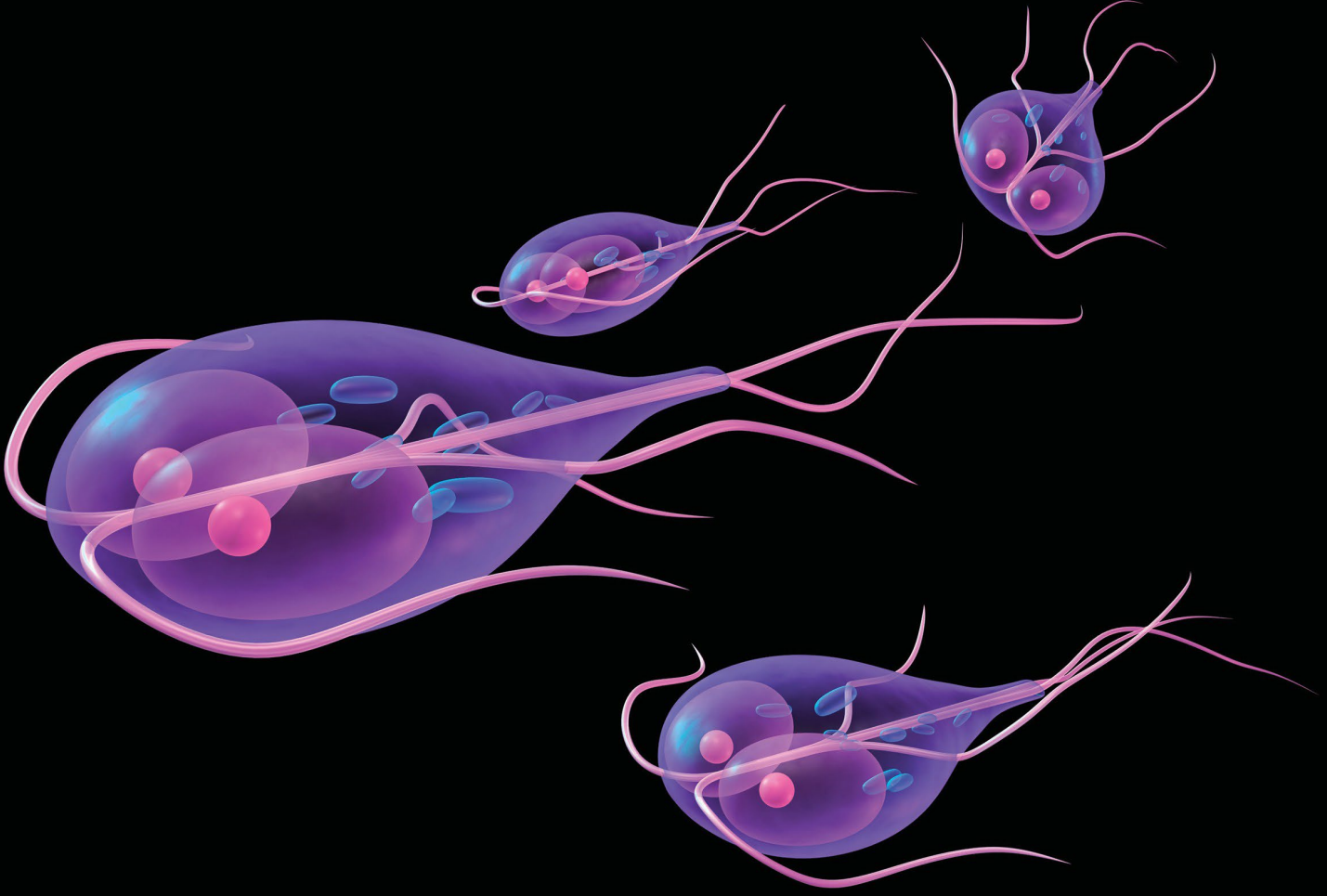


MICROBIOTA

Mag

| 21 | HAZİRAN 2024



| GENEL BAKIŞ |

**Diyare ve
mikrobiyotanın rolü**

BIOCODEX 
Microbiota Institute

ÖZET

4 | GENEL BAKIŞ |

Diyare ve mikrobiyotanın rolü

8 | YORUMLANAN MAKALELER

- Yetişkinler bölümü
- Çocuk bölümü

12 | GENÇ ARAŞTIRMACILAR |

14 | KONGRE RAPORU |
APDW

16 | BASIN İNCELEMESİ |

18 | UZMAN GÖRÜŞÜ |

Zayıflama etkilerini elde etmek için bağırsaklarınızı "hackleyebilir misiniz"
Diyabet ilacı için?

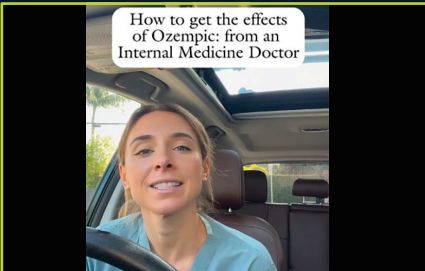
19 | HABERLER |

Biocodex Mikrobiyota Vakfı

Bu sayıya ve önceki sayılara buradan ulaşabilirsiniz

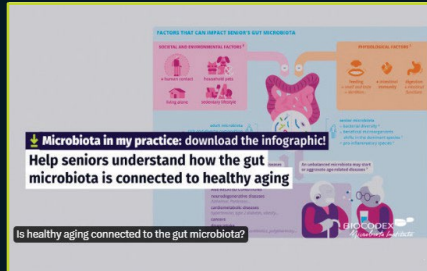


SOSYAL MEDYADA NELERİ KAÇIRDINIZ?



OZEMPIC ETKİSİNİ NASIL ELDE EDERİM: BİR İÇ HASTALIKLARI DOKTORUNDAN

TikTok kanalında yayınlanan bir videoda, iç hastalıkları doktoru DrDeDeck, ilacı almak zorunda kalmadan "Ozempic etkisini" nasıl elde edeceğinizi açıklıyor. Dr. Scanzi kendi bakış açısını s.18'de belirtmektedir.



SAĞLIKLI YAŞLANMA

Şubat ayında, Biocodex Mikrobiyota Enstitüsü'nün "sağlıklı yaşlanma" X gönderisi en çok paylaşım, yorum ve tepki alan gönderi oldu.

2,7 bin kullanıcı etkileşime geçti, 317,3 bin görüntüleme



PANKREAS KANSERİ VE BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI

ESNM (GMFH) tarafından 783 angajman, 26 k görüntüleme

EDİTÖRLER



Dr. Maxime Prost, MD
Fransa Tıbbi İşler Direktörü



Barbara Postal, PhD
Uluslararası Tıbbi İşler
Müdürü

Microbiota Mag'in
misyonlarından biri:
Mikrobiyota hakkında yeni
araştırmaları teşvik etmek ve
desteklemektir.

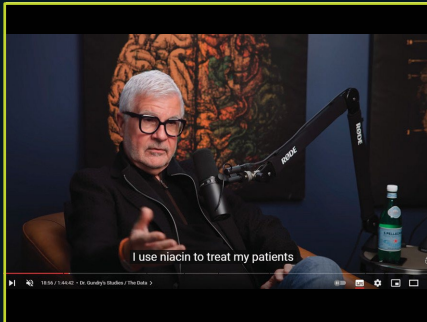
“Sevgili okuyucular,

Bir önceki sayımızda diyet konusunu ele aldıktan sonra, bu yeni sayımızda odağımızı sindirim bozukluklarına, özellikle de ishale çeviriyoruz. Şundan emin olabilirsiniz ki iki konu arasında sıradan bir bağlantı yoktur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2016 yılında ishal, başta yetersiz beslenen çocuklar olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler veya HIV ile yaşayan 1,6 milyon ölümden sorumludur,. Bu ölümlerin ana sebebi: dışkıyla tekrarlayan sıvı kaybına bağlı ciddi dehidrasyondur. Aşağıdaki genel bakış, disbiyoz ile ilişkili başlıca ishal eşlik eden hastalıkları ve gastrointestinal bozuklukları iyileştirmek için mikrobiyota yönetimine ilişkin bazı hususları kapsamaktadır.

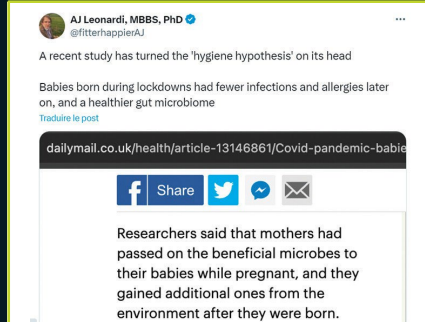
Diğer konu ve yeni bölüm. "Covid-19 sonrası hastalardan alınan bağırsak mikrobiyotası farelerde akciğer iltihabına ve beyin fonksiyon bozukluğuna neden oluyor." yeni bölümümüz "Genç araştırmacılar"ın ilk konusudur. Bu yeni bölümle, bağırsak mikrobiyotası ile hastalıklar arasında net bir bağlantı veya sindirim bozuklukları ile mikrobiyota arasında bir bağlantı olduğunu gösteren yenilikçi ve kanıta dayalı bir araştırmaya sahip genç araştırmacıları vurgulamak istiyoruz. Bu yeni bölümü açan Viviani Mendes de Almeida, Angélica Thomaz Vieira ve Daiane Fátima Engel'e içtenlikle hoş geldiniz diyoruz. Bu aynı zamanda *Microbiota Mag*'in misyonlarından biridir: mikrobiyota üzerine yeni araştırmaları teşvik etmek ve desteklemek. Ve bunları sizlerle paylaşmak!

İyi okumalar.



