadığı çevre, kökenleri ve hastalıkları gibi konularda kritik bilgiler içermektedir. Hastalıkların hem tanı hem de tedavisinde rol oynayabildiği çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Ayrıca inflamatuvar, otoimmün ve genetik hastalıklarla ilgili devam eden ve sonuçlanan çalışmalar oldukça ilgi çekmektedir. Disbiyozise sebep olan durumlar artık kritik öneme sahip olacaktır. Gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması, doğal ve dengeli beslenme, pre-probiyotiklerin düzenli kullanılması sağlıklı bir mikrobiyota için kritik rol oynamaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyota bizlere kronik, inflamatuvar, otoimmün ve genetik hastalıklara karşı daha dirençli, kararlı bir vücuda sahip olmamıza vesile olacağı ön görülmektedir. İlerleyen süreçlerde mikrobiyotanın bir belirteç olarak tanı ve tedavide etkin rol alacağını öngörmekte, bu konuda yapılması gereken yeni geniş çaplı çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünmekteyim.

KAYNAKÇA

1. Sender R, Fuchs S, Milo R (2016) Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 14(8):e1002533
2. Lederberg J, McCray AT. *Genealogical Treasury of Words*. Scientist 2001; 15 (7): 8.
3. Hansen TH, Gobel RJ, Hansen T, Pedersen O. The gut microbiome in cardio-metabolic health. *Genome Med* 2015; 7 (1): 33. doi: 10.1186/s13073-015-0157-z.
4. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0174099. 10.1371
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T et al (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346):174–180

6. Moeller AH, Li Y, Mpoudi Ngole E, Ahuka-Mundeye S, Lonsdorf EV, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH, Ochman H (2014) Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(46):16431–16435
7. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-85. 10.1038/nature10809
8. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res* 2017;120:1183-96. 10.1161/circresaha.117.309715
9. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels* 2017; 32: 39-46. 10.1007/s00380-016-0841-y
10. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;57:1470-81. 10.2337/db07-1403
11. Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014;20:753-60. 10.1016/j.cmet.2014.07.006
12. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell* 2018; 33: 570-80. 10.1016/j.ccell.2018.03.015
13. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 11971-5.
14. Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor B, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB (2012) Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 12:611–622
15. Round JL, Mazmanian SK (2009) The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 9(5):313–323
16. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB (2013a) The role of the immune system in governing host–microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 14(2013):660–667
17. Wall R, Ross RP, Ryan CA, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45- 54.
18. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
19. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/ Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
20. Claesson MJ, Cusack S, O’Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 4586-91.
21. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
22. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970-4.
23. Honda K, Littman DR (2016) The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 535:75–84
24. Webb CR, Kobozev I, Furr KL, Grisham MB (2016) Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology* 23:67–80

25. Meijer K, de Vos P, Priebe MG (2010) Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:715–721
26. Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, Xu ZZ, Morton J, Garg N, Jansson JK, Dorrestein PC, Knight R (2016) Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature* 535:94–103
27. O’Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 277:32–48
28. Almonacid DE, Kraal L, Ossandon FJ, Budovskaya YV, Cardenas JP, Bik EM, Goddard AD, Richman J, Zachary S, Apte ZS (2017) 16S rRNA gene sequencing and healthy reference ranges for 28 clinically relevant microbial taxa from the human gut microbiome. *PLoS One* 12(5): e0176555
29. Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, Wang GP (2013) Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol* 51(9):2884–2892
30. Chatelier EL, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M et al (2013) Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500:541–546
31. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, Buurman WA, de Vos WM, Rensen SS (2013) Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 21(12):E607–E615
32. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM et al (2012) The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 14:112–120
33. Cani PD, Delzenne NM (2011) The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 130:202–212
34. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI (2016) Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 534(7606):213–217
35. Hankir MK, Seyfried F, Hintschich CA, Diep TA, Kleberg K, Kranz M, Deuther-Conrad W et al (2017) Gastric bypass surgery recruits a gut PPAR- α -striatal D1R pathway to reduce fat appetite in obese rats. *Cell Metab* 25(2):335–344
36. Sala P, Belarmino G, Machado NM, Cardinell CS et al (2016) The SURMetaGIT study: design and rationale for a prospective pan-omics examination of the gastrointestinal response to Roux-em-Y gastric bypass surgery. *J Intl Med Res* 44(6):1359–1375
37. 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: 280.
38. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66.
39. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
40. Sommer, MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009; 28: 1128-31.
41. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ (2012) Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 336:1268–1273

42. Mekkes MC, Weenen TC, Brummer RJ, Claassen E (2014) The development of probiotic treatment in obesity: a review. *Benef Microbes* 5(1):19–28
43. Uzmanları, B. (2021). *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal Of Medicine*.
44. Roberfroid MB (2007) Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 137(3):830s–837s
45. Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A, Bork P (2013) Countryspecific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res* 23(7):31–39
46. Andersson DI, Hughes D (2014) Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 12:465–478
47. Baumlér AJ, Sparandio V (2016) Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 535(7610):85–93
48. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: cross-talk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-58.
49. Bojanova DP, Bordenstein SR (2016) Faecal transplants: what is being transferred? *PLoS Biol* 13(7):e1002503

BÖLÜM 5

PROBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI VE ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHALİN ÖNLENMESİNDE PROBİYOTİKLERİN YERİ

Ramazan GÜVEN¹
Özgür SÖĞÜT²

Giriş

Son dönemlerde antibiyotik kullanımı önemli oranda artmıştır. Antibiyotik kullanımının kısa dönem komplikasyonları olan alerjik reaksiyonlar, nefrotoksisite, hepatotoksisite, hematolojik bozukluklar klinisyenler tarafından iyi bilinmektedir. Ancak uzun dönem komplikasyonları halen net anlaşılamamıştır. Antibiyotiklerin sık, uzun süreli kullanılması bağırsak florasının bozulmasına, patojen bakterilerin çoğalmasına yol açar. Bağırsak florasının bozulması, başta yaşlı ve komorbiditesi olan hastalar olmak üzere, kişinin bağışıklık sisteminin bozulmasına yol açar. Bağırsak florasının bozulmasının en önemli tedavisi prebiyotik ve probiyotiklerin kullanılmasıdır.

Prebiyotikler

Prebiyotik kavramı, 1995 yılında Gibson ve Roberfroid tarafından öne atılmış olup ‘insan kolonik mikrobiyotasının diyetel modülasyonu’ şeklinde tanımlanmış. Bu tanım sayesinde, bağırsak florasına olan ilginin daha da artmasına yol açmıştır. Takip eden yıllarda, insan bağırsak florası üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sayesinde, bağırsak florasının etkilerinin neler olduğu ve insan bağışıklık sistemi üzerindeki kilit rolü daha da net anlaşılmıştır. Prebiyotik için ‘bağırsaklardaki yararlı bakterilerin beslenmesini teşvik eden gıdalar’ şeklinde

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: drramazanguven@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4129-8985

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: drosogut@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3365-3713

KAYNAKÇA

1. Zhang L, Zeng X, Guo D, Zou Y, Gan H, Huang X. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022 Jul 6;22(1):562. doi: 10.1186/s12877-022-03257-3.
2. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793-801. doi: 10.1111/apt.13344.
3. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Aug 12;11(8):e043054. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043054.
4. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics -- *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Sep 15;26(6):767-78. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x.
5. Alsammar H, Delneri D. An update on the diversity, ecology and biogeography of the *Saccharomyces* genus. *FEMS Yeast Res.* 2020 May 1;20(3):foaa013. doi: 10.1093/femsyr/foaa013.
6. Ono J, Greig D, Boynton PJ. Defining and Disrupting Species Boundaries in *Saccharomyces*. *Annu Rev Microbiol.* 2020 Sep 8; 74:477-495. doi: 10.1146/annurev-micro-021320-014036.
7. Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? *J Fungi (Basel).* 2020 Jun 4;6(2):78. doi: 10.3390/jof6020078.
8. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(18):2202-22. doi: 10.3748/wjg.v16.i18.2202.
9. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016; 65:330–9.
10. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 May;41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144.
11. Zheng Yuejie, Wu Qingbin, Fang Feng, etc. Expert consensus on the diagnosis, treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children[J]. *Chinese Journal of Practical Clinical Pediatrics*, 2021, 36(6): 424-430. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20210201-00137.
12. Xu Yingchun, Zhang Man. Expert consensus on the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection in adults in China[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2017, 8(2):131-138. doi: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.011.

BÖLÜM 6

ERİŞKİN HASTALARDA ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İŞHAL YÖNETİMİ

Özgür SÖĞÜT¹
Adem AZ²

Giriş

Antibiyotikler, enfeksiyöz hastalıklarla mücadelede en güçlü silahlarımızdır. Fakat antibiyotiklerin kullanımı, hafif bulgulardan ciddi olgulara kadar değişen çeşitli yan etki ve tedavi komplikasyonları içerir. İshal, antibiyotik tedavilerinin hiç de azımsanmayacak kadar sık görülen bir yan etkisidir. Antibiyotik ilişkili ishal, aktif olarak antibiyotik kullanan veya yakın zamanda antibiyotik kullanmış ve tedavisini tamamlamış bir kişide meydana gelen ishal tablosu anlamına gelir ve genellikle iyi huylu, kendi kendisini sınırlayan bir hastalıktır. Fakat klinik tablo, *Fulminan Psödömembranöz kolite* veya *Toksik Megakolon* ve *perforasyona* kadar ilerleyebilir. Çoğu durumda altta yatan bir patojen tanımlanamaz ve antibiyotik ilişkili ishal bağırsak florasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Antibiyotikleri yemek sonrası ya da yemekle birlikte almak antibiyotik ilişkili ishal riskini azaltabilir. Bununla birlikte pek çok çalışma probiyotiklerin kullanımının antibiyotik ilişkili ishal görülme sıklığını azalttığını göstermiştir. Ek olarak kaybedilen sıvı ve minerallerin tamamlanması ve yerine koyulması önemli tedavi basamaklarını oluşturur. Şiddetli vakalarda medikal ya da cerrahi tedavi gerekli olabilir. Bu bölümde erişkin hastalarda antibiyotik ilişkili ishal yönetimi güncel çalışmalar ve kılavuzlar incelenerek tartışılacaktır.