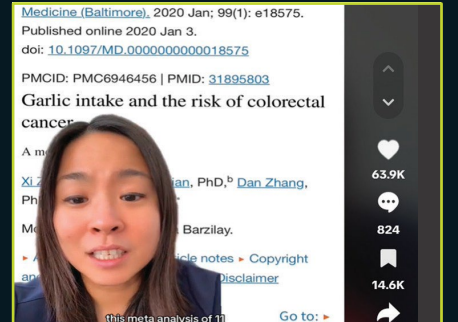
LEKTİNLER HAKKINDA DR. GUNDRY LEKTİNLER ÜZERİNE - ENFLAMASYON VE SIZDIRAN BAĞIRSAK

Dr. Mike tarafından
11,9 milyon takipçi, 2,9 milyon görüntüleme, 79 bin beğeni



COVID-19 PANDEMİSİ BEBEKLERİ VE BAĞIRSAK MİKROBİYOMU

AJ Leonardi, MBBS, PhD tarafından
4,4 bin etkileşim, 106 bin görüntüleme, 957 retweet



KOLOREKTAL KANSER VE DİYET DEĞİŞİKLİKLERİ

socalgastrodoc tarafından
67 bin etkileşim, 541 bin görüntüleme



Diyare ve mikrobiyotanın rolü

Bağırsak rahatsızlıkları, ishal olarak bilinen sık ve sulu dışkı gibi

semptomlar gösterebilir. Sindirim sisteminden gelen bu sinyal şu durumlarda ortaya çıkabilir: Enfeksiyonlar ve belirli gıdalara karşı reaksiyonlardan ilaçlara ve önceden var olan sağlık koşullarına karşı advers reaksiyonlara kadar birçok nedenden dolayı ([1]'de özetlenmiştir). Bağırsak mikrobiyotası, yani bağırsakta bulunan mikroorganizmaların bütünü, sindirim sağlığının korunması ve bağırsağın işleyişi üzerindeki etkisi açısından çok önemlidir. Son çalışmalar, mikrobiyota ile farklı etiyolojilere sahip ishaller arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. Dengeli ve çeşitli bir mikrobiyota, genel sindirim sağlığı, besin emilimi ve bağışıklık sistemi düzenlemesi için hayati önem taşımaktadır. Şu anda, mikrobiyotaya yönelik bir eğilim vardır: Prebiyotikler, probiyotikler ve postbiyotikler ya da ishali önlemek veya tedavi etmek için dışkı nakli gibi bağırsak mikrobiyal topluluğunu yeniden programlama yollarının geniş ölçekli tanımlanması. Mikrobiyota modülasyonu üzerine yapılan araştırmalar, yakın gelecekte ishalin önlenmesi ve tedavisi için uygulanabilir stratejiler sunacaktır. Aşağıdaki genel bakış, disbiyoz ile ilişkili başlıca ishal hastalıklarını ve bu gastrointestinal rahatsızlıkları iyileştirmek için mikrobiyota yönetimine ilişkin bazı hususları kapsamaktadır.

Mikrobiyota ve diyare arasındaki ilişki

İshal çeşitli mekanizmalar içerebilir (tablo 1) ve bunların çoğu mikrobiyotayı ile ilişkilidir:

- **Mikrobiyal dengenin korunması,** öbiyosiz olarak bilinen bu durum, patojenlerin yayılmasını önlediği ve yavaşlattığı için insan vücudunun sağlığı için bir gerekliliktir. Disbiyoz olarak bilinen ana mikrobiyal suşlar arasındaki dengenin bozulması, enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir ve ishale katkıda bulunabilir. Literatürler genel olarak ishalin önemli bir hastalık olduğunu göstermektedir ve disbiyoz derecesinin

ishalin etiyolojisi ve evresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [6]. Akut ishalin ardından mikrobiyotanın taksonomisi çok değişir. İshalin erken evrelerinde, Proteobacteria (çoğunlukla Enterobacteriaceae/Escherichia coli) ve Streptococcus (çoğunlukla Streptococcus salivarius ve Streptococcus gallolyticus) gibi fakültatif hızlı büyüyen anaeroblar baskındır ve zorunlu anaerobik bağırsak kommensallerinin (Blautia, Prevotella, Faecalibacterium, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, vb.) [2, 3]. Bunun sonucunda kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) azalır ve bağırsak bariyerinin bütünlüğü tehdit altına girerek muhtemelen bağırsak geçirgenliğine de yol açar. İshal sonrası iyileşme evresinde, önerilen bir modele göre, bağırsakta orta aşamada, bol miktarda

Bakteroid vardır (hastalığın başlangıcından itibaren 7th gün). Aynı zamanda, geç evrede *Prevotella* ve SCFA üreten Firmicutes baskındır [4, 5].

- **Patojenik invazyonlara karşı koruma.** Bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal topluluğu kaynaklar için rekabet eder, antimikrobiyal maddeler üretir ve enteropatojenlere karşı bir bariyer görevi görür. Bazı *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* türleri gibi *bağırsaktaki* yararlı bakterilerin, küçük çocuklarda rotavirüsün neden olduğu bulaşıcı ishal üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak bunu gösteren klinik çalışmalar bulunmamaktadır [6].

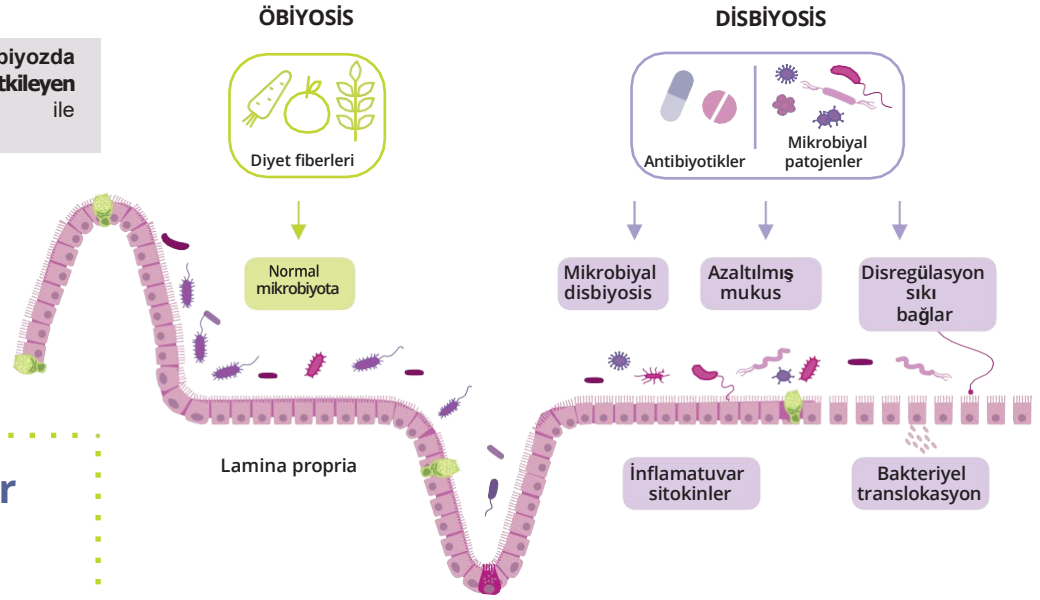
- **Bağırsaklık sisteminin düzenlenmesi.** Bağırsak mikrobiyotası, zararsız maddelere karşı toleransı ve patojenlere karşı savunmayı teşvik ederek bağışıklık tepkilerinin eğitilmesine ve düzenlenmesine yardımcı olur. Mikrobiyota dengesizlikleri nedeniyle bağışıklık tepkisinin düzensizleşmesi, inflamasyona ve ishale katkıda bulunabilir. *Clostridioides difficile* kaynaklı ishal için antibiyotik sonrası,

vankomisin gibi, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*'in göreceli bolluğunda azalma gözlenirken, Proteobacteria ve *Fusobacteria* artar ve SCFA propiyonatında azalmaya yol açarak inflamasyon için zemin oluşturur [7].

- **Bağırsak fonksiyonlarının ve metabolizmasının korunması.** Faydalı bakteriler diyet liflerini fermente ederek asetat, pro-piyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üretir. SCFA'lar sağlıklı bir bağırsak duvarının korunmasına katkıda bulunur, su emilimini destekler ve kolonositler için bir enerji kaynağı sağlar. Bakteri suşları arasındaki farklılıklar bu işlevleri etkileyerek SCFA üretiminin azalmasına bağlı olarak fonksiyonel ishale yol açabilir. Üretiminin artırılması kolonik sıvı emilimini artırır. [8].

ŞEKİL - 1

Öbiyoz durumunda ve disbiyozda bağırsak mikrobiyotasını etkileyen faktörler. Biorender.com ile oluşturulmuştur.



İshalli hastalıklar ve mikrobiyota yönetimi

Enfeksiyöz ishal

Bakteriyel, viral veya parazitik bağırsak enfeksiyonları akut ishale neden olur ve sıklıkla kontamine su yoluyla yayılır. Çoğu ishal vakası birkaç gün içinde iyileşir, ancak şiddetli ishal şiddetli dehidrasyona yol açabilir ve ölümcül olabilir [9].

Rotavirüsler çocuklarda ishale bağlı ölümlerin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir [11] ve bu viral hastalığın tedavisi genellikle dehidrasyonun ciddiyetine göre oral veya intravenöz hidrasyonu içermektedir [12]. Ayrıca, ESPGHAN komitesinin son sonuçlarına göre (2023) [13], sağlık hizmeti

sağlayıcıları, ishal süresini ve/veya hastanede kalış süresini ve/veya dışkı boşaltım hacmini azaltma potansiyellerini (kanıt kesinliği: düşük; tavsiye derecesi: zayıf) göz önünde bulundurarak, çocuklardaki akut gastroenterik ataklar için belirli probiyotik suşları önerebilir. Bununla birlikte, akut rotavirüs ishali olan Bolivyalı çocuklarda yapılan randomize, çift kör, kontrollü bir çalışma, oral rehidrasyon solüsyonu artı probiyotik karışımı kullanıldığında, basit rehidrasyon solüsyonuna kıyasla ishal süresinde azalma olduğunu göstermiştir [11].

Turist ishali

Gelişmiş ülkelere seyahat eden yetişkinlerin %60'ından fazlası, turist ishali (TD) olarak da bilinen akut ishal yaşamaktadır. Turist ishali ataklarında en sık tespit edilen patojenler *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella türleri* ve *Shigella türleri*dir. Bu nedenle, önerilen tedavi stratejileri, hafif ila şiddetli vakalar için azitromisin veya florokinolonlarla antibiyotik tedavisini içerir [14]. Bununla birlikte, antibiyotikler, TD'yi önlemede profilaktik etkinliğine ilişkin yeterli kanıt bulunmadığından ve kısmen de antibiyotik direncini artırma riski nedeniyle [15] önerilmemektedir.

TABLO 1 - DİSBIÖZİS VE DİYARE

- Disbiyoz, normal bağırsak mikro biyotasının bileşiminde, genellikle yararlı bakterilerde azalma ve zararlı mikroorganizmalarda artış ile karakterize edilen bir dengesizlik veya bozulma anlamına gelir.
- Mikrobiyotadaki dengesizlikler iltihaplanmaya, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına yol açabilir ve bunların hepsi ishale katkıda bulunabilir.
- Patojenik bakteriler (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Escherichia coli*), virüsler (rotavirüs, norovirüs) veya parazitlerin (*Cryptosporidium*, *Entamoeba*, *Giardia*) neden olduğu enfeksiyonlar bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozabilir ve **akut ishale** neden olabilir.
 - *Clostridium difficile* - Bağırsak mikrobiyotasını bozan ve ishale yol açan toksinler üreterek disbiyozu neden olur
 - *Salmonella* - Bağırsak mikrobiyotasında dengesizlik ve iltihaplanmaya neden olarak ishale ve potansiyel sistemik komplikasyonlara yol açar
 - *Escherichia coli* - Enflamasyonu tetikler ve bağırsak mikrobiyal dengesini bozarak ishal gelişimine katkıda bulunur
- Antibiyotik kullanımı, enfeksiyonların tedavisi için gerekli olsa da, normal mikrobiyotayı bozarak antibiyotikle ilişkili ishale yol açabilir.
- İshalin baskın olduğu irritabl bağırsak sendromu (IBS-D kısaltmasıyla bilinir), ozmotik dengesizliklerin neden olduğu ishal, safra asitlerinin neden olduğu **ishal** ve antibiyotik tedavisinden sonra ortaya çıkan **ishal** gibi kalıcı sindirim bozuklukları **kronik ishal** olarak bilinir.

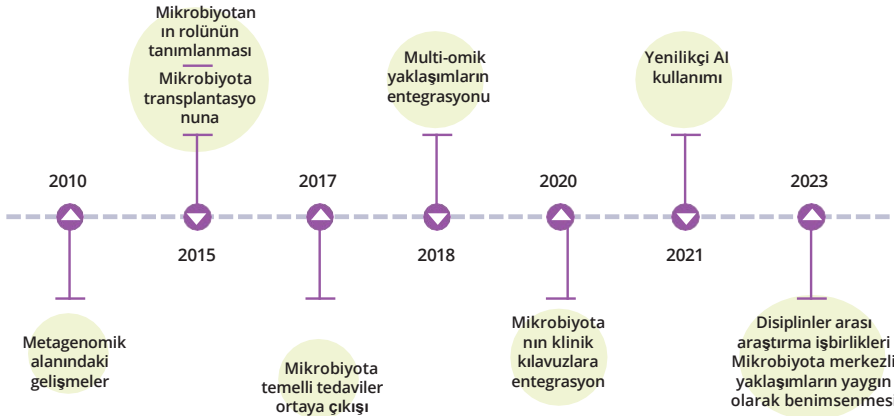
Probiyotiklerin turist ishali önlemedeki etkinliğine ilişkin çelişkili veriler bulunmaktadır [16]. Bir sistematik inceleme ve meta-analiz, TD'yi önlemede rifaksimin ve probiyotiklerin etkinliğini karşılaştırmıştır [15].

Antibiyotik ilişkili ishal

Antibiyotikler en çok reçete edilen ilaçlardan biridir ve çeşitli enfeksiyon patolojileri için etkili bir tedaviyi temsil etmektedir [17]. Antibiyotik tedavisiyle ilişkili komplikasyonlardan biri, antibiyotik tedavisi alan hastaların %5-%35'inde görülen anti-biyotik ilişkili ishaldir (AAD) [18]. AAD, en az iki ardışık gün boyunca günde üç veya daha fazla sulu veya şekilsiz dışkılama olarak tanımlanabilir ve bu durum kesinlikle antibiyotik uygulamasına bağlıdır ve başka bir nedeni yoktur [14]. En yüksek risk, öncelikle anaerobları hedef alan aminopenisilinler, sefalosporinler ve klindamisine atfedilmektedir [19].

ŞEKİL - 2

Mikrobiyotanın önemi ve gastroenterolojiye entegrasyonunun evrimi ve tanınmasındaki önemli tarihleri gösteren zaman çizelgesi. Biorender.com ile oluşturulmuştur.



AAD'de enfeksiyöz bir ajanın tespit edilememesi, antibiyotiklerin bağırsak mukozası üzerinde ishale neden olabilecek doğrudan toksik etkisi ile açıklanabilir. Yararlı özellikleri nedeniyle probiyotikler günümüzde AAD'nin hem tedavisi hem de profilaksisi için araştırılmakta ve kullanılmaktadır [16, 18].

***Clostridium difficile*- ilişkili ishal**

Clostridioides difficile (CD) enfeksiyonu, yetişkinlerde nozokomiyal antibiyotik ilişkili diyarenin en yaygın nedenidir. Risk faktörleri arasında 65 yaşın üzerinde olmak, yoğun bakımda uzun süre yatmak ve antibiyotik (özellikle florokinolonlar, klindamisin, sefalosporinler ve beta-laktamlar) veya proton pompası inhibitörleri kullanmak yer almaktadır.

Antibiyoterapi sırasında, bağırsak mikrobiyotasında antibiyotik kaynaklı değişiklikler nedeniyle SCFA üreten anaeroblar ortadan kalkabilir, bu da karbohidrat ve safra metabolizmasını bozabilir ve ozmotik bir dengesizliğe neden olabilir. Antibiyotik alımının ardından üç bağırsak bariyeri de etkilenir: bağırsak epitel hücreleri, mukus ve antimikrobiyal peptid tabakası ve farklı bağırsıklık hücreleri ve çeşitli biyomoleküllerden oluşan bağırsıklık koruyucu tabaka (Şekil 1). Bu olay müsin, sitokinler ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini engelleyerek bağırsak fonksiyonlarını düzensizleştirebilir ve başka enfeksiyonlara yol açabilir, hatta tekrarlayan enfeksiyon ataklarına neden olabilir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), antibiyotik kullanan bireylerde CD enfeksiyonunu önlemek için spesifik probiyotikleri şartlı olarak önermekte, ancak kanıt kalitesinin düşük olduğunu belirtmektedir [20].

Ortaya çıkan keşifler ve gelecekte ishal yönetimi

Metagenomik analiz ve mikrobiyal transplantasyon da dahil olmak üzere mikrobiyotaya araştırmasındaki son gelişmeler, ishal tedavisine yaklaşımımızı yeniden şekillendirmektedir (Şekil 2).

İshal için tedavi seçenekleri, sıvı akışını bozabilen bulaşıcı toksinlerden ishali oluşumunda rol oynayan nedensel mekanizmaları dikkate almalıdır ve elektrolit dengesini, diğer nedenlere bağlı olarak disbiyoz gelişen hastalara ve yüksek miktarda emilmeyen lümendeki karbohidratlar ozmotik diyareyi tetikler.

İshal tedavisinde prebiyotikler ve liflerle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (tablo 2). Görünüşe göre, prebiyotikler ishali tekrarını önlemeye ve tedavi etmeye daha yatkındır. Aynı zamanda, lifler, özellikle viskoz olanlar, sıvı tutma kapasiteleri nedeniyle akut ataklar sırasında daha fazla endikedir. Diğer tedavi seçenekleri arasında bazı vakalarda probiyotik uygulaması ve (tablo 3) bazı vakalarda fekal mikrobiyotaya transplantasyonu (FMT) kullanımı yer almaktadır.

FMT'nin keşfinin büyüleyici yolculuğunun kökleri, Ge Hong'un dışkı süspansiyonundan oluşan bir "sarı çorba" kullanılarak şiddetli ishali olan hastaları tedavi ettiği antik Çin'e dayanmaktadır. Modern zamanlarda, Dr. Ben Eiseman 1958 yılında psödomembranöz enterokolit tedavisinde sağlıklı bireylerden alınan dışkı lavmanlarını kullanmıştır. Günümüzde, tekrarlayan *Clostridioides difficile* enfeksiyonu (CDI) için bir tedavi olarak fekal mikrobiyotaya transplantasyonuna (FMT) artan bir ilgi vardır ve bu da faydasına işaret etmektedir [22]. İnflamatuar bağırsak hastalığı, diyabet, kanser, karaciğer sirozu ve Parkinson gibi beyin hastalıklarına yönelik etkinliği ile ilgili araştırmalar devam etmektedir [23]. İshalli hastalarda FMT kullanmanın faydaları, FMT yoluyla eklenen sağlıklı mikrobiyal floranın patojenleri alt etme ve sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunun bileşimini geri kazanma yeteneğine sahip olduğu fikrine dayanmaktadır (Şekil 3).



TABLO 2. İŞHALDE PREBİYOTİKLER VE LİFLER

• Genellikle, prebiyotiklerin tanımı ile liflerin tanımı arasında bir örtüşme vardır

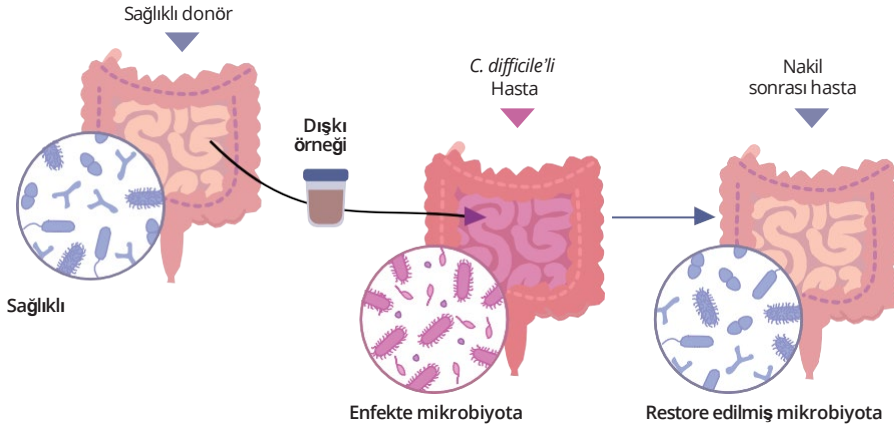
• CODEX Ali-mentarius Komisyonu 2009 yılında "Diyet lifleri, insanların ince bağırsağındaki endojen enzimler tarafından hidrolize edilmeyen 10 veya daha fazla monomerik birime sahip karbohidrat polimerleri anlamına gelir" demiştir [21]. Bazı örnekler arasında guar gum, psyllium, β-glukanlar, pektin, dirençli nişasta ve buğday dekstrini bulunmaktadır.

• Prebiyotikler, mide ve ince bağırsakta hidrolize olmayan ve absorbe edilmeyen ve bağırsaktaki faydalı bakterilerin büyümesini ve aktivitesini teşvik eden sindirilemeyen maddelerdir. Bu kategoride genellikle inülin, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve laktuloz yer alır.

• Meyve, sebze ve tam tahıllar gibi prebiyotikler açısından zengin bir diyet tüketmek sağlıklı bir bağırsağı destekleyebilir.

ŞEKİL - 3

Hastalıklı hastalarda bağırsak mikrobiyotası restorasyonu.
Biorender.com ile oluşturulmuştur.



TABLO 3 - PROBİYOTİKLER VE İŞHAL

- Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandıklarında bağırsak mikrobiyota dengesini iyileştirmek de dahil olmak üzere konakçıya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır.
- Bazı çalışmalar, belirli probiyotiklerin sağlıklı bir mikrobiyal dengenin restorasyonunu teşvik ederek enfeksiyöz ve antibiyotikle ilişkili ishali önlenmesine veya hafifletilmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Probiyotikler, bir dizi anti-patojen etki (antimikrobiyal maddelerin üretimi, patojenlerin besinlere erişiminin sınırlandırılması ve rekabetçi dışlama) ve bağırsak geçirgenliğinin azaltılması, mukozal bağışıklık tepkisinin uyarılması gibi genel etkiler yoluyla ishali hafifletebilir.
- İshal vakalarında mikrobiyotanın modülasyonu probiyotiklerin alınmasıyla mümkündür. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği - ESPGHAN gibi tıbbi topluluklar tarafından çocuklarda AİD'nin önlenmesi için probiyotik kullanımına yönelik çeşitli tavsiyeler verilmektedir [13, 24].
- ESPGHAN çalışma grubuna göre, AİD'de mikrobiyotanın modülasyonu *Lactobacillus rhamnosus* GG veya *Saccharomyces boulardii* kullanımından orta derecede fayda sağlayabilir [13, 24].