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: drosogut@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3365-3713

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: adem.aaz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7204-6185

Sonuç

Antibiyotik ilişkili ishali önlemenin ve kontrol altına almanın temel yöntemi antibiyotik kullanımını sınırlandırmaktır. Hafif ve orta şiddetli vakalarda, antibiyotiklerin kesilmesi veya daha az riskli antimikrobiyaller ile değiştirilmesi tek başına kür sağlayabilir. Özellikle yaşlı hastalarda ve ciddi ishal vakalarında, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği açısından dikkatli olunmalı ve replasman sağlanmalıdır. Asemptomatik olgularda, izolasyon gerekli değildir. Fakat *Clostridium Difficile* tespit edilen şiddetli olgularda, hastalar izole edilmeli, bu hastaların bakımı sırasında önlük ve eldiven gibi bariyer önlemler kullanılmalı ve tedavi öncesi ve sonrasında su ve sabun ile el hijyenine dikkat edilmelidir. Probiyotiklerin, ishali önlenmesinde ve tedavisinde faydalı olduğu birçok çalışma ile tespit edilmiştir. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmaların sonuçlarına göre probiyotik ile antibiyotik kombinasyonun en başarılı sonuçlarının *Saccharomyces boulardii* ile sağlandığı görülmektedir. Şiddetli veya inatçı antibiyotik ilişkili ishal vakalarında, *Vankomisin* ve *Fidaksomisin* küratif tedavi sağlayabilir. İlerleyen vakalarda daha radikal yaklaşımlar ve cerrahi tedavi düşünülmelidir.

KAYNAKÇA

1. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292-307.
2. Resnik RR. Postoperative complications. In: *Misch's Avoiding Complications in Oral Implantology*. Mosby, 2018: 364-401.
3. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ*. 2002;324(7350):1345-6.
4. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959-69.
5. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978;298(10):531-4.
6. van Wietmarschen HA, Busch M, van Oostveen A, et al. Probiotics use for antibiotic-associated diarrhea: a pragmatic participatory evaluation in nursing homes. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):151.
7. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
8. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702-10.
9. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1998;40(1):1-15.

10. Bergogne-Bérézin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(4):521-6.
11. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:628–45.
12. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124-47.
13. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
14. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:124.
15. Blaabjerg S, Artzi D, Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2017;6(4):21
16. Goldenberg J, Ma S, Saxton J, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*- associated diarrhea in adults and children (Review) *Cochrane database Syst Rev*. 2017;12:CD006095.
17. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054.
18. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*. 1983;2(8358):1043-6.
19. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, et al. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994; 15:371-81.
20. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004610.
21. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:e1–48.
22. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59:345–54.
23. D’Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324(7350):1361.
24. Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology: A study of physician opinions and recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:631–6.
25. Neut, C., S. Mahieux, and L. J. Dubreuil. “Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics?” *Medecine et maladies infectieuses* 47.7 (2017): 477-483.

26. Selig, Daniel J., et al. "Saccharomyces boulardii CNCM I-745 probiotic does not alter the pharmacokinetics of amoxicillin." *Drug Metabolism and Personalized Therapy* 35.1 (2020): 20190032.

BÖLÜM 7

ÇOCUKLUK ÇAĞI ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İŞHALDE PROBİYOTİK KULLANIMI VE GÜNCEL ÖNERİLER

Merih ÇETİNKAYA¹
Şirin GÜVEN²

Giriş

İnsan bağırsağında bulunan bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi farklı mikroorganizmaların tümü bağırsak mikrobiyotası olarak tanımlanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası anne karnında gelişmeye başlamakta, yaşamın ilk yıllarında olgunlaşmakta ve yaşam boyu dinamik değişiklikler göstermektedir. Mikrobiyotanın yararlı ve farklı çeşitlilikte mikroorganizmalardan oluşması durumu konak için faydalı olup, sağlıklı mikrobiyota invaziv ve patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu etkiye sahiptir. Mikrobiyotanın konak için zararlı bakterilerden oluştuğu ve çeşitliliğinin azaldığı disbiyozis durumu ise başta gastrointestinal olmak üzere metabolik, nörolojik ve kardiyovasküler kronik hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir. Sağlıklı mikrobiyotanın en önemli fonksiyonlarından birisi de kolonizasyon direnci olarak da adlandırılan enterik bakteriyel patojenlere karşı koruma sağlamaktır.

Günümüzde antibiyotikler tüm yaş gruplarında yaşamı tehdit edebilecek ciddi bakteriyel enfeksiyonların tedavisi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli ve uygun olmayan antibiyotik kullanımının mikrobiyota yapısı ve fonksiyonlarında bozulma, mevcut kolonizasyon direncinin ortadan kalkması,

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Kliniği, E-mail: drmerih@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7344-8637

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, E-mail: sirin2006@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8727-5805

zamanda antibiyotik direncini etkileyici özellikleri ile *S. Boulardii* çocuklarda Aİİ'nin önlenmesi amacıyla *L. Rhamnosus* GG ile birlikte yüksek kanıt düzeyinde ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.

Tüm bu veriler ışığında başta bağırsakta antibiyotik ilişkili disbiyozisin önlenmesi için perinatal ve neonatal dönemde antibiyotik kullanımı en aza indirilmelidir. Kullanılan antibiyotiğin türü, süresi, çocuğun yaşı, eşlik eden hastalıkları ve daha önceki Aİİ öyküsü gibi risk faktörü olan çocuklarda Aİİ'nin önlenmesi için antibiyotik tedavisi ile eş zamanlı başlanacak yüksek doz (>5 milyon CFU=2x250mg) *S. Boulardii* veya *L. Rhamnosus* GG içeren probiyotiklerin kullanılması orta kanıt düzeyinde güçlü şekilde önerilmektedir. Bu bağlamda başta çocuk sağlığı hastalıkları uzmanları olmak üzere çocuk hasta izleyen hekimlerin bu öneriye uymaları ile hem Aİİ'nin sıklığı, şiddeti ve süresi azaltılırken hem de antibiyotik ilişkili disbiyozisin kısa ve uzun dönem etkileri de ortadan kaldırılmış olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Sciuto M, Catanzaro R. Composition of gut microbiota and its correlations with neurological, intestinal, cardiovascular and metabolic diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2023; 70: 259-271.
2. Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota- brain axis and cognition: restoration by intake of probiotics and synbiotics. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:3074.
3. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance and enteric pathogens. *Immunol Rev* 2017; 279: 90-105.
4. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis.* 2023; 10: 20499361231154443.
5. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ.* 2002; 324:1345-6.
6. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002; 346:334-339.
7. Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY).* 2016; 12: 463-466.
8. Zheng Y, Wu Q, Fang F, Chen J, Shang Y, Fu Z, et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Chin J Appl Clin Pediatr.* 2021; 36, 424-430.
9. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11:506-514.
10. Hojsak I. Probiotics in children. What is the evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20: 139-146.

11. Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A review and practical guideline. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2176.
12. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020; 61: 226-234.
13. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(8):1450.
14. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Cokugras FC, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018; 107: 927-937.
15. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3): 495-506.
16. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4):CD004827.
17. Szajewska H, Canani RB, Domellöf B, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023; 76(2):232-247.
18. Yang Q, Hu Z, Lei Y, Li X, Xu C, Zhang J, et al. Overview of systematic reviews of probiotics in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1153070.
19. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryoo E, Sandhu B, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 7952-7964.
20. Yaccha SK, Sarma MS, Mohan N, Wadhwa N, Kumar Vr N, Srinivasan R, et al. Indian academy of pediatrics consensus guidelines for probiotic use in childhood diarrhea. *Indian Paediatr*. 2022; 59: 543-551.
21. Gopalan S, Ganapathy S, Mitra M, Neha, Kumar Joshi D, Veligandla KC, et al. Unique properties of yesat probiotic *sacchromyces boulardii* CNCM-I 745: a narrative review. *Cureus*. 2023; 15(10): e46314.

BÖLÜM 8

YENİDOĞAN VE ERKEN BEBEKLİK DÖNEMİNDE DİSBIYOZİS VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Merih ÇETİNKAYA¹

Giriş

İnsan vücudunda, doğumdan ölüme kadar farklı organ ve dokularda simbiyotik veya patojenik olarak yaşayan bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi mikroorganizmaların tümü mikrobiyota olarak tanımlanır. Mikrobiyota, yaşamın erken döneminde, sıklıkla gebelikte, anne karnında iken şekillenmeye başlar ve esas olarak anne mikrobiyotası, sağlık durumu, vücut kitle indeksi, diyet, yaşam biçimi, kullanılan ilaç ve antibiyotikler gibi pek çok maternal faktör ile ilişkilidir. Ek olarak doğum şekli, doğum haftası, doğum sonrası erken dönem beslenme ve izlemde tamamlayıcı beslenme özellikleri ile geçirilen enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı gibi bebek ilişkili postnatal faktörler de mikrobiyota gelişimini etkilerken; diğer çevresel ve genetik durumların da bunda rolü mevcuttur. Dolayısıyla perinatal dönem mikrobiyotanın şekillenmesi ve özellikle de bağırsıklık sisteminin gelişiminde son derece önemlidir.

Bağırsakta bakteriyel kolonizasyon perinatal ve erken yenidoğan döneminde şekillenmeye başlamakta, genellikle yaşamın ilk üç yılı içinde olgunlaşmakta ve sonrasında yaşam boyu dinamik bir değişim süreci göstermektedir. Değişken ve çok sayıda yararlı bakterinin hâkim olduğu mikrobiyota, öbiyozis olarak adlandırılırken; daha az sayıda bakteri çeşitliliği ve patojen organizmaların baskın olduğu mikrobiyota ise, disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Normal gelişim gösteren ve öbiyozis ile sonuçlanan sağlıklı mikrobiyota varlığı, normal immün sistem gelişimi, uygun büyüme

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Neonatoloji Kliniği, E-mail: drmerih@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7344-8637

Bifidobacter Breve' nin, anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde alerjik hastalıkları azaltabileceği bildirilmektedir.