Sonuç

Araştırma, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin azalmasının artan duyarlılıkla ilişkili olduğunu ortaya koyuyor ve potansiyel teşhis ve terapötik müdahalelerin önünü açmaktadır. Dengeli ve çeşitli bir bağırsak mikrobiyotasının korunması ishali öler ve genel sindirim sağlığını destekler. Disbiyoz olarak bilinen mikrobiyotadaki dengesizlikler, bulaşıcı akut ishallerden kaynaklanabilir. kronik ishale katkıda bulunabilecek diğer faktörlere (sık antibiyotik kullanımı, sağlıksız beslenme, malabsorpsiyon) bağlı ishal veya disbiyoz. Mikrobiyal kompozisyon ve klinik semptomlar arasındaki karmaşık etkileşimin anlaşılması, ishali kişiselleştirilmiş hasta yönetimi için çok önemlidir. Benzersiz mikrobiyota profillerine dayalı özel yaklaşımlar daha etkili stratejiler veya müdahaleler sağlayabilir. Probiyotiklerin ve prebiyotikler açısından zengin bir diyetin uygulanması, mikrobiyota nakli, multi-omik yaklaşımların entegrasyonu, makine öğreniminin yenilikçi kullanımı ve disiplin-ler arası araştırma işbirliklerinin artan eğilimi, mikrobiyal dengenin yeniden sağlanmasına ve gastrointestinal refahın desteklenmesine yardımcı olabilir. Umuyoruz ki Gelecekte, Peter J. Turnbaugh tarafından önerildiği gibi mikrobiyom temelli tedaviler tasarlanabilir ve yeni tedavi ilkelerinin temeli atılabilir [25].



Sources

1. Iancu MA, Profir M, Roşu OA, et al. Bağırsak Mikrobiyomunun Yeniden İncelenmesi ve İshal ve Kabızlıktaki Rolü. *Mikroorganizmalar* 2023; 11: 2177.
2. David L, Weil A, Ryan ET, vd. İnsanlarda akut salgısal ishali ardından bağırsak mikrobiyal arıdklığı. *mBio* 2015; 6: 1-14.
3. Sohail MU, Al Khatib HA, Al Thani AA, et al. Akut gastroenterit geçiren rotavirüs enfekte çocukların mikrobiyom profili. *Gut Pathog* 2021; 13: 21.
4. Becker-Dreps S, Allali I, Monteagudo A, et al. Genç Nikaragualı Çocuklarda İshal Epizodları ve İyileşme Sırasında Bağırsak Mikrobiyom Kompozisyonu. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93: 1187-93.
5. Cannon JL, Seabolt MH, Xu R ve ark. Nikaragua, Leon'da Boylamsal Bir Doğum Kohortuna Kayıtlı Bebeklerde Norovirüs Enfeksiyonu ve İyileşme ile Ortaya Çıkan Bağırsak Mikrobiyomu Değişiklikleri. *Viruses* 2022; 14: 1395.
6. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Knipping K, vd. Klinik Öncesi Bir Modelde Rotavirüsün Neden Olduğu İshali Önlenmesi için Bifidobakteri ve Laktobasillerin Suşa Özgü Probiyotik Özellikleri. *Nutrients* 2020; 12: 498.
7. Kim AH, Lee Y, Kim E, et al. Sağlıklı erkeklerin bağırsak bakteriyel mikrobiyotasında ve metabolomunda oral vancomisin kaynaklı değişikliklerin değerlendirilmesi. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 629438.
8. Binder HJ. İshalde kolonik kısa zincirli yağ asidi taşınmasının rolü. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 297-313.
9. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Akut enfeksiyöz diyare tedavisinde probiyotikler. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD003048.
10. Desselberger U. Viral gastroenterit. *Tip* 2017; 45: 690-4.
11. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Küresel, bölgesel ve ulusal morbidite, mortalite ve 195 ülkedeki ishal etiyolojilerinin tahminleri: 2016 Küresel Hastalık Yüklü Çalışması için sistematik bir analiz. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1211-8.
12. Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA, 34 - Viral Gastroenterit. Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP, (eds) Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (onuncu baskı). Elsevier, 2020, s. 289-307.
13. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Pediatrik Gastrointestinal Bozuklukların Yönetimi için Probiyotikler: ESPGHAN Bağırsak Mikrobiyotası ve Modifikasyonları Özel İlgi Grubu Pozisyon Belgesi. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 232-47.
14. Kopacz K, Phadtare S. Antibiyotik ilişkili ishali önlenmesi için probiyotikler. *Healthcare* 2022; 10: 1450.
15. Fan H, Gao L, Yin Z, et al. Seyahat ishali için önlenmesi için probiyotikler ve rifaksimin: Sistematik bir inceleme ve ağ meta-analizi. *Tip* 2022; 101: e30921.
16. Girardin M, Seidman EG. Gastrointestinal hastalıklarda probiyotik kullanımı için endikasyonlar. *Dig Dis* 2011; 29: 574-87.
17. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Antibiyotik ilişkili diyairenin önlenmesi için probiyotikler: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *BMJ Open* 2021; 11: e043054.
18. McFarland LV. Antibiyotik ilişkili ishal: epidemiyoloji, trendler ve tedavi. *Future Microbiol* 2008; 3: 563-78.
19. Barbut F, Meynard JL. Antibiyotik ilişkili ishali yönetimi. *BMJ* 2002; 324: 1345-6.
20. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Gastrointestinal Bozuklukların Yönetiminde Probiyotiklerin Rolüne İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzları. *Gastroenteroloji* 2020; 159: 697-705.
21. Codex AC. Beslenme ve özel diyet kullanımları için gıdalar hakkında kodeks komitesinin 31. oturumunun raporu. Roma, İtalya: FAO/WHO 2009.
22. Peery AF, Kelly CR, Kao D, ve diğerleri; AGA Klinik Kılavuzlar Komitesi. Belirli Gastrointestinal Hastalıklar için Fekal Mikrobiyota Temelli Tedavilere İlişkin AGA Klinik Uygulama Kılavuzu. *Gastroenteroloji* 2024; 166: 409-34.
23. Tariq R, Disbrow MB, Dibaise JK, et al. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tekrarlayan C. Difficile Enfeksiyonu için Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun Etkinliği. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1415-20.
24. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Avrupa'da çocuklarda akut gastroenterit yönetimi için kanıt dayalı kılavuzlar: güncelleme 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-52.
25. Rock RR, Turnbaugh PJ. Uzun yaşamamıza ve gelişmemize yardımcı olmak için mikrobiyomu şekillendirmek. *PLoS Biol* 2023; 21: e3002087.



Yazan: Pr. Harry Sokol

Gastroenteroloji ve Beslenme Bölümü, Saint-Antoine Hastanesi, Paris, Fransa

Fekal mikrobiyota transplantasyonu anti-PD-1 immünoterapi ile birlikte ileri melanomda: Faz I çalışması

Routy ve diğerlerinin makalesine ilişkin yorumlar, Nature Medicine 2023 [1]

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), refrakter melanomlu hastalarda immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı direncin üstesinden gelmek için potansiyel bir stratejiyi temsil etmektedir; ancak FMT'nin birinci basamak tedavi ortamlarındaki rolü değerlendirilmemiştir. Yazarlar, sağlıklı donör FMT'yi PD-1 inhibitörleri nivolumab veya pembrolizumab ile birleştiren çok merkezli bir Faz I çalışması yürütmüştür. Daha önce tedavi edilmemiş 20 ileri melanom hastası. Güvenlik birincil sonlanım noktasıydı. FMT sırasında hiçbir 3. derece olay bildirilmemiştir. Beş hastada (%25) kombinasyon tedavisinden kaynaklanan 3. derece immün ilişkili advers olaylar görülmüştür. Temel ikincil sonlanım noktaları objektif yanıt oranı, bağırsak mikrobiyom bileşimindeki değişiklikler ve sistemik immün ve metabolomik analizler olmuştur. Objektif yanıt oranı, dördü (%20) tam yanıt olmak üzere %65 (20'de 13) olmuştur. Boylamsal mikrobiyom profili, tüm hastaların kendi donörlerinden gelen suşları aşıladığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, donör ve hasta mikrobiyomları arasındaki kazanılmış benzerlik yalnızca yanıt alanlarda zaman içinde artmıştır. Yanıt verenlerde FMT sonrası immünojenik bakterilerde bir zenginleşme yaşadı ve zararlı bakteriler azaldı. Sonuçlar, sağlıklı donörlerden alınan FMT'nin birinci basamakta güvenli olduğunu göstermiştir ve immün kontrol noktası inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

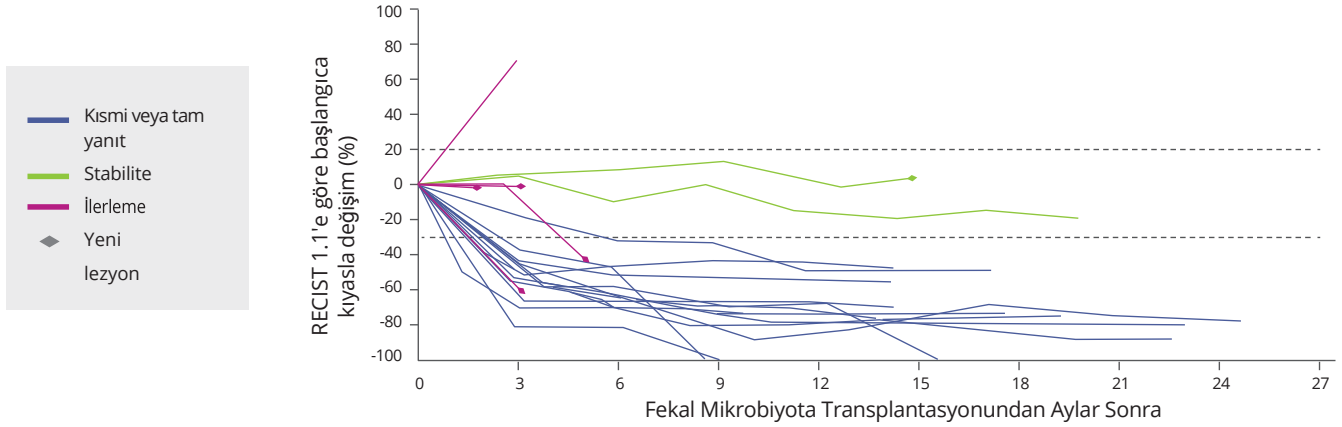
Bu konu hakkında halihazırda ne biliyoruz?

--- Anti-PD-1 monoterapisi alan ileri evre melanom hastalarının neredeyse yarısında primer direnç gelişmesi, immün kontrol noktası inhibitörlerine (ICI'ler) yanıtı iyileştirmek için yeni terapötik stratejiler geliştirme ihtiyacını vurgulamaktadır. Anti-PD-1 ve anti-CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) kombinasyonu yanıt oranını artırır; bu tedavi yüksek sayıda bağırsakla ilişkili advers olay (IR-AE) ile sınırlıdır. Bağırsak mikrobiyomu, lokal ve sistemik bağışıklık yanıtlarının önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. ICI'lerle tedavi edilen kanser hastalarında yapılan deneysel çalışmalar, spesifik bağırsak bakterilerinin hem bağışıklık sistemi yanıtı hem de advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir [1]. Daha spesifik olarak, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* ve *Eubacterium* gibi belirli kommensal cinslerin varlığı melanom hastalarında olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [2]. Bağırsak mikrobiyomunun terapötik potansiyeli ilk olarak, ICI direnci ile ilişkili yanıt vermeyen (NR) hastalardan alınan dışkı kullanılarak ICI'leri FMT ile birleştiren fare modellerinde gösterilmiştir [1]. İki çalışma, ICI tedavisine uzun süreli yanıt veren hastalarda FMT'nin, ICI'ye dirençli melanomlu hastaların en fazla %30'unda anti-PD-1 direncini önlediğini göstermiştir [3, 4]. Bu çalışmalarda,

ŞEKİL

1 Radyolojik yanıt RECIST v.1.1 kriterlerine göre belirlenmiştir.

Şekil, başlangıçtan itibaren hedef lezyonların boyutundaki değişim açısından yanıtı göstermektedir.



FMT sonrasında hastaların mikrobiyotasındaki değişmiş ve yanıt veren (R) hastalarda *Ruminococcaceae* ve *Bifidobacteriaceae*'de artış, ayrıca CD8+ T hücresi infiltrasyonu ve interferon- γ sinyalizasyonunda artış ile tümör mikroçevresinde yeniden programlama gözlenmiştir. Bu klinik bulgular, melanomda ICI direncinin üstesinden gelmek için mikrobiyom temelli müdahalelerin potansiyelini doğrulamaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen temel bilgiler?

--- Bu makalede yazarlar, ilerlemiş melanomlu tedavi naif hastalarda sağlıklı donörlerden elde edilen FMT'yi PD-1 inhibitörleri nivolumab veya pembrolizumab ile birleştiren bir Faz I çalışmasının (NCT03772899) klinik ve translaşyonel bulgularını bildirmişlerdir (Şekil 1). Gözlemlenen toksisite (%25'i derece 3 toksisite ve sıfır derece 4 veya 5 toksisite olmak üzere %85 IR-AE) anti-PD-1 için Faz III çalışmalarında bildirilene benzerdi. Gözlenen klinik etkinlik (objektif yanıt %65), Faz III çalışmalarında (objektif yanıt %42-45) ve gerçek dünya verilerinde (objektif yanıt %17,2-51,6) nivolumab ve pembrolizumab monoterapisinden daha yüksektir. Bununla birlikte, kontrol kolunun olmaması ve çalışmanın küçük boyutu sonuçların yorumlanmasını engellemiştir. Önceki çalışmalardan [3, 4] farklı olarak, birinci basamak tedavi alan hastalar dahil edilmiş, oral kapsül ile tek bir FMT gerçekleştirilmiş, donörler sağlıklı bireyler (ve ICI yanıt vermeyenler) olmuş ve son olarak hazırlık için sadece PEG (anti-biyotik kullanılmadan) kullanılmıştır. Donörlerin ve alıcıların mikrobiyotasını inceleyen yazarlar, donörlerin mikrobiyotasının yanıt verenler

Ruminococcus SGB15234 ve SGB15229, *Alistipes communis*, *Eubacterium ramuleus* ve *Faecalibacterium* SGB15346 bakımından zenginleşirken *Enterocloster aldensis* ve *Enterocloster clostridioformis*'in bolluğu azalmıştır. Önceki çalışmalarda da *Faecalibacterium*'daki artış ICI'ya verilen yanıtla ilişkilendirilmiştir [3, 4].

Yazarlar daha sonra insan mikrobiyotası ile kolonize edilmiş fareler üzerinde deneyler yapmış ve bu bağlamda sağlıklı bireylerden alınan dışkı transplantasyonunun benzer bir etkinliğe sahip olduğunu gözlemlemişlerdir; bu etki tümör mikroortamında CD8+ T bellek lenfositlerinin infiltrasyonundaki artışla ilişkilidir.

Uygulamadaki sonuçları nelerdir?

--- Kısıtlamalarına rağmen, bu çalışma FMT yoluyla mikrobiyota modülasyonunun metastatik melanom için birinci basamakta uygulandığında ICI etkinliğini artırabileceğini göstermiştir. FMT'nin geniş ölçekli kullanımı mevcut uygulamada zor görünse de, mikrobiyotanın özellikle yeni nesil probiyotiklerle modüle edilmesi, ICI ile birlikte standart bir tedavi haline gelebilir.

Önemli noktalar

- Bağırsak mikrobiyotası ICI yanıtında rol oynar
- Metastatik melanom için birinci basamakta ICI ile tedavi edilen hastalarda sağlıklı donörlerden FMT uygulanabilir ve güvenlidir
- Bir kontrol kolunun olmaması ve çalışmanın küçük boyutuyla ilişkili sınırlamalara rağmen, ICI ile birlikte FMT alan hastalarda gözlenen klinik etkinlik, Faz III çalışmalarında ve gerçek dünya verilerinde ICI monoterapisinden daha yüksektir.

[SONUÇ]

Bu çalışma, metastatik melanom için birinci basamakta ICI ile tedavi edilen hastalarda sağlıklı donörlerden FMT'nin uygulanabilir ve güvenli olduğunu göstermiştir. Mikrobiyotanın FMT veya diğer yöntemlerle modüle edilmesi yönteminin ICI etkinliğini artırabileceği, ancak verilerin doğrulanması için daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Sources

1. Routy B, Lenahan JG, Miller WH Jr, et al. Fecal mikrobiyota transplantasyonu artı ileri melanomda anti-PD-1 immünoterapi: bir faz I denemesi. *Nat Med* 2023; 29: 2121-32.
2. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, ve ark. Bağırsak mikrobiyomu melanom hastalarında anti-PD-1 immünoterapisine yanıtı modüle eder. *Bilim* 2018; 359: 97-103.
3. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fekal mikrobiyota nakli, immünoterapiye dirençli melanom hastalarında yanıtı destekler. *Science* 2021; 371: 602-9.
4. Davar D, Dzutsev AV, McCulloch JA, et al. Fekal mikrobiyota nakli, melanom hastalarında anti-PD-1 tedavisine karşı direncin üstesinden gelir. *Bilim*



Yazan: Pr. Emmanuel Mas

Gastroenteroloji ve Beslenme Bölümü, Çocuk Hastanesi, Toulouse, Fransa



Fotoğraf:

Anoreksiya nervozalı ergen hastalarda bağırsak mikrobiyomunun boylamsal analizi: klinik sonuçlarla ilişkili mikrobiyomla ilgili faktörler

Andreani ve diğerlerinin orijinal makalesine ilişkin yorumlar [1]

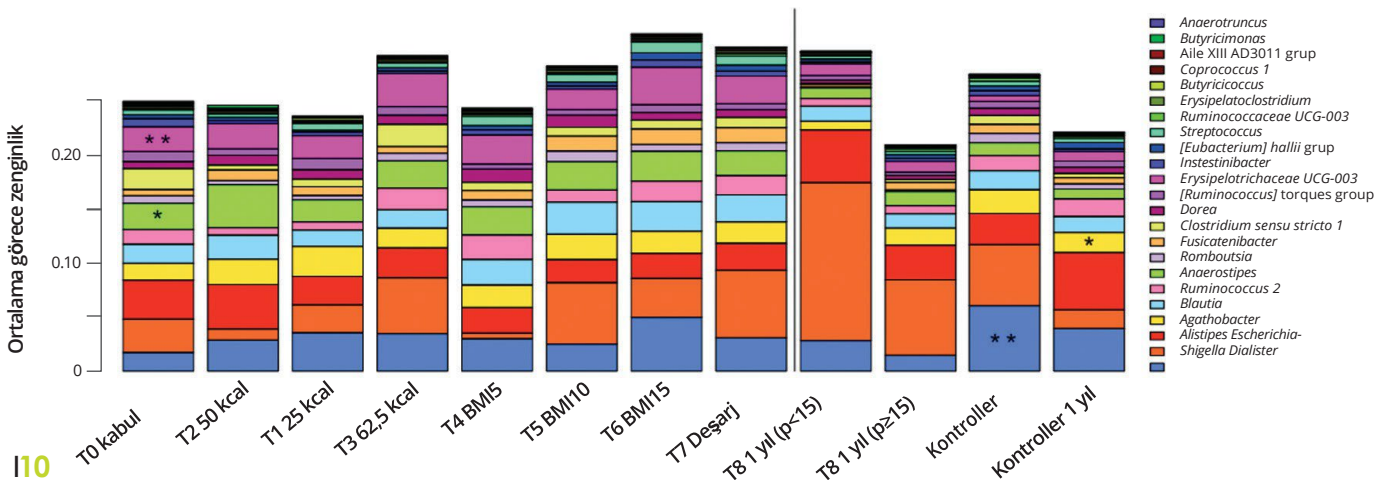
Bağırsak mikrobiyomunun oynadığı rol giderek daha fazla kabul görüyor anoreksiya nervozada (AN). Çalışmalar, AN hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla disbiyoz gösterdiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmalar belirsizdir ve etkileyen faktörler ve mikrobiyom değişikliklerinin boylamsal etkisi hakkındaki veriler nadirdir. Bu makalede yazarlar, anoreksiya tanısıyla hastanede yatan 57 ergenin dokuz farklı zaman noktasındaki (bir yıllık takip muayenesi dahil) boylamsal verilerini sunmuş ve bunları 34 sağlıklı kontrolün altı farklı zaman noktasıyla karşılaştırmıştır. Çalışma, prognostik olarak ilgili taksonların karakterize edilmesinin, hastaların kabul sırasında tabakalandırılmasına yardımcı olabileceği ve potansiyel olarak anoreksiya nervozaya tedavisini iyileştirmek için gelecekteki takviye çalışmaları için aday taksonları belirleyebileceği sonucuna varmıştır.

Bu konu hakkında halihazırda ne biliyoruz?

--- Anoreksiya nervozada (AN) ergenlik çağında görülen ve yüksek ölüm oranına sahip çok yaygın bir psikiyatrik durumdur. AN dismorfi, kalori alımında azalma ve yetersiz beslenme ile karakterize edilir. AN'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, bağırsak mikrobiyomunun (GM) önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. GM aslında bağırsak-beyin ekseninde, yetersiz beslenmede ve ayrıca aşırı kiloda rol oynar ve diyetle değişir.