Sonuç olarak; perinatal ve erken yenidoğan dönemi, mikrobiyotanın doğru şekillenmesi ve matürasyonu için kritik bir dönemdir. Maternal faktörlere ek olarak sezaryen doğum, formüla ile beslenme, uygun olmayan tamamlayıcı beslenme, antibiyotik kullanımı, çevresel ve genetik pek çok faktör yenidoğan bebeklerde disbiyozis ve ilişkili olarak uzun dönemde alerjik, otoimmün, metabolik ve enfeksiyöz pek çok olumsuz klinik durum ile ilişkilidir. Yenidoğan bebeklerin yaşam boyu sağlıklı olmaları, ileri yaşamlarında onların çocuklarının da sağlıklı olması sonucu toplumsal sağlık ve iyilik halinin sağlanabilmesi için perinatal ve erken yenidoğan döneminde disbiyozisin önlenmesi son derece önemlidir. Bu nedenle, mümkünse sezaryen ile doğum, formüla ile beslenme ve antibiyotik kullanımının azaltılması gibi önlemlerle disbiyozisin azaltılması sağlanmalıdır. Özellikle ilk 6 ay boyunca sadece anne sütü ile beslenme ve ilk 24 ayı boyunca anne sütüne devam edilmesi başta sezaryen ilişkili disbiyozis olmak üzere yenidoğan ve ileri dönemdeki hastalıkların önlenmesi için önemlidir. Bunların uygulanamadığı durumlarda ise, özellikle tekli ya da çoklu şekilde *Bifidobakter* ve *Laktobasillus* içeren probiyotiklerin kullanımı ile bu kritik dönemde disbiyozis gelişimi önenebilecektir. Bu amaçla verilecek probiyotiklerin içeriklerinin, tür özelliklerinin, raf ömrünün, dozunun, uygulama süresinin ve klinik çalışmaları eşliğinde kanıta dayalı önerilerinin bilinmesi, bunların takip edilmesi ve literatürdeki kanıtlara ve önerilere uygun şekilde yapılması, probiyotik aracılığıyla mikrobiyota düzenlemesinin etkinliğini ve başarısını arttıracaktır. Benzer şekilde, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, ciddi hasta ve prematüre bebeklerde probiyotik kullanımında dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511-521.
2. Dzidic M, Boix-Amoros A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC. Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6(3):56.
3. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019; 68: 1108-1114.
4. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018; 9(6):590-597.
5. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, Garcia-Algar O, Andreu-Fernandez V. Probiotic supplementation during perinatal and infant period: effects on gut dysbiosis and disease. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2243.

6. Romano-Keeler J, Sun J. The first 1000 days: assembly of the neonatal microbiome and its impact on health outcomes. *Newborn (Clarksville)*. 2022; 1(2): 219-226.
7. Wang S, Egan M, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, et al. A good start in life is important—perinatal factors dictate early microbiota development and longer term maturation. *FEMS Microbiol Rev*. 2020; 44(6): 763-781.
8. Mueller NT, Bakacs E, Combellick Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015; 21(2): 109-117.
9. Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-life gut microbiome—the importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35(3): 386-405.
10. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(6):e005671.
11. Ulgu MM, Birinci S, Ensari TA, Gözükara MG. Cesarean section rates in Turkey 2018-2023: Overview of national data by using Robson ten group classification system. *Turk J Obstet Gynecol*. 2023; 4(3): 191-198.
12. Birinci S, Parpucu ÜM. When a caesarean section is necessary: Analysis of cesarean sections performed in the Republic of Turkey in 2022 in accordance with the World Health Organization multi-country research guidelines. *Turk J Obstet Gynecol*. 2023; 20(3):184-190.
13. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019; 574(7776): 117-121.
14. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26): 11971-11975.
15. Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: a systematic review. *Open Med (Wars)*. 2021; 16(1): 624-639.
16. Korpela K. Impact of delivery mode on infant gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2021 Aug 30: 1-9. doi:10.1159/000518498.
17. Reyman M, van Hauten MA, van Baarle D, Bosch AAT, Man WH, N Chu MLJ, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019;10(1): 4997.
18. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011; 38(2): 321-331.
19. Toscano M, De Grandi R, Peroni DG, Grossi E, Facchin V, Comberiat R, et al. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2017; 17(1):205.
20. Hoang DM, Levy EI, vandenplas Y. The impact of caesarean section on the infant gut microbiota. *Acta Paediatr*. 2021;110:60-67.
21. Toscano M, De Grandi R, Grossi E, Drago L. Role of the human breast milk-associated microbiota on the newborns immune system: a mini review. *Front Microbiol*. 2017; 8:2100.
22. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol*. 2017; 8:584.

23. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:94.
24. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018; 562(7728): 583-588.
25. Gopalakrishna Kp, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients.* 2020; 12(3):823.
26. Hoen AG, Lundgren SN, Farzan SF, Cottingham KL, Morrison HG, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(3):212-219.
27. Lemoine A, Tounian P, Adel-Patient K, Thomas M. Pre-, pro-, syn-, and postbiotics in infant formulas: what are the immune benefits for infants? *Nutrients.* 2023;15(5):1231.
28. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014; 5:406.
29. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017; 23(3):314-326.
30. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036.
31. Stuivenberg GA, Burton JP, Bron PA, Reid G. Why are bifidobacteria important for infants? *Microorganisms.* 2022; 10(2):278.
32. DuPont HL, Salge MMH. The importance of a healthy microbiome in pregnancy and infancy and microbiota treatment to reverse dysbiosis for improved health. *Antibiotics (Basel).* 2023; 12(11):1617.
33. Cionci NB, Baffoni L, Gaggia F, Di Gioia D. Therapeutic microbiology: the role of *Bifidobacterium breve* as food supplement for the prevention/treatment of paediatric diseases. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1723.
34. Cukrowska B, Bierla JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients.* 2020;12(4): 946.

BÖLÜM 9

BESLENMENİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİSİ

Tuba Betül ÜMİT¹

Giriş

2007 yılında başlatılan “İnsan Mikrobiyom Projesi”yle beraber, mikrobiyota üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Mikrobiyota, gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, virüs, mantar, protozoa gibi mikroorganizmaların oluşturduğu, doğumdan ölüme kadar insan organizmasında simbiyotik şekilde fonksiyon gösteren bir ekosistemdir. Bu ekosistemde yer alan mikroorganizmaların sayısı ile insan hücrelerinin sayısı hemen hemen eşittir. Mikroorganizmaların genom miktarı ise insan genomundan yaklaşık 100-200 kat daha fazladır.

İnsan vücudunda simbiyotik yaşam süren mikrobiyota, steril olmayan dış ortamla temasın olduğu her yerde mevcuttur. Ağız boşluğunda, burun deliklerinde, vajinada ve deri katmanlarında bulunur ancak en fazla buldukları yer gastrointestinal sistem, özellikle de bağırsaktır. Doğum şekline göre başlayarak, ilk gıda olan anne sütüyle ve yaşam boyu devam eden beslenme alışkanlıklarıyla, antibiyotik kullanımıyla ve diğer maruziyetlerle şekillenen mikrobiyota oldukça dinamik bir yapıdadır. Bu etmenlerin içinden beslenme, düzenlenebilir ve kontrol edilebilirliği ile mikrobiyota kompozisyonunun şekillenmesinde rol oynayan en önemli faktörlerden biridir.

Dünyaya normal vaginal yolla gelen bebekler, vajinadan geçişleri sırasında başta Lactobacillus, Bifidobakteriler ve Prevotella olmak üzere ek bakteri türleri kazanırlar. Sezaryenle doğan bebekler ise, Propionibacterium, Staphylococcus

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: tbetulumit@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9852-3034

nedeni ile bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğini de azaltmaktadır. Alkol kullanımı da disbiyozise neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, olumsuz çevresel koşullar içinde yaşayan insanlar için, sel, temiz olmayan içme suyu kaynakları gibi faktörler, özellikle su kaynaklı patojenlerin (*Salmonella* ve *E. Coli*) yaygın olduğu sıcak ülkelerde bağırsak mikrobiyomunu etkiler.

Beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi, COVID-19 pandemisi döneminde karantina ve eve kapanmayla beraber sağlıklı ev yapımı yiyeceklerin kısmen fast food'un yerini almasıyla da açıkça fark edildi. Bağırsak mikrobiyotası ile COVID-19 arasındaki ilişki, tedavide kullanılan nutrasötik yaklaşımların faydalarına dikkatleri çekti. Önerilen protokol probiyotiklerin, vitaminlerin (C, D ve E vitaminleri) ve eser elementlerin (selenyum ve çinko) uygulanmasını içermekteydi. Ayrıca kalori alımının (karbonhidratlar ve trans yağlar veya doymuş yağlar) azaltılması ve kırmızı etin balık (omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri) ve yüksek lifli bitki bazlı gıdalarla değiştirilmesi tavsiye edilirken ek olarak polifenoller (flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler, lignanlar) gibi nutrasötiklerin ve kurkumin gibi baharatların diyet planına dahil edilmesi, COVID-19 yolaklarına karşı mücadelede öneriler arasında yer aldı.

Özetle, bağırsak mikrobiyotası insan vücudunda yer alan benzersiz ve dinamik bir unsurdur. Bağışıklık sistemimizin ve vücudumuzun bir parçası olan bu ekosistemin; mikrobiyotanın dengesini sağlama ve güçlendirmede en önemli etmenlerden biri olan beslenme, mikrobiyotanın bileşimini şekillendirmesi, mikrobiyotanın yaygınlığı, canlılığı ve normal çalışma fonksiyonunu etkilemesiyle mikrobiyota üzerinde etkili en önemli çevresel faktörlerden biri olmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Ribeiro G, Ferri A, Clarke G, Cryan JF. Diet and the microbiota - gut - brain-axis: a primer for clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(6):443-450. doi:10.1097/MCO.0000000000000874
2. Berding K, Vlckova K, Marx W, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1239-1285. Doi:10.1093/advances/nmaa181
3. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):35-56. doi:10.1038/s41575-018-0061-2
4. Bibbò S, Ianaro G, Giorgio V, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4742-4749.
5. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(12):742-753. doi:10.1038/s41579-019-0256-8

6. Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. *Annu Rev Physiol.* 2023; 85:449-468. doi:10.1146/annurev-physiol-031522-092054
7. Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, et al. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients.* 2022;14(12):2456. Published 2022 Jun 14. doi:10.3390/nu14122456
8. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787-8803. Doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
9. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):523-534. doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.014
10. Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021;13(2):423. Published 2021 Jan 28. doi:10.3390/nu13020423
11. Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother-infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol.* 2022; 69:102173. Doi: 10.1016/j.mib.2022.102173
12. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17. Published 2017 Nov 8. doi:10.1128/MMBR.00036-17
13. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of clinical gastroenterology.* 2012;46(6):468-81. doi:
14. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(28):36967-36983. Doi:10.1007/s11356-021-14593-z
15. Özdemir A, Büyüktuncer Demirel Z. Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2017;1 (Special issue): 25-33.
16. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol.* 2018;200(5):677-684. doi:10.1007/s00203-018-1506-2
17. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients.* 2021;13(2):699. Published 2021 Feb 22. doi:10.3390/nu13020699