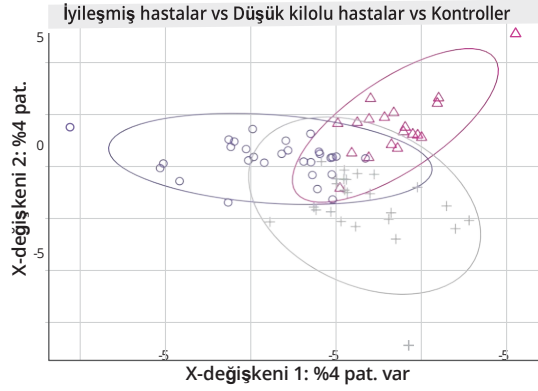
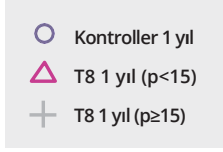
Çalışmanın amacı, AN hastalarında zaman içinde GM değişikliklerini analiz etmektir. Bu çalışma, AN'de GM ile ilişkili klinik parametrelerin değerlendirildiği, hastanede yatan hastalar üzerinde taburcu olana kadar yürütülen bir yıllık bir çalışmadır.

ŞEKİL 1 Çalışma sırasında AN hastalarının ve kontrollerin mikrobiyomu.



ŞEKİL 2

**Mikrobiyom farklılıkları
2 AN grubu ve kontrol grubu
arasında 1 yıllık takipte.**



Bu çalışmadan elde edilen temel bilgiler?

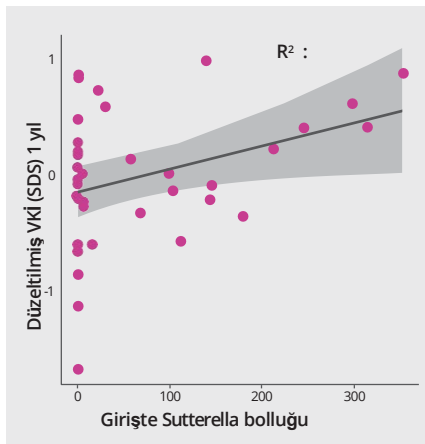
--- Bu çalışma, AN hastalarında bağırsak mikrobiyomu (GM) değişiklikleri üzerine bu kadar uzun bir zaman diliminde (bir yıl) yürütülen ilk boylamsal çalışmadır. Çalışmaya yaşları 12-20 arasında değişen 56 hasta ve 34 kontrol grubu dahil edilmiştir. Dışkılar hastaneye yatışta ve taburcu olurken (T0-T7), ardından da hastaneye yatıştan bir yıl sonra (T8) toplanmıştır. Sekiz hasta çalışma sırasında yeniden kabul edilmiştir; hastalar kilolarını geri almış olanlar (BMI≥15th p [percentil]) ve hala düşük kilolu olanlar (BMI<15th p) olarak ayrılmıştır.

GM bileşimi, akut malnütrisyon evresinde başvuru sırasında önemli ölçüde farklılık göstermiş, alfa çeşitliliği açısından bir fark görülmemiştir (Şekil 1). AN hastalarında kontrollere kıyasla gözlenen GM farklılıkları, anlamlı olmasa bile, çalışma boyunca devam etmiştir. Bir yıl içinde VKİ<15th p olan adolesanlarda, alfa çeşitliliği (Chao1 indeksi) hastaneye yatış sırasında, taburcu olurken ve 1 yıllık takipte anlamlı derecede azalmıştır. Benzer bir eğilim, kontrollere kıyasla VKİ≥15 olan AN hastalarında da gözlenmiştir. Başvuru sırasında, PERMANOVA analizi *Legionella*, *Dialister*, *Ruminococcaceae* UCG-003 ve *Limnobacter* cinslerinde kontrollere kıyasla anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Hastane içi tedavi sırasında, AN hastaları ve kontrollere arasındaki farklar azalmış ve sadece amplikon dizileri varyantlarında (ASV'ler) kalmıştır. Bir yıl sonra, BMI<15th p olan AN hastaları ile kontrollere arasında filum, sınıf ve takımlar açısından hala önemli farklılıklar gözlenirken (p = 0,001 ila <0,001), BMI≥15th p olan AN hastaları ile kontrollere arasında da Anoreksiya nervozalı ergen hastalarda bağırsak mikrobiyomunun uzunlam küçük farklılıklar gözlenmiştir (ASV'ler açısından p = 0,063) (Şekil 2).

Hastaneye yatış ile 1 yıllık takip arasında, VKİ<15th p olan AN hastalarında *Anaerostipes*, *Clostridium sensu stricto* 1 ve *Romboustia* (p = 0,02) cinslerinde belirgin bir bolluk görülürken, şaşırtıcı bir şekilde, VKİ≥15th p olan AN hastalarının GM'si takip sırasında da benzer olmuştur. Aynı durum hastaneden taburcu olma ve 1 yıllık takip arasındaki GM değişiklikleri için de geçerlidir: BMI<15th p olan AN hastalarında *Escherichia-Shigella* cinsi dört kat (p = 0,04) ve *Alistipes* cinsi iki kat (p = 0,03) daha fazladır.

Başvuru sırasında GM analizi, hastalık süresi (filum-aile düzeyi, p = 0,011 ila 0,022) ve kilo kaybı miktarı (sınıf-genera düzeyi, p = 0,030 ila 0,047) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Laksatif kullanımı için düzeltme yapılan boylamsal bir PERMANOVA analizi, GM ile alınan kalori miktarı (p = 0.003, R² = 0.009), BMI-SDS (p = 0.006, R² = 0.008) ve leptin konsantrasyonu-başlangıçta,

ŞEKİL 3 Başvuru sırasında Sutterella bolluğuna göre 1 yıldaki BMI-SDS tahmini.



taburcu, ve 1-yıl takibi (p = 0.02, R² = 0.02). *Ruminiclostridium* 5 (p=0.006) ve *Intestinibacter* (p=0.03) generaları hastaneye tekrar yatış riski ile ilişkilendirilmiştir. Laksatif kullanımı, hastalık süresi, kilo kaybı ve başvuru sırasında BMI-SDS için düzeltme yapılan doğrusal model analizi, başvuru sırasında dört cinsin 1 yıllık takipte BMI-SDS ile ilişkili olduğunu belirlemiştir: *Sutterella*, *Parasutterella*, *Lachnospiraceae* FCS020 grubu ve *Clostridium stricto sensu* (p = 0,008 ila 0,04) (Şekil 3).

Uygulamadaki sonuçları nelerdir?

--- Akut faz AN hastalarında disbiyoz görülür ve tedavi ile kısmen düzelir. Başvuru sırasında GM bileşimi, ilk yıldaki nüks riskini ve bir yıl sonra BMI'deki iyileşmeyi tahmin etmeye yardımcı olabilir. Dolayısıyla, başvuru sırasında bir GM analizi *Parasutterella*, *Lachnospiraceae* FCS020 grubu, *Clostridium stricto sensu* ve kültürlenmemiş *Alistipes* cins ve taksonlarını daha kötü bir prognoz göstergesi olarak tanımlanabilir. Daha yüksek *Sutterella* bolluğu olumlu bir sonucun göstergesi olduğundan, hedef probiyotik olarak kullanılabilir.

Önemli noktalar

- AN'li ergenlerde GM analizi faydalı olabilir
- Bazı mikroplar olumsuz sonuç faktörlerinin habercisi olabilirken, *Sutterella* pozitif olabilir ve hedef bir probiyotik olarak kullanılabilir

[SONUÇ]

Bu çalışma, GM bileşiminin AN'nin süresi ve başvuru sırasında kilo kaybıyla ilişkili olduğunu, aynı zamanda tedavi sırasında GM değişikliklerinin alınan kalori, kilo alımı ve leptinden etkilendiğini göstermiştir.

✓ Source

1. Andreani NA, Sharma A, Dahmen B, et al. asına ana- lizi: klinik sonuçları ilişkili mikrobiyomla ilgili faktörler. *Gut Microbes* 2024; 16: 2304158.



Covid-19 sonrası hastaların bağırsak mikrobiyotası farelerde akciğer iltihabına ve beyin işlev bozukluğuna neden olur [1]



- Viviani Mendes de Almeida¹,
- Angélica Thomaz Vieira¹,
- Daiane Fátima Engel^{2,3}

1 - Mikrobiyota ve İmmünomodülasyon Laboratuvarı - Biyokimya ve İmmünoloji Bölümü, Biyolojik Bilimler Enstitüsü, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Brezilya

2 - Klinik Analiz Bölümü, Eczacılık Fakültesi, Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, Ouro Preto, Brezilya

3 - Sosyal ve Duygusal Sinirbilim Merkezi, Linköping Üniversitesi, Linköping İsveç

> Bu konu hakkında halihazırda ne biliyoruz?

Covid-19 küresel ölçekte tahribata yol açmış ve Mart 2023 itibarıyla milyonlarca doğrulanmış vaka ve ölümle sonuçlanmıştır. Covid-19'un uzun vadeli komplikasyonları yaygındır ve hafif veya asemptomatik vakaları olan bireyleri bile etkilemektedir. Sars-CoV-2 enfeksiyonu tarafından tetiklenen fizyolojik tepkiler arasında, çeşitli çalışmalar enfeksiyon sırasında ve sonrasında gastrointestinal semptomlar ile Covid-19'daki bozulmuş bağırsak mikrobiyotası ilişkilendirmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, artan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının Covid-19 şiddetini ve Covid sonrası etkileri etkilemedeki rolünü desteklemektedir [2].

Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bir dengesizlik olan disbiyoz, çeşitli hastalıkların gelişiminde kritik bir faktördür. Şiddetli Covid-19 vakaları, ilk enfeksiyondan sonra bir yıla kadar devam edebilen bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir [3, 4].

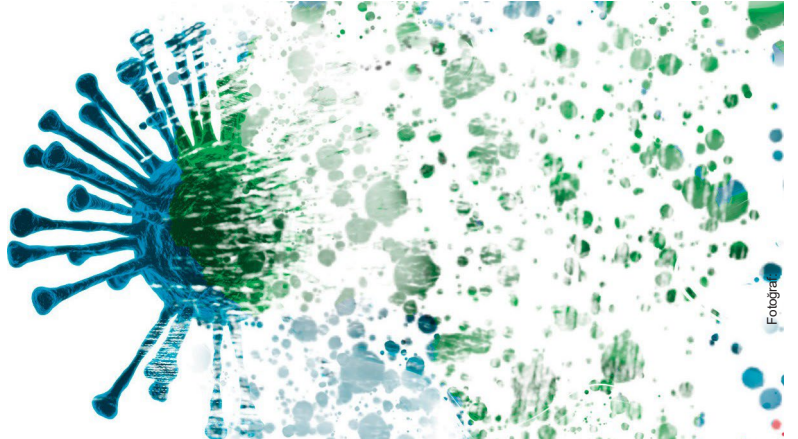
Şu anda, Covid-19'un bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebileceği biliniyordu, ancak Covid sonrası mikrobiyotanın konağın fizyolojisi üzerindeki nedensel etkilerinin farkında değildik.

> Bu çalışmadan elde edilen temel bilgiler nelerdir?

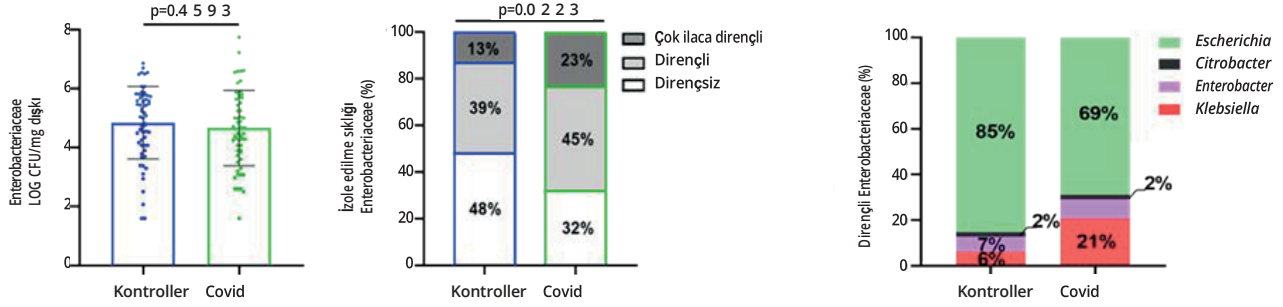
Covid-19 öyküsü olan 72 birey (Covid sonrası grup) ve 59 sağlıklı kontrolün mikrobiyota analizi, gruplar arasında bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde (α ve β çeşitliliği) anlamlı bir fark olmadığını gösterirken, Covid sonrası bireyler ilaca dirençli fenotiplere sahip *Enterobacteriaceae* suşlarının daha yüksek bir prevalansını sergilemiştir. Covid sonrası bireylerin daha yüksek oranı, muhtemelen nedeni Covid-19 tedavisi için kullanılan antibiyotik olarak bildirilmiştir. Daha da önemlisi, antimikrobiyal direnç (AMR) ile ilişkili *Klebsiella* suşları Covid sonrası bağırsak mikrobiyotasında belirgin şekilde artmıştır (Şekil 1).



Viviani Mendes de Almeida Dr. Daiane Fátima Engel'in laboratuvarında doktora sonrası araştırmacı olarak çalışmaktadır. Viviani Mendes, *Microbiota Mag'*in özel makale çağrısından seçildi. Kendisi bize Covid sonrası etkilerde mikrobiyotanın etkisi hakkındaki son yayınından bir özet sunuyor. Çalışması yakın zamanda *Gut Microbes* dergisinde yayımlandı [1].



ŞEKİL



Covid sonrası mikrobiyotanın konağa doğrudan etkisini anlamak için, Covid sonrası ve kontrol donörlerinden alınan örnekler kullanılarak mikropsuz farelerde fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) gerçekleştirilmiştir. Covid sonrası farelerde akciğer inflamasyonu görülmüştür (Şekil 2A).

Ayrıca, çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pnömonisi* ile enfeksiyona karşı daha hassastılar ve daha şiddetli bir akciğer patolojisi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu sergilediler, ancak bakterileri temizlemede daha az etkilidiler. Covid sonrası farelerin kanında artan *Enterobacteriaceae* seviyeleri sistemik translokasyonu düşündürmüştür. Buna ek olarak, Covid sonrası *Klebsiella pneumoniae* ile enfekte farelerde serum asetat seviyelerinde azalma gözlenmiştir (Şekil 2A).

Post-Covid fareler bilişsel davranış testlerinde hafıza bozukluğunun yanı sıra TNF ekspresyonunda artış ve hipokampüste nöroprotektif faktörlerde azalma sergilemiştir (Şekil 2B). Koronavirüs ile enfekte farelere bir tür probiyotik uygulanması hafıza bozukluğunu önlemiş, kilo kaybını ve akciğer dokusu enflamasyonunu azaltmıştır.

> Uygulamadaki sonuçları nelerdir?

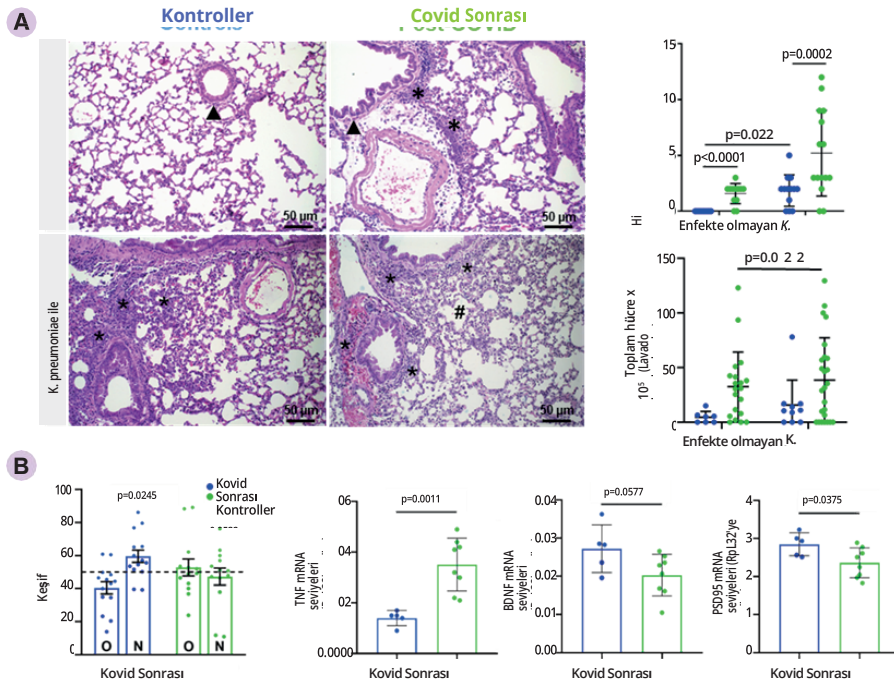
Bu çalışma, Covid-19 ile küresel antimikrobiyal direnç yükü arasındaki ilişki konusunda uyarıda bulunmaktadır. Ayrıca, Covid sonrası mikrobiyotanın akciğer ve sinir sistemi değişiklikleri üzerindeki nedensel etkisini ilk kez vurgulamaktadır.

Önemli noktalar

- Antibiyotik direnci fenotipine sahip *Enterobacteriaceae* suşları Covid sonrası bireylerin bağırsak mikrobiyotasında yüksek oranda bulunmaktadır.
- Covid sonrası örneklerin nakledildiği farelerde akciğer iltihabı ve çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonu ile başa çıkmada zorluk çekildi.
- Covid sonrası örneklerin nakledildiği farelerde de viral temizlenmeden sonra bile bilişsel performans bozukluğu görüldü.

ŞEKİL

2



[SONUÇ]

Çalışma, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben bireylerden alınan bağırsak mikrobiyotasının, viral temizlenmeden sonra bile, farelerde akciğer iltihabına, bilişsel bozukluğa ve ikincil enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabileceğine dair ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Probiyotikler gibi mikrobiyom temelli müdahalelerin Covid sonrası sekelleri azaltma potansiyelini vurgulamaktadır.

Source

1. Mendes de Almeida V, Engel DF, Ricci MF, et al. Covid-19 hastalarının bağırsak mikro biyotası, farelerde Covid sonrası semptomlara benzeyen değişikliklere neden olur. *Gut Microbes* 2023; 15: 2249146.
2. Zuo T, Liu Q, Zhang F ve diğerleri. SARS-CoV-2 fekal viral virüsünün tasvir edilmesi Covid-19 hastalarında bağırsak mikrobiyota bileşimi ile ilişkili aktivite. *Gut* 2021; 70: 276-84.
3. Chen Y, Gu S, Chen Y, ve ark. Covid-19 hastalarında bağırsak mikrobiyota zenginliğinin altı aylık takibi. *Gut* 2022; 71: 222-5.
4. Liu Q, Mak JWY, et al. Post-akut Covid-19 sendromu olan prospektif bir hasta kohortunda bağırsak mikrobiyota dinamikleri. *Gut* 2022; 71: 544-52.



Yazan: A/Pr. Dao Viet Hang, MD,
PhD



APDW özeti

ARALIK 2023

Aralık 2023'te Bangkok'ta düzenlenen Asya Pasifik Sindirim Haftasına 60'tan fazla ülkeyi temsilen 3.000'den fazla hekim katıldı.

Etkinlik, hepatoloji, endoskopi dahil olmak üzere çeşitli alanları kapsayan birçok güncel konferansla zengin ve çeşitli bir program sağladı, gastrointestinal (GI) hastalıklar ve motilite/cerrahi. Yeni yayınlanan kılavuzlarla ilgili derslerin yanı sıra, birçok yeni konu çeşitli formatlarla programa entegre edilmiştir - vaka bazı tartışma ile interaktif oturumlar, farklı yönler ve yaklaşımlar üzerine tartışma oturumları, ve dünya çapında tanınmış panelistlerden açılış konuşmaları.



Gastrointestinal motilite ve fonksiyonel bozukluklar

Bu yılki etkinliğin en önemli noktalarından biri, fonksiyonel hastalıklara odaklanan GI motilitesine adanmış çok sayıda oturumdur. Açılış töreninde, Yerel Organizasyon Komitesi Başkanı Prof Somchai Leelakusolvong tarafından refrakter gastroözofageal reflü hastalığına (GÖRH) ilişkin bir güncelleme başkanlık konuşması olarak sunuldu. Prof Somchai, endoskopik bulgu kriterlerini Asya ülkelerinde daha pratik olan Los Angeles reflü özofajit derece B'yi içerecek şekilde genişleten Lyon konsensüs versiyon 2.0'ın önemini vurguladı. Etkinlikte ayrıca, çeşitli mekanizmalara dayalı refrakter GÖRH tedavisinin optimize edilmesine ilişkin birçok güncel veri de tanıtıldı. Alt özofagus sfinkter (LES) basıncını hedefleyen ilaçların kullanımı, özofagus kontraksiyonları, endoskopik müdahaleler ve elektrik stimülasyonu da dahil olmak üzere tedavi stratejilerindeki gelişmeler de vurgulandı. Geçici alt özofageal sfinkter gevşemeleri GÖRH'nin temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmiştir. Bu durum, istirahat LES basıncını artırarak baklofen ile iyileştirilebilir. Böylece reflü atakları azalır. Küçük bir hasta grubunda elde edilen ön veriler, elektrik stimülasyonunun LES basıncını

iyileştirebileceğini göstermiştir; ancak bu müdahalenin gelecekte pratik olarak uygulanması hala tartışılmaktadır.