BÖLÜM 10

MİKROBİYOTA VE ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Mücahide ŞAMLİ¹
Mustafa ÇALIK²

Giriş

İnsan gastrointestinal sistemi, insan vücudundaki konakçı, çevresel faktörler ve antijenler arasındaki en büyük ara yüzlerden birisidir ve yaklaşık 250-400 m²'dir. Bir insanın ortalama yaşam süresi boyunca, gastrointestinal kanalından yaklaşık 60 ton gıda geçer ve çevreden gelen mikroorganizmalar da bağırsak florasına etki eder. Gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, arke ve ökaryotların toplanmasına bağırsak mikrobiyotası adı verilir ve konakçıyla birlikte karşılıklı yarar ve karmaşık bir ilişkiyle ilişkilendirilmişlerdir. Gastrointestinal kanalda yaşayan mikroorganizmaların sayısının 1000'i aştığı tahmin edilmektedir. Vücuttaki çok sayıda bakteri hücrelerinin bir sonucu olarak konakçı ve içinde yaşayan mikroorganizmalar süper organizma olarak adlandırılır. Her bir insanın mikrobiyotası benzersizdir ve genellikle doğumdan itibaren çevresel etkileşimler, beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. En yoğun mikrobiyota, genellikle bağırsaklarda bulunur. Ancak; cilt, ağız, burun, akciğerler ve diğer vücut bölgelerinde de bulunabilir.

Mikrobiyota, bağırsak bütünlüğünü güçlendirmek, bağırsak epitelini şekillendirmek, patojenlere karşı korumak, insan bağışıklığını korumak ve düzenlemek gibi birçok fizyolojik olaylarla konakçıya fayda sağlamaktadır. Mikrobiyota, vücut yüzeylerinde ve iç organlarda yer alan mikroskopik

¹ Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: mucahidesamli@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0195-712X

² Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: drmustafacalik@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3184-2943

deneylerinde, myleoid dentritik hücrelerin aktif bir şekilde hayatta kalmalarını uzatarak sürekli bir enflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu süreçte, nükleer faktör-k B(RANK)-RANK ligandının (RANKL) rol oynadığı gösterilmiştir.

EBH olan kişilerde, aşırı reaktif veya oto-reaktif T hücrelerinin temizlenmesi bozulmuştur. Timik ve periferik immün toleransın bozulmasıyla birlikte, aktifleşen T hücreleri yaşamını sürdürür ve apoptoza uğramaz. Ayrıca; psikososyal stres, nöro-immünolojik etkileşimlerle inflamatuvar süreci tetikleyip artırabilir. Stres yani parasempatik sistemin aşırı aktivasyonu, ülseratif kolit hastalarında, mast hücre degranülasyonuna, interferon gamanın aşırı üretimine ve zonula okludenste sıkı bağlantı proteinlerinin bağlanması bozarak, kolonda parasellüler geçirgenliğin artmasına neden olur. EBH'da, enflamasyonda görevli hücreler dolaşım sisteminden bağırsak mukozasına göç eder. Antijenin, profesyonel ve profesyonel olmayan antijen sunan hücreler tarafından tanınması, sistemik dolaşımdan bağırsak mukozasına göç etmesine neden olur. Bu interlökin 8, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein, monosit, kemoreaktan protein gibi kemoreaktanların salınmasıyla gerçekleşir. Aynı zamanda aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanan interlökin 1, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler, mukozal yüzeylerin vasküler endoteli üzerindeki adezyon molekülü liganlarının ekspresyonunu artırarak, lökosit adezyonunu ve dokuya ektravazasyonunu sağlar. Biriken çok sayıda agresif metabolit ve mediyatör, mukozada birikerek doku hasarına neden olur. Nitrik oksit, oksijen radikalleri, prostaglandinler, histamin, lökotrienler, proteazlar ve matriks metallo-proteinazlar, kollejen sekresyonu ve strüktür oluşumu ile fibroblast büyümesini teşvik eder.

KAYNAKÇA

1. Spera RV Jr, Farber BF. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. An untreatable nosocomial pathogen. *Drugs*. 1994 Nov;48(5):678-88. doi: 10.2165/00003495-199448050-00003. PMID: 7530626.
2. Barrow PA, Brooker BE, Fuller R, Newport MJ. The attachment of bacteria to the gastric epithelium of the pig and its importance in the microecology of the intestine. *J Appl Bacteriol*. 1980 Feb;48(1):147-54. doi: 10.1111/j.1365-2672.1980.tb05216.x.
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
4. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998 Jan;42(1):2-7. doi: 10.1136/gut.42.1.2.

5. Franks AH, Harmsen HJM, Gerwin C, Jansen GJ, Schut F, Gjalt W. Variations of Bacterial Populations in Human Feces Measured by Fluorescent In Situ Hybridization with Group-Specific 16S rRNA-Targeted Oligonucleotide Probes. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64:3336–45.
6. Bratbak G, Dundas I. Bacterial dry matter content and biomass estimations. *Appl Environ Microbiol* 1984; 48:755–7.
7. Burton C. Relation of Structure to function of the wall of blood vessels. *Physiol Rev* 1954; 34:619–42.
8. Herman I. *Physics of the human body* New York: Columbia University; 2007.
9. Hopkins MJ, Macfarlane GT, Furrie E, Fite A, Macfarlane S. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiol Ecol* 2005; 54:77–85. 10.1016/j.femsec.2005.03.001
10. Loftus Jr, EV Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1504-1517
11. Kurata JH Kantor-Fish S Frankl H Godby P Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1940-1948.
12. Zheng JJ Zhu XS Huangfu Z Gao ZX Guo ZR Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*. 2005; 6: 175-181.
13. Kane S Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 102-105.
14. Riordan AM Ruxton CH Hunter JO A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52: 229-238.
15. Hampe J Heymann K Krawczak M Schreiber S. Association of inflammatory bowel disease with indicators for childhood antigen and infection exposure. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18: 413-417.
16. Gent AE Hellier MD Grace RH Swarbrick ET Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*. 1994; 343: 766-767.
17. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 481-496.
18. Mach J Hsieh T Hsieh D Grubbs N Chervonsky A. Development of intestinal M cells. *Immunol Rev*. 2005; 206: 177-189.
19. Franchimont D Vermeire S El HH et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*. 2004; 53: 987-992.
20. Ashcroft AJ Cruickshank SM Croucher PI et al. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin. *Immunity*. 2003; 19: 849-86.
21. Ina K Itoh J Fukushima K et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol*. 1999; 163: 1081-1090.
22. Mangan PR Harrington LE O'Quinn DB et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*. 2006; 441: 231-234.
23. Furlan R Ardizzone S Palazzolo L et al. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 290: R224-R232.

24. Charo IF Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006; 354: 610-621.
25. Keshavarzian A Banan A Farhadi A et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003; 52: 720-728.

BÖLÜM 11

MİKROBİYATA VE GIDA ALERJİSİ

*Abuzer COŞKUN¹
Mehmet Oktay ALKAN²*

Gıda alerjisi

Gıda alerjisi ilk defa Lucretus tarafından besin tüketimi sonrası gelişen istenmeyen reaksiyonlar olarak tanımlanmış (1). Besin reaksiyonları immunolojik ve non-immunolojik olarak iki gruba ayrılır. Besin bileşenlerine karşı gelişen hassasiyete besin intoleransı denir. Besin intoleransı farmakolojik, toksik, metabolik ve tanımlanmayan mekanizmalar ile meydana gelir. Gıda intoleransı meydana geldiğinde vücudun savunma sistemi aktive olmaz, gastrointestinal sistemde meydana gelen değişim ve fonksiyon bozukluklarıyla semptom verir. Semptomların şiddeti tüketilen besin miktarı ile doğru orantılıdır. Antijenik özellikli gıdanın alımı sonrası immünolojik semptomların gelişimini ifade eder (2). Gıda alerjileri en sık hayvansal gıdalar, yer fıstığı, buğday, balık, deniz ürünleri ve soya tüketimi sonrası meydana gelir (3). Alerjen gıda tüketildiğinde gösterilen aşırı duyarlılık reaksiyonları; immünoglobulin E (IgE), T hücreleri veya ikisinin birlikte olduğu mikst reaksiyonlarla meydana gelir (4). Duyarlı kişi alerjen gıda ile karşılaştığında burun tıkanıklığı, kaşıntı, gastrointestinal bulgular, şişlik, nefes almada zorlanma, kızarıklık, ve anafilaksi gibi klinik tablolar ortaya çıkar. Anafilaktik şok ciddi ve hayatı tehdit eden reaksiyonlar arasındadır (5).

Gıda alerjileri çocuklarda daha sık görülür. Meydana gelen alerjilerin bir kısmı zamanla düzelme eğilimi gösterebilir. İnek sütü ve yumurta gibi gıdalara karşı

¹ Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Email: dr.acoskun44@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4824-7021

² Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Email: mokyayalkan26@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8048-0216

KAYNAKÇA

1. Akoğlu, A., & Oruç, M. (2018). Metabolik Gıda İntoleransları. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 22(2), 284-295. <https://doi.org/10.29050/harranziraat.296641>
2. Özcan, T., Delikanlı, B., & Yıldız, E. (2015). Gıda işleme yöntemlerinin gıda alerjenitesi üzerine etkisi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 29(2).
3. Lopes, J. P., & Sicherer, S. (2020). Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment. *Current Opinion in Immunology*, 66, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.03.01>
4. Begeen, F. M., Barnett, J., Barber, M., Payne, R., Gowland, M. H., & Lucas, J. S. (2017). Parents' and caregivers' experiences and behaviours when eating out with children with a food hypersensitivity. *BMC Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4594-z>
5. Öztürk, U. D. M., & Besler, H. T. (2012). Besin alerjileri. Sağlık bakanlığı yayınları. Ankara.
6. Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2015) 11:35. doi:10.1186/s13223-015-0102-0
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* (2007) 449(7164):804–10. doi:10.1038/nature06244
8. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ* 2017; 356:j831. [PubMed: 28298355]
9. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature* 2017; 550:61–6. [PubMed: 28953883]
10. Ho HE, Bunyavanich S. Role of the Microbiome in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18:27. [PubMed: 29623445]
11. Zhao W, Ho HE, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122:276–82. [PubMed: 30578857]
12. Bunyavanich S. Food allergy: could the gut microbiota hold the key? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16:201–2. [PubMed: 30824883]
13. Ho HE, Bunyavanich S. Microbial Adjuncts for Food Allergen Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19:25. [PubMed: 30903301]
14. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1099–110. [PubMed: 28257972]
15. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
16. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy* 2018.
17. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy* 2017.
18. Lee-Sarwar K, Kelly RS, Lasky-Su J, Moody DB, Mola AR, Cheng TY, et al. Intestinal microbial-derived sphingolipids are inversely associated with childhood food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018.

19. Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerber GK, Noval Rivas M, Wang S, Harb H, et al. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgammat pathway to suppress food allergy. *Nat Med* 2019; 25:1164–74. [PubMed: 31235962]
20. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy--a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 :e394–400. [PubMed: 19889194]
21. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016; 10:742–50. [PubMed: 26394008]
22. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Zhang YQ, Hobson SA, Garcia Lloret M, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:201–12. [PubMed: 23201093]
23. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 79:192–202. [PubMed: 22029421]
24. Feehley T, Plunkett CH, Bao R, Choi Hong SM, Cullen E, Belda-Ferre P, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med* 2019.
25. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259–60. [PubMed: 2513902]
26. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017; 18:1076–83. [PubMed: 28926539]
27. Aichbaumik N, Zoratti EM, Strickler R, Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, et al. Prenatal exposure to household pets influences fetal immunoglobulin E production. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1787–94. [PubMed: 18702655]
28. Koplun JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang ML, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 2012; 67:1415–22. [PubMed: 22957661]
29. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:420–6. [PubMed: 12897751]
30. Ostman S, Rask C, Wold AE, Hultkrantz S, Telemo E. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol* (2006) 36(9):2336–46. doi:10.1002/eji.200535244
31. O'Mahony C, Scully P, O'Mahony D, Murphy S, O'Brien F, Lyons A, et al. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen stimulated NF-kappaB activation. *PLoS Pathog* (2008) 4(8):e1000112. doi:10.1371/journal.ppat.1000112
32. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* (2009) 139(3):485–98. doi:10.1016/j.cell.2009.09.033
33. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* (2008) 4(4):337–49. doi:10.1016/j.chom.2008.09.009
34. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* (2014) 111(3):387–402. doi:10.1017/S0007114513002560

35. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129(5):1204–8. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.010
36. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, Di Costanzo M, Cosenza L, Granata V, et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients* (2017) 9(7):E672. doi:10.3390/nu9070672
37. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol* (2010) 107:153–85. doi:10.1016/B978-0-12-381300-8.00006-X
38. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* (2014) 69(5):590–601. doi:10.1111/all.12398
39. McKenzie, C., Tan, J., Macia, L., & Mackay, C. R. (2017). The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunological reviews*, 278(1), 277-295.
40. Roduit, C., Frei, R., Depner, M., Schaub, B., Loss, G., Genuneit, J., ... & PASTURE study group. (2014). Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*, 133(4), 1056-1064.
41. Lee SY, Yu J, Ahn KM, Kim KW, Shin YH, Lee KS, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: a birth cohort study (COCOA). *PLoS One* (2014) 9(5):e96603. doi:10.1371/journal.pone.0096603
42. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* (2015) 45(1):137–45. doi:10.1111/cea.12356
43. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* (2017) 47(2):236–44. doi:10.1111/cea.12807
44. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* (2017) 47(2):236–44. doi:10.1111/cea.12807
45. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis* (2008) 46(Suppl 2):S58–61. doi:10.1086/523341
46. Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 10.1002/mnfr.201600240. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>
47. Koshksaray, F. K., Özbalak, M. M., Balkan, İ. İ., & Yurdagül, G. E. Gıda Kaynaklı İmmünomodülatörler. *Experimed*, 10(2), 97-111.
48. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD006474.
49. Grimshaw K, Logan K, O'Donovan S, Kiely M, Patient K, van Bilsen J, et al. Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis Child* 2017; 102:179–86. [PubMed: 27530541]

50. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:316–22. [PubMed: 25845680]
51. Tang ML, Lodge CJ. Examining the evidence for using synbiotics to treat or prevent atopic dermatitis. *JAMA Pediatr* (2016) 170(3):201–3. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4406

BÖLÜM 12

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE GASTROİNTESTİNAL KANSERLER

Ertuğrul ALTINBİLEK¹

Giriş

Kanser, bir dizi genetik bozukluk sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır ve ölüme neden olan hastalıklar arasında kalp hastalıklarının ardından ikinci sırada yer alan çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanser türleri arasında gastrointestinal sistem (GIS) kanserleri, %25 oranında görülmektedir. GIS, doğumdan itibaren mikroorganizmalarla kolonize olarak, kişiye özgü mikrobiyota adı verilen bir mikroorganizma topluluğuna sahip olduğu bilinmektedir. Mikrobiyota, hematopoez, inflamasyon, immünite, nörolojik ve bilişsel gelişime kadar birçok fizyolojik fonksiyonun üzerinde etkisi bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota bileşimindeki farklılaşmanın diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın yanı sıra; GIS kanserlerinin gelişiminde de önemli rol oynadığı göstermektedir. GIS mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklik sonucu oluşan kronik inflamasyonun tetiklediği immun yanıt değişikliklerinin tümör oluşumu ve büyümesi gibi basamakları etkileyerek kansere neden olduğu düşünülmektedir. Kanser oluşumunun yanı sıra; tedavi yanıtı, nüks ve metastaz üzerine de mikrobiyata bileşiminin etkin olabileceği düşünülmektedir.

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: ertugrualtinbilek@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4201-8850

Radyoterapi

Radyoterapi, bağırsak mikrobiyomu ile çift yönlü bir şekilde etkileşime girer. Mikrobiyomu bozabilir ve radyasyon tedavisinin etkilerini değiştirebilir.

Rektum kanserli bireylerden alınan örneklerde, bacteroidales (Bacteroidaceae, Rikenellaceae, Bacteroides) grubu baskın olan hastaların radyoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir.

Antibiyotik kullanılan bir fare model çalışmasında bağırsak bakteri bileşimi ile radyosensitivite arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir. Antibiyoterapi kullanılan farelerde, kullanılmayanlara göre radyoterapi sonrası hayatta kalma oranı belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

İmmünoterapi

Yapılan çalışmalarda immünoterapi tedavisi alan GIS kanseri hastalarının tedavi yanıtı iyi hastalarda Prevotella/Bacteroides oranlarının daha yüksek olduğu gösterildi. Bağırsak kanserlerinde immünoterapisi kapsamında immün kontrol noktası inhibitörleri kullanımı tedavide önemlidir.

Sonuç

Karmaşık süreçler GI kanserlerinin gelişimine yol açmaktadır. Karsinogenezde ve tedaviye yanıtta mikrobiyota çok önemli roller oynamaktadır. Mikrobiyal popülasyonun optimal yapısını korumak, mikrobiyota disbiyozisinin oluşumuna engel olmak onkojenik olaylardan korunmanın en iyi yoludur. Kanserlerin erken teşhisi için mikrobiyota bazlı biyobelirteçler geliştirmek, mikrobiyota popülasyonlarının RT-PCR tabanlı analizi, ELISA tabanlı veya fekal immünokimyasal test tabanlı teknolojiler, geliştirilebilmesi amaçlanmalıdır. Bu sayede mikrobiyotada bulunan prekanseröz, metastaza neden olan ve kemoterapi başarısızlığı üzerindeki etkilere odaklanarak, gelecekteki kanser tedavilerinin daha kesin ve bireyselleştirilmiş olması planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

1. 1Yash Raj Rastogi, Adesh K. Saini,Vijay Kumar Thakur, and Reena V. Saini; New Insights into Molecular Links Between Microbiota and Gastrointestinal Cancers: A Literature Review; Int J Mol Sci. 2020 May; 21(9): 3212. Doi:10.3390/ijms21093212
2. Daniela Elena Serban; Gastrointestinal cancers: Influence of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics, Cancer Letters, Volume 345, Issue 2, 10 April 2014,258-270

3. Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016, 14, e1002533
4. Qin J., Li R., Raes J., et al. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
5. R.I. Mackie, A. Sghir, H.R. Gaskins. Developmental Microbial Ecology of the Neonatal Gastrointestinal Tract. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69 (5) (1999), pp. 1035S-1045S,
6. D.N. Frank, A.L. St Amand, R.A. Feldman, E.C. Boedeker, N. Harpaz, N.R. Pace Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 104 (34) (2007), pp. 13780-13785,
7. Sommer F., Anderson J.M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel P. The Resilience of The Intestinal Microbiota Influences Health and Disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15:630–638.
8. Moschen A.R., Gerner R.R., Wang J., Klepsch V., Adolph T.E., Reider S.J., Hackl H., Pfister A., Schilling J., Moser P.L., et al. Lipocalin 2 Protects from Inflammation and Tumorigenesis Associated with Gut Microbiota Alterations. *Cell Host Microbe.* 2016; 19:455–469.
9. Ma C., Han M., Heinrich B., Fu Q., Zhang Q., Sandhu M., Agdashian D., Terabe M., Berzofsky J.A., Fako V., et al. Gut Microbiome – Mediated Bile Acid Metabolism Regulates Liver Cancer Via NKT Cells. *Science.* 2018;360: eaan5931.
10. Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A., Wolter M., Pudlo N.A., Kitamoto S., Terrapon N., Muller A., et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016; 167:1339–1353.
11. Gallo, A., Passaro, G., Gasbarrini, A., Landolfi, R., and Montalto, M. (2016). Modulation of Microbiota as Treatment for Intestinal Inflammatory Disorders: An Update. *World J. Gastroenterology* 22 (32), 7186–7202. Doi:10.3748/wjg.v22.i32.7186
12. Duygu Ağagündüz, Ermelinda Coccozza, Özge Cemali, Ayşe Derya Bayazıt, Maria Francesca Nani, Ida Cerqua, Floriana Morgillo, Suna Karadeniz Saygılı, Roberto Berni Canani, Paola Amero, Raffaele Capasso, Understanding The Role of The Gut Microbiome in Gastrointestinal Cancer: A review *Gastrointestinal and Hepatic Pharmacology Volume 14 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1130562>*
13. Robinson K.M., Crabtree J., Mattick J.S.A., Anderson K.E., Hotopp J.C.D. Distinguishing potential bacteria-tumor associations from contamination in a secondary data analysis of public cancer genome sequence data. *Microbiome.* 2017; 5:9. doi: 10.1186/s40168-016-0224-8.
14. Tohidpour A. CagA-mediated Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Microb. Pathog.* 2016; 93:44–55.
15. Tomkovich S, Yang Y, Winglee K, Gauthier J, Mühlbauer M, Sun X, et al. Locoregional Effects of Microbiota in a Preclinical Model of Colon Carcinogenesis. *Cancer Res.* 2017; 77:2620–2632.
16. Mima, K., Sukawa, Y., Nishihara, R., Qian, Z. R., Yamauchi, M., Inamura, K., et al. (2015). *Fusobacterium Nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol.* 1 (5), 653–661. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1377

17. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsheth N., et al. *Fusobacterium Nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy*. *Cell*. 2017; 170:548–563. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
18. Bullman S., Pedamallu C.S., Sicinska E., Clancy T.E., Zhang X., Cai D., Neuberg D., Huang K., Guevara F., Nelson T., et al. *Analysis of Fusobacterium Persistence and Antibiotic Response in Colorectal Cancer*. *Science*. 2017; 1448:1443–1448.
19. B.S. Jang, J.H. Chang, E.K. Chie, K. Kim, J.W. Park, M.J. Kim, et al. *Gut Microbiome Composition is Associated with A Pathologic Response After Preoperative Chemoradiation in Patients With Rectal Cancer* *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 107 (4) (2020), pp. 736-746
20. M. Cui, H. Xiao, Y. Li, L. Zhou, S. Zhao, D. Luo, et al. *Faecal Microbiota Transplantation Protects Against Radiation-Induced Toxicity* *EMBO Mol. Med.*, 9 (4) (2017), pp. 448-461
21. Z. Peng, S. Cheng, Y. Kou, Z. Wang, R. Jin, H. Hu, et al. *The Gut Microbiome is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer*; *Cancer Immunol. Res.*, 8 (10) (2020), pp. 1251-1261

BÖLÜM 13

KANSERLERİN ÖNLENMESİNDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜ

*Akkan AVCI¹
Begum Şeyda AVCI²*

Giriş

Kanser, tüm dünya genelinde yaygın ve ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzün modern döneminin en önemli konularında biri Mikrobiyota ve Kanser olarak sayılmaktadır. Kanserinin fizyopatolojisinde çok sayıda faktör rol almakla birlikte, bağırsak mikrobiyotası da önemli rol almaktadır. Sağlıklı insanların sahip olduğu bağırsak florası faydalı bir konakçı olarak yaşam sürdürmektedir. İnsan vücudu, sahip olduğu hücre sayısından ortalama on kat daha fazla ve 500-1000 farklı türde mikroorganizmaya sahiptir. Sağlıklı flora, beslenmenin biyotransformasyonunu sağlar, patojenleri temizler, vücuda dahil olan toksinlerin nötralize edilmesinde etkilidir, immün yanıtın sağlıklı çalışmasına etki eder ve en önemli etkilerinden biri de onkolojik progresyonu baskılar. Bozulmuş bir bağırsak florası sonrası bağırsak epitelini ile konakçı arasındaki etkileşimi bozar. Disbiyozis sonucunda, bozulmuş bağırsak aktivitesi, nörodejeneratif süreçler, metabolik sorunlar ve onkogenlerin baskılanmasının ortadan kalkmasıyla birlikte malignitelerin ortaya çıkması söz konusu olmaktadır. Probiyotikler farklı mekanizmalar aracılığıyla kanserin önlenmesinde etkin rol oynamaktadır.

Patojenik bakterilere karşı kolonizasyon direnci

Probiyotikler, mikrobiyal disbiyozisi düzelterek ve konakçı dokuda baskın hale gelerek patojen bakteri kolonizasyonunu önler. Bu sayede de bağırsakların

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: drakkanavci@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4627-0909

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: begumtngnr@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6149-9341

KAYNAKÇA

1. Guarner, F., Casellas, F., Borruel, N., Antolín, M., Videla, S., and VilasecaMalagelada, J., Jr (2003). Gut flora in health and disease. *Gut flora health Dis. Lancet* 361, 512–519. doi:10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
2. Samanta S. Potential Impacts of Prebiotics and Probiotics on Cancer Prevention. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;22(4):605-628. doi:10.2174/1871520621999201210220442.
3. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene.* 2020;39(26):4925-4943. Doi:10.1038/s41388-020-1341-1.
4. Kamada N, Kim YG, Sham HP, et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science.* 2012;336(6086):1325-1329. Doi:10.1126/science.1222195.
5. Tuomola EM, Ouwehand AC, Salminen SJ. The effect of probiotic bacteria on the adhesion of pathogens to human intestinal mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26(2):137-142. doi:10.1111/j.1574-695X.1999.tb01381.x.
6. Fayol-Messaoudi D, Berger CN, Coconnier-Polter MH, Liévin-Le Moal V, Servin AL. pH-, Lactic acid-, and non-lactic acid-dependent activities of probiotic *Lactobacilli* against *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium*. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(10):6008-6013. Doi:10.1128/AEM.71.10.6008-6013.2005.
7. Gillor O, Etzion A, Riley MA. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2008;81(4):591-606. doi:10.1007/s00253-008-1726-5.
8. Klaenhammer TR, Kleerebezem M, Kopp MV, Rescigno M. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(10):728-734. doi:10.1038/nri3312.
9. Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut.* 2012;61(3):354-366. doi:10.1136/gutjnl-2011-300936.
10. Jeon SG, Kayama H, Ueda Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon. *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002714. doi: 10.1371/journal.ppat.1002714.
11. Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeir J, Heller KJ, de Vrese M. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J Leukoc Biol.* 2012;92(4):895-911. doi:10.1189/jlb.0611286.
12. Chen L, Zou Y, Peng J, et al. *Lactobacillus acidophilus* suppresses colitis-associated activation of the IL-23/Th17 axis. *J Immunol Res.* 2015; 2015:909514. Doi:10.1155/2015/909514.
13. Sichetti M, De Marco S, Pagiotti R, Traina G, Pietrella D. Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition.* 2018; 53:95-102. Doi: 10.1016/j.nut.2018.02.005.
14. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4623-4630. Doi:10.1073/pnas.1005066107.

15. Khazaie K, Zadeh M, Khan MW, et al. Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(26):10462-10467. Doi:10.1073/pnas.1207230109.
16. Soler AP, Miller RD, Laughlin KV, Carp NZ, Klurfeld DM, Mullin JM. Increased tight junctional permeability is associated with the development of colon cancer. *Carcinogenesis*. 1999;20(8):1425-1431. Doi:10.1093/carcin/20.8.1425.
17. Puppa MJ, White JP, Sato S, Cairns M, Baynes JW, Carson JA. Gut barrier dysfunction in the Apc(Min/+) mouse model of colon cancer cachexia. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(12):1601-1606. Doi: 10.1016/j.bbadis.2011.08.010.
18. Ahmad R, Kumar B, Chen Z, et al. Loss of claudin-3 expression induces IL6/gp130/Stat3 signaling to promote colon cancer malignancy by hyperactivating Wnt/ β -catenin signaling. *Oncogene*. 2017;36(47):6592-6604. Doi:10.1038/onc.2017.259.
19. Wang L, Cao H, Liu L, et al. Activation of epidermal growth factor receptor mediates mucin production stimulated by p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein. *J Biol Chem*. 2014;289(29):20234-20244. Doi:10.1074/jbc.M114.553800.
20. Martín R, Chamignon C, Mhedbi-Hajri N, et al. The potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. *Sci Rep*. 2019;9(1):5398. Published 2019 Apr 1. doi:10.1038/s41598-019-41738-5.
21. Kumar M, Kissoon-Singh V, Coria AL, Moreau F, Chadee K. Probiotic mixture VSL#3 reduces colonic inflammation and improves intestinal barrier function in Muc2 mucin-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1): G34-G45. doi:10.1152/ajpgi.00298.2016.
22. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017;357(6356):1156-1160. Doi:10.1126/science.aah5043.
23. Pakbin B, Dibazar SP, Allahyari S, et al. Anticancer Properties of Probiotic *Saccharomyces boulardii* Supernatant on Human Breast Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022;14(6):1130-1138. Doi:10.1007/s12602-021-09756-w.
24. Pakbin B, Allahyari S, Dibazar SP, et al. Anticancer Properties of *Saccharomyces boulardii* Metabolite Against Colon Cancer Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024;16(1):224-232. doi:10.1007/s12602-022-10030-w.
25. Pakbin B, Allahyari S, Dibazar SP, et al. Effects of Probiotic *Saccharomyces boulardii* Supernatant on Viability, Nano-Mechanical Properties of Cytoplasmic Membrane and Pro-Inflammatory Gene Expression in Human Gastric Cancer AGS Cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7945. Published 2023 Apr 27. doi:10.3390/ijms24097945.

BÖLÜM 14

OBEZİTE VE MİKROBİYOTA

Oğuzhan HACIOSMAN¹
Şeyma Nur MÜLAYİM²

Giriş

Obeziteye bağlı hastalık ve ölümler 2000 yılı öncesi Hipokrat'ın zamanından beri bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre obezite, "sağlığa risk oluşturacak kadar fazla veya anormal yağ birikimi" olarak tanımlanmaktadır. Obezite yetişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda prevalansı artan ve artık küresel bir salgın olarak kabul edilen kronik bir hastalıktır. 2030 yılına kadar dünya çapındaki obez insan sayısının 1,12 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. Etiyolojisinde sedanter yaşam, kötü beslenme alışkanlıkları, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi birçok sebep bulunmaktadır. Alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengesizlikten doğan aşırı yağ birikimi, metabolik bozukluklar ve ayrıca kronik düşük dereceli inflamasyon sonucu; insülin direnci, tip2 DM, ateroskleroz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi mortalitesi yüksek hastalıkların insidansında artış görülmektedir. Son on yılda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının, özellikle obezitenin ilerleyişi sırasında bileşim ve metabolitlerindeki değişiklikler açısından obezite ve onunla ilişkilendirilen hastalıkların başlangıcını ve ilerleyişini etkileyen kritik bir faktör olduğunu göstermiştir. Bu bölümde barsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki ilişkinin anlaşılmasına destek sağlamak amacıyla bağırsak mikrobiyotasının özelliklerini, bağırsak mikrobiyotasının neden olduğu obezite mekanizmasını ve genetik ile çevresel faktörlerin bağırsak mikrobiyotası ile obezite üzerindeki etkisini özetledik.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: dr.oguzhan.haciosman@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-9151-2507

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: seymanur.mlym@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-9077-6979

bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin sonucunda kronik inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi, enerji homeostazının bozulması, lipit sentezi ve depolanmasının artması gibi faktörler, obezite gelişimini etkilemektedir. Beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine yanıt olarak, bağırsak mikrobiyotası bu değişikliklere hızla uyum sağlar. Bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki yakın etkileşimler, mikrobiyota değişikliklerinin konak sağlığında değişikliklere neden olduğunu ve potansiyel olarak obezite ve ilişkili hastalık riskini artırabileceğini gösterir. Gerçekte, beslenme, yaşam tarzı değişiklikleri, prebiyotikler, probiyotikler veya dışkı nakli gibi yöntemler aracılığıyla bağırsak mikrobiyomunun modülasyonu, mikrobiyota homeostazı için potansiyel olarak yararlı olabilir ve obezite ile ilişkili hastalıklarla mücadelede yardımcı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 20;13:1025706. doi: 10.3389/fendo.2022.1025706. PMID: 36339448; PMCID: PMC9630587.
2. Zhuang Z, Zhou P, Wang J, Lu X, Chen Y. The Characteristics, Mechanisms and Therapeutics: Exploring the Role of Gut Microbiota in Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Nov 20;16:3691-3705. doi: 10.2147/DMSO.S432344. PMID: 38028999; PMCID: PMC10674108.
3. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022 Mar;147:112678. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112678. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35134709.
4. Gasmi A, Mujawdiya PK, Pivina L, Doşa A, Semenova Y, Benahmed AG, Björklund G. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):827-839. doi: 10.2174/0929867327666200721160313. PMID: 32693755.
5. Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. *Annu Rev Physiol*. 2023 Feb 10;85:449-468. doi: 10.1146/annurev-physiol-031522-092054. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36375468.
6. Moser B, Milligan MA, Dao MC. The Microbiota-Gut-Brain Axis: Clinical Applications in Obesity and Type 2 Diabetes. *Rev Invest Clin*. 2022;74(6):302-313. doi: 10.24875/RIC.22000197. PMID: 36546895.
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603; PMCID: PMC3779803.

8. van Son J, Koekkoek LL, La Fleur SE, Serlie MJ, Nieuwdorp M. The Role of the Gut Microbiota in the Gut-Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 15;22(6):2993. doi: 10.3390/ijms22062993. PMID: 33804250; PMCID: PMC7999163.
9. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Krnic MO, Urlic H, Puljiz Z, Zucko J, Dumanic P, Mikolasevic I, Bozic J. Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From Pathophysiology to Nutritional Interventions. *Nutrients.* 2023 May 9;15(10):2236. doi: 10.3390/nu15102236. PMID: 37242119; PMCID: PMC10223302.
10. Basak S, Das RK, Banerjee A, Paul S, Pathak S, Duttaroy AK. Maternal Obesity and Gut Microbiota Are Associated with Fetal Brain Development. *Nutrients.* 2022 Oct 27;14(21):4515. doi: 10.3390/nu14214515. PMID: 36364776; PMCID: PMC9654759.
11. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018 Jul 4;9(4):308-325. doi: 10.1080/19490976.2018.1465157. Epub 2018 May 24. PMID: 29667480; PMCID: PMC6219651.
12. Pitocco D, Di Leo M, Tartaglione L, De Leva F, Petruzzello C, Saviano A, Pontecorvi A, Ojetti V. The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Feb;24(3):1548-1562. doi: 10.26355/eur-rev_202002_20213. PMID: 32096204.
13. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 7;27(25):3837-3850. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3837. PMID: 34321848; PMCID: PMC8291023.
14. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17-S30. doi: 10.1093/advances/nmy078. PMID: 30721960; PMCID: PMC6363528.
15. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, Khoshnood S. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022 May;36(5):e24420. doi: 10.1002/jcla.24420. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35421277; PMCID: PMC9102524.
16. Dalby MJ. Questioning the foundations of the gut microbiota and obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023 Oct 23;378(1888):20220221. doi: 10.1098/rstb.2022.0221. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37661739; PMCID: PMC10475866.
17. Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc.* 2019 Mar;118 Suppl 1:S3-S9. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.009. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30057153.
18. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aiello V, Romano B, De Lorenzo A, Izzo AA, Capasso R. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients.* 2019 Nov 7;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690. PMID: 31703257; PMCID: PMC6893459.

BÖLÜM 15

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE DİYABET

Özlem Canan ÖZBALCAN¹
Mukaddes DOĞAN²

Giriş

Mikrobiyota; en fazla gastrointestinal sistemde olmak üzere, oral kavite, deri, akciğerler, gibi insan vücudunun çoğu bölümünde yer alan canlı ve aktif bir yapıdır (1). Mikrobiyotanın içeriği; midede düşük sayı ve dar çeşitlilikte iken, kalın bağırsakta yüksek sayı ve geniş çeşitliliğe kadar gastrointestinal sistem boyunca değişkenlik göstermektedir (2). Bu mikroorganizmaların aynı zamanda, insan fizyolojisinde önemli görevleri mevcut olmakla birlikte homeostazın sağlanmasında da aktif olarak görev aldıkları bilinmektedir (3). Yapılan çalışmalar neticesinde; yaşam biçimi, bağırsak alışkanlıkları, diyet ve tıbbi tedavinin mikrobiyotayı etkileyen en önemli çevresel faktörler olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple, günümüzde bu değişenlerle bireye özgü tedavi stratejileri geliştirilebilmiştir (4,5). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, fazla sayıda bakteri ve sinir hücresi bulundurduğundan ikinci beyin olarak da kabul edilmekte ve başta diyabet olmak üzere pek çok kronik hastalıkla ilişkilendirilmektedir (6).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ İNSAN FİZYOLOSİNDEKİ YERİ

Bağırsak mikrobiyotası fetal dönemden itibaren oluşmaya başlar ve doğum şekli, yaşam biçimi özellikleri ile ana karakterini oluşturur. Genetik yapı, birlikte yaşanan aile bireyleri, erken dönemde oral antibiyotik kullanımı ve diyet bağırsak

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: ozlemcanank@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-5885-3863

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: mukaddesyil@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0001-5786-9546

KAYNAKÇA

1. Pelzer, E., Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., & Nitert, M. D. (2017). Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*, *54*, 30-37.
2. Power, S. E., O'Toole, P. W., Stanton, C., Ross, R. P., & Fitzgerald, G. F. (2014). Intestinal microbiota, diet and health. *British Journal of Nutrition*, *111*(3), 387-402.
3. Yang, N. J., & Chiu, I. M. (2017). Bacterial signaling to the nervous system through toxins and metabolites. *Journal of molecular biology*, *429*(5), 587-605.
4. Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Wang, J., Darzi, Y., Faust, K., ... & Raes, J. (2016). Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, *352*(6285), 560-564.
5. Sommer, F., & Bäckhed, F. (2016). Know your neighbor: Microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology. *BioEssays*, *38*(5), 455-464.
6. Sonnenburg, J., & Sonnenburg, E. (2015). Gut feelings—The “second brain” in our gastrointestinal systems. *Scientific American*, *313*(3), 24-27.
7. von Martels, J. Z., Sadabad, M. S., Bourgonje, A. R., Blokzijl, T., Dijkstra, G., Faber, K. N., & Harmsen, H. J. (2017). The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobic-anaerobic interphase of the human gut. *Anaerobe*, *44*, 3-12.
8. Pagliari D, et al. The Interactions between Innate Immunity and Microbiota in Gastrointestinal Diseases. *J Immunol Res* 2015;2015:1-3
9. Liu, S. (2016). The development of our organ of other kinds—The gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 240167.
10. Martin, F. P. J., Montoliu, I., & Kussmann, M. (2017). Metabonomics of ageing—towards understanding metabolism of a long and healthy life. *Mechanisms of ageing and development*, *165*, 171-179.
11. von Martels, J. Z., Sadabad, M. S., Bourgonje, A. R., Blokzijl, T., Dijkstra, G., Faber, K. N., & Harmsen, H. J. (2017). The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobic-anaerobic interphase of the human gut. *Anaerobe*, *44*, 3-12.
12. 13.Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders? *Curr Obes Rep* 2016;5(1):51-64
13. Yao, J., & Rock, C. O. (2015). How bacterial pathogens eat host lipids: implications for the development of fatty acid synthesis therapeutics. *Journal of Biological Chemistry*, *290*(10), 5940-5946.
14. Burcelin, R., Serino, M., Chabo, C., Blasco-Baque, V., & Amar, J. (2011). Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta diabetologica*, *48*, 257-273.
15. Cardwell, C. R., Stene, L. C., Joner, G., Cinek, O., Svensson, J., Goldacre, M. J., ... & Patterson, C. C. (2008). Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*, *51*, 726-735.
16. Brown, C. T., Davis-Richardson, A. G., Giongo, A., Gano, K. A., Crabb, D. B., Mukherjee, N., ... & Triplett, E. W. (2011). Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS one*, *6*(10), e25792.

17. Han, J. L., & Lin, H. L. (2014). Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(47), 17737.
18. Pokrzywnicka, P., & Gumprecht, J. (2016). Intestinal microbiota and its relationship with diabetes and obesity. *Clinical Diabetology*, 5(5), 164-172.
19. Ostrowska, L. O. L., Marlicz, W., & Łoniewski, I. (2013). Transplantacja mikroflory jelitowej w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych—metoda nadal ryzykowna i niepotwierdzona wynikami badań klinicznych. In *Forum Zaburzeń Metabolicznych* (Vol. 4, No. 4, pp. 161-169).

BÖLÜM 16

CİLT BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLERİN ÖNEMİ

Serkan DOĞAN¹
Ayşe Fethiye BASA KALAFAT²

Günümüzde artık sağlıklı gıda tüketimine verilen önem arttığından, fonksiyonel gıda popülaritesi de artmıştır. Bunların en önde gelenleri arasında probiyotikler yer alır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, probiyotikler, sindirim sistemi ve bağışıklık sistemi için faydalı ve yeteri kadar kullanıldığında konakçı üzerinde faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır. İnsan bağırsak mikrobiyotası sağlığımız için oldukça önemlidir ve çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Sağlam bir bağırsak bütünlüğü doku hasarı, enfeksiyonlar ve hastalık gelişiminin önlenmesinde yani genel olarak sağlık durumunun iyileştirmesinde önemli rol oynamaktadır.

Probiyotikler, konak canlıyı patojenlere karşı savunarak ve immün sistemini güçlendirerek etki ederler. Doğumda gastrointestinal kolonizasyonu sterildir, doğumdan hemen sonra maternal, vajinal ve intestinal flora ile oluşmaya başlar. Sonrasında ise kaynak olarak diyet ve çevresel faktörler devreye girer. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğan bebeklerin bağırsak florası önemli ölçüde farklılık gösterir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde Bifidobacterium baskınken, mama ile beslenen bebeklerde Enterobacteriaceae, Bacterioides, Clostridium, Lactobacillus, Bifidobacterium ve streptokokları içeren karmaşık bir bakteriyel flora hakimdir. Probiyotik bakteriler, epitel hücrelerinin gen ekspresyonunu düzenler. Bu şekilde, uygun flora oluşumunu sağlayarak ileride patojen bakterilerin

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: sercem2003@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8923-2489

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ORCID ID: 0000-0002-2139-2061

değerli katkılar verir. Çalışmaların bazıları süt çocukluğu çağındakilerin özellikle alerjik bir duruma sahip olanlarının erken intestinal kolonizasyonundaki ayrıcalıkların varlığını göstermiştir. Tüm bu araştırmalar, immün sistemin gelişimi üzerine yaşamın ilk haftalarındaki kolonizasyonun etkin rol aldığını öne sürmüştür.

Tüm bu fikirler, lokal ve sistemik immün yanıt sürecinde bağırsak florasının etkili olduğunu göstermiştir. Bağırsak dışı dokulara geçmeden önce bağırsakta yer alan ve burada olgun hale gelen öncü hücrelerin bağırsak florasından etkilendiği de düşünülmüştür. Solunum yolları gibi uzak alanlarda sistemik immün cevaplar ile IgA üretiminin probiyotik çeşitlerinden ne düzeyde etkilendiği bu yolla ifade edilmiştir. Alerjik durumlardaki daha öncesinde rapor edilen klinik süreçler, alerjik durumun önüne geçilmesinde probiyotiklerin rolünün popüleritesini artırmıştır.

İntestinal flora probiyotikler ile desteklendiğinde, yaşamın erken döneminde mikrobiyal antijen maruziyetini olumlu etkiler ve erken immün modülatör etkinin kaynakları arasında en önemlisidir. Alerjiye karşı oluşan immün yanıtlar hayatın erken dönemlerinde meydana geldiği için, probiyotikler ile yapılacak destek ile gastrointestinal floradaki düzenleme üzerindeki olası faydalarına oldukça önem verilmiştir. Buna karşın öncelikli olarak hastalığın önlenmesinde probiyotikler tartışmalı bir yere sahiptir. Günümüze kadar, cilt problemlerinde öncelikli korumada probiyotiklerin rolüne yönelik az sayıda çalışma yapılmış olup egzamanın insidansında şüphe uyandıran düşüşler gösterilmiştir. Alerji/atopi veya egzamanın oluşumunun önüne geçilmesinde probiyotiklerin rolünün tartışmaları güncelliğini korumaktadır ve bunun netliğe kavuşması için daha fazla bu tarz çalışma ihtiyacı vardır.

KAYNAKÇA

1. Galyon F, Varlık C. Probiyotikler, Prebiyotikler ve bunların bağırsak ve cilt sağlığı üzerinde etkileri. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2022;16(64):263-289.
2. Morita H, He F, Fuse T, Ouwehand AC, Hashimoto H, Hosoda M, et al. Adhesion of lactic acid bacteria to caco-2 cells and their effect on cytokine secretion. *Microbiol Immunol* 2002;46(4):293-7.
3. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15(4):558-62.
4. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998 Feb 17;39(3):237-8.
5. Uysal P, Uzuner N. Allergic diseases and probiotics. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(3):57-66.
6. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010;160(3):295-304.

7. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immuno* 1997;159(4): 1739-45.
8. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(2):126-41.
9. Christensen HR, Frøkiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002;168(1): 171-8.
10. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 2005;135 (5):1294-8
11. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 2):S87-91; discussion S144-51.
12. Ozdemir O. Any benefits of probiotics in allergic disorders? *Allergy Asthma Proc* 2010;31 (2):103-11.

BÖLÜM 17

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

Burak DEMİRCİ¹
Burak AKIN²

Giriş ve Tarihçe

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), bir hastalığın tedavisi amacıyla dışkı materyalinin sağlıklı bir bireyden başka bir kişiye aktarılmasıdır. Dışkının ana bileşeni, besinlerin sindirim sistemimizden geçtikten sonra emilmiş olan kısımlarının haricinde kalan artıklardır. Mevcut herhangi bir probiyotikten çok daha fazla sayıda ve çeşitlilikte bakteri suşu barındırdığı için “nihai probiyotik” olarak tanımlanabilir.

İlk olarak, “bağırsak öbiyosis” terimi, sindirim sistemindeki mikrobiyomun optimal dengesinin yanı sıra mikrobiyom ile konakçı arasında insan sağlığı için olumlu karşılıklı bir ilişki ile işaretlenen harmonik bir bakterilerarası durumu tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Teorik olarak, bağırsaklarımızdaki mikroorganizmalar, yaşam alanlarını güvence altına almak ve yayılmalarını iyileştirmek için gıdalardan, dış temastan veya çevreden gelen mikroplarla rekabet edecekler ve sonuçta insan vücudunda hayatta kalmaya çalışacaklardır. Bununla birlikte, sağlıklı bir bireyde bağırsak mikrobiyomu genellikle öbiyosis durumundadır ve kommensal bakterilere karşı önemli bir toleransa sahip çok çeşitli mikroorganizmaları taşır.

1970’lerin başında birkaç Amerikalı mikrobiyolog, bir dizi varsayım ile birkaç istatistiksel analiz yapmış ve ardından bakterilerin insan hücrelerine oranının

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: drburakdemirci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6658-7260
² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-mail: burakakin3232@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2515-5482

yaptıkları çalışmada, bağırsak mikrobiyomunun epitelyal tümörlere karşı immünoterapinin etkinliğini arttırdığını buldu ve bu da FMT'nin kanser tedavisi için kullanılabileceğini bize göstermiştir (42).

Sonuç

FMT ile ilgili ortaya çıkan kanıtlar, mikrobiyota ile ilişkili hastalıkların mekanizması ve tedavisine ilişkin anlayışımızda devrim yaratmaktadır. FMT çalışmalarının artmasından sonra yeni bir kavram olarak literatüre girmeye başlayan selektif mikrobiyota transplantasyonu da spesifik organlar arası transferlere olanak sağladığı için yakın gelecekte önemli tedavi seçenekleri arasında gösterilecektir (43).

Dışkı malzemesinin güvenliği ve kalite kontrolü, FMT tedavisi için hayati bir konu olmaya devam etmektedir. Sekanslama araçlarının gelişmesiyle birlikte, bu sorun yakın gelecekte yararlı/koruyucu organizmaların popülasyon oranı ile patojenik riski ve yüksek ilaç direnci profiline sahip olanların popülasyon oranı gibi bir dizi önerilen kriterin getirilmesiyle çözülebilir. Geçmişe baktığımızda, araştırmacılar, hastalardaki mikrobiyal popülasyonları yeniden eğitmek için sağlıklı insanların dışkısını bir "rol model" olarak kullanarak, insan dışkısına insan sağlığına katkıda bulunmak için bir dereceye kadar "başka bir şans" veriyorlar. FMT prosedürü hala mükemmel olmaktan uzak olabilir, ancak dünya çapındaki araştırmacıların ve klinisyenlerin ortak çabasıyla FMT prosedürü, diğer sentetik ilaçlara göre daha düşük toksisiteye sahip, kolay erişilebilir bir tedavi olarak görünmekte ve bu durum FMT'yi araştırılmaya ve geliştirilmeye değer kılmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Luckey TD. Introduction to the ecology of the intestinal flora. *Am J Clin Nutr.* 1970;23(11):1430-1432.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. Published 2016 Aug 19.
3. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107: 1755.
- 4.. Lewin RA. More on Merde. *Perspect Biol Med* 2001;44:594-607.
5. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-9.
6. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478-499.

7. Kao D, Roach B, Park H, et al. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2016;63(1):339-340.
8. Kakahana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*. 2016;128(16):2083-2088.
9. He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3565-3568.
10. El-Matary W, Simpson R, Ricketts-Burns N. Fecal microbiota transplantation: are we opening a can of worms?. *Gastroenterology*. 2012;143(2):e19-e20.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [published correction appears in *Nature*. 2011 Jun 30;474(7353):666] [published correction appears in *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):516]. *Nature*. 2011;473(7346):174-180.
12. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:142-9.
13. Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1011-8.
14. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):994-1002.
15. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):761-767.
16. Costello SP, Tucker EC, La Brooy J, Schoeman MN, Andrews JM. Establishing a fecal microbiota transplant service for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:908-14.
17. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):177-185.
18. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415.
19. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [published correction appears in *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):250]. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7.
20. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):88-96.
21. DeFilipp Z, Bloom P, Soto M, Mansour M, Sater M, Huntley M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteraemia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med* 2019; 381: 2043-2050.
22. Openbiome. [Internet]. www.openbiome.org/impact [cited 2023 Dec 27]

23. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(5):354-360.
24. Gustafsson A, Berstad A, Lund-Tønnesen S, Midtvedt T, Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(6):580-586.
25. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(4):387-390.
26. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S12-S18.
27. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Oct 14;363(16):1585]. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1932-1940.
28. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2(Suppl 2):S88-S92.
29. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417-429.
30. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351):298-306.
31. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009;139(3):485-498.
32. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011;331(6015):337-341.
33. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008;453(7195):620-625.
34. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731-16736.
35. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
36. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):190-195.
37. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(19):8030-8035.
38. Vriee A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [published correction appears in *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):250]. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-6.e7.
39. Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, Mullish BH, Marchesi JR, Pechlivanis A, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1071-9.
40. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5:10.

41. Matheson J-AT, Holsinger RMD. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2):1001.
42. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-97.
43. Hoffmann D, Palumbo F, Ravel J, Roghmann MC, Rowthorn V, von Rosenvinge E. Improving regulation of microbiota transplants. *Science*. 2017;358(6369):1390-1391.