Etkinlikte ayrıca, hedef popülasyon erozif özofajit hastaları olmak üzere, farklı çalışmalarda proton pompası inhibitörleri (PPI) ve potasyum rekabetçi asit blokerleri (PKAB) arasındaki karşılaştırmaya büyük önem verilmiştir. Mevcut kanıtlar, kabul edilebilir yan etkilerle birlikte şiddetli erozif özofajit tedavisinde PPI'a kıyasla PKAB'in daha yüksek bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

En ilgi çekici oturumlardan biri, 8 Aralık'ta Prof Somchai Leelakusolvong ve Prof Kwang-Jae Lee başkanlığında düzenlenen "GÖRH hakkında her şey" oturumuydu. Bu oturumda öncelikli olarak modern Lyon konsensüsünün güncellemeleri, asit dışı reflü yönetimi ve fonksiyonel mide ekşimesi tedavisinin optimize edilmesi konularına odaklanıldı.

Tayvan'dan Dr. Ping-Huei Tseng, Los Angeles derece B özofajit için endoskopik bulgulardaki genişletilmiş kriterlere açıklık getirerek Lyon konsensüsü 2.0'ın ayrıntılı değişikliklerini sundu. Taklit özofagus bozukluklarını dışlamak ve düşük LES basıncı, hiatal herni veya zayıf özofagus kasılması gibi GÖRH risk faktör-

lerini belirlemek için yüksek çözünürlüklü manometrinin rolünü aydınlatmak adına vaka örnekleri ile açıklanmıştır. Ortalama nokturnal bazal empedans (MNBI) ve reflü sonrası yutma ilişkili peristalsis (PPSW) indeksi gibi 24 saatlik pH empedansı ile ilgili bazı umut verici ölçümler hala tartışılmaktadır ve daha fazla klinik veri gerektirmektedir.

Asit dışı reflü yönetimi için Hong Kong'dan Prof. Justin Wu, refrakter GÖRH tanımı ile refrakter GÖRH semptomları arasındaki farkları vurgulamıştır; bunlardan ikincisi çeşitli hastalıklardan kaynaklanabilir. Yüksek çözünürlüklü manometri (HRM), endoskopi ve 24 saatlik pH empedansının bu durumların tanı ve yönetimindeki rolleri ESNM/ASNM kılavuzunda ayrıntılı olarak açıklanmıştır. PPI kullanırken veya kullanmadan 24 saatlik pH empedansı uygulama kararı, önceden tanı konmamış hastalarda GÖRH'yi doğrulamak veya refrakter GÖRH'yi doğrulamak gibi tanısal amaca bağlıdır. Aşamalı bir değerlendirme yapmak yararlı olacaktır. Refrakter GÖRH hastaları için endoskopik girişimler veya cerrahi için en uygun zamanı belirlemek üzere aşamalı bir stratejiye sahip olmak faydalı olacaktır. Asit dışı reflü tedavisi, reflü ataklarının özellikleri, özofageal motilite paternleri ve örtüşen semptom-



ASPDE-WEO Uluslararası Klinik Sempozyumu Panelistleri Endoskopide Yapay Zeka.

lar dahil olmak üzere olası mekanizmalar açısından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca Prof Wu, Asya popülasyonu için GÖRH tanısında aside maruz kalma süresi (AET) için Lyon konsensüsü ile karşılaştırıldığında tartışmalı bir nokta olabilecek bir cut-off belirleme ihtiyacını vurgulamıştır.

Fonksiyonel mide yanması, diğer fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarla benzerlik göstermesi, "bağırsak-beyin aksı" mekanizması kapsamında ruhsal bozukluklarla (anksiyete, depresyon, stres) birlikte görülmesi ve dışlama için kapsamlı testler gerektirmesi gibi çeşitli faktörler nedeniyle karmaşık bir durumdur. Son verilere göre, fonksiyonel semptomları olan hastaların %70'i normal endoskopik bulgulara sahipti. Bu popülasyonun %50'sinin 24 saatlik pH impedans sonuçları normaldi ve %60'ı semptomların ortaya çıkmasıyla korelasyon göstermedi, yani sadece %21'i fonksiyonel mide yanması olarak sınıflandırıldı. Bu nedenle PPI'nı yanı sıra nöromodülatörler de önemli bir rol oynamaktadır. Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve seçici serotonin alım inhibitörleri (SSRI'lar) fonksiyonel mide ekşimesi tedavisinde etkinlik göstermiştir. Ancak, potansiyel yan etkileri dikkatle değerlendirilmelidir. Önleme için, tedaviye düşük dozla başlanması ve tedavi sırasında takibin sürdürülmesi önerilir.

Endoskopide yapay zeka: ASPDE - WEO Sempozyumunda Öne Çıkanlar

Yapay zeka (AI) da birçok davetli konuşmacının ilgi gösterdiği güncel bir konudur. APDW'nin son günü olan 9 Aralık'ta ASPDE, WEO ile birlikte "ASPDE-WEO Uluslararası Klinik Sempozyumu Endoskopide Yapay Zeka: Asya Pasifik ve Dünyada Uygulama" başlıklı bir oturum düzenledi. Bu oturum Prof Hisao Tajiri, Prof Yuichi Mori ve Doç Dr. Nonthalee Pausawasdi tarafından yönetildi. Prof Yuichi Mori, WEO AI komitesine devam etmekte olan iki projeyi tanıtmak üzere ilk sunumu yaptı. Projelerden biri, endoskopistlerin ve hastaların endoskopide AI kullanımına ilişkin algılarını değerlendirmeyi amaçlayan uluslararası bir çalışmadır. Diğeri ise gerçek yaşamda AI'nın rolü üzerine uzun dönem bir çalışmadır. WEO AI komitesi, doğruluk, maliyet etkinliği, doktor-makine etkileşimleri, eğitim programları ve etik hususlar gibi farklı yönleri göz önünde bulundurarak AI'nin kliniklerde kullanımını araştırmaktadır.

Prof Han-Mo Chiu, Prof Rungsun Rerknimitr ve Prof Kherk-Yu (Lawrence) Ho, kolorektal kanser taraması, mide kanseri taraması ve biliyer endoskopi dahil olmak üzere çeşitli alanlarda AI'nin geliştirilmesi ve etkili bir şekilde kullanılması

üzerine farklı konular sundu. Sunumlar, klinisyenlere ve endoskopistlere yakın gelecekte AI uygulamayı düşünmeleri için ilham veren birçok güncel veri gösterdi.

Doç Dr. Dao Viet Hang, özellikle kısıtlı kaynaklara sahip ortamlarda endoskopi eğitiminde AI kullanımının bir başka yönünü sundu. Endoskopi eğitiminde minimum vaka sayısına veya uygulama süresine dayanan geleneksel ölçütlerin, becerileri ve zaman içindeki kişisel gelişimi yansıtmadığını ve daha etkileşimli bir yaklaşım gerektirdiğini vurguladı. E-öğrenme eğitim programları ve simülasyonla entegre faaliyetler, genç endoskopistlerin bilgi ve lezyon tespit becerilerini geliştirmede umut verici sonuçlar göstermiştir. Şimdiye kadar AI, klinik uygulamada giderek daha fazla veri ile lezyon tespitini iyileştirme konusunda umut verici sonuçlar sergilemiştir; ancak endoskopi eğitimine entegrasyonu hala eksiktir. Endoskopi eğitiminde AI uygulamak için bazı temel hususlar arasında ekonomik fizibilite, güvenlik ve hesap verebilirlik, teknik

endişeler ve doğrulama ve klinisyenlerin dijitalleşmedeki rolü yer almaktadır. Bu çerçevede, endoskopi eğitiminde AI'nın benimsenmesinin kullanıcı faktörlerini, teknoloji faktörlerini, sosyal faktörleri ve bağlamsal faktörleri (eğitim ortamı ve standartlar) dengelemesi gerektiği öne sürülmüştür. Eğitim ihtiyaçlarının ana hatlarını belirlemek ve AI'nın teknoloji seçimini bilgilendirmek için net eğitim hedefleri oluşturmak adına bir ihtiyaç değerlendirmesi gereklidir. AI, en iyi kanıtlara dayanarak ve bir müfredat dahilinde hem kursiyerler hem de eğitmenler için kullanıcı eğitimini de içerecek şekilde eğitime entegre edilmelidir.

Bu oturumdaki tüm konuşmalar, endoskopide yapay zekanın gelecekteki uygulamalarına olan büyük ilgiyi yansıtan önemli geri bildirimler, yorumlar ve sorular aldı.





Pr. Satu Pekkala

Finlandiya Akademisi Araştırma Görevlisi, Spor ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Jyväskylä Üniversitesi,



BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Akut pankreatit şiddetinin belirleyicisi olarak bağırsak mikrobiyotası

Şiddetli akut pankreatit (AP) hastaları yüksek mortalite riski altındadır ve bu nedenle ilk birkaç saat içinde hastalığın seyrini belirlemek çok önemlidir. Mevcut karmaşık skorlama sistemleri AP şiddetini yeterince erken tahmin edememektedir ve bu nedenle yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. AP ve bağırsak mikrobiyomu arasında çift taraflı bir bağlantı var gibi görünse de, daha büyük prospektif klinik çalışmalar eksiktir. Bu makale, 15 Avrupa merkezinden AP'li 450 hastanın orointestinal mikrobiyom sonuçlarını sunmaktadır. Örnekler, Oxford Nanopore kullanılarak tam uzunlukta 16S rRNA ve metagenomik dizileme ile dizilenmiştir. Gözden geçirilmiş Atlanta sınıflandırması (RAC), AP'nin şiddetini üç kategoride yeniden tanımlamaktadır: hafif, orta ve şiddetli (sırasıyla RAC I-III). Bu çalışmada,

rektal mikrobiyomların Bray-Curtis mesafesinin RAC III'te RAC I ve RAC II'ye kıyasla farklı olduğu bulunmuştur. Ayrıca, birkaç bakteri türü RAC kategorisine bağlı olarak farklı şekilde bol miktarda bulunmuştur. Bray-Curtis mesafeleri rektal mikrobiyomlarda yaşayan ve ölen hastalar arasında da farklıydı ancak bukkal mikrobiyomlarda farklı değildi. Mortaliteye ek olarak, hastanede kalış süresi rektal mikrobiyomdaki erken değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, yazarlar 16 bakteri türünün şiddetli ve şiddetli olmayan AP'de farklı şekilde bol miktarda bulunduğunu tespit etmiştir. Ridge regresyonunda, bu türler sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile birlikte hastalığın şiddetini doğru bir şekilde tahmin edebilmiştir. İlginç bir şekilde, tüm bu türler kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üreticisidir. Buna göre,



SCFA üretiminin işleyiş şekilleri şiddetli AP'de daha fazla ifade edilmiştir. Bu bulgu ilgi çekici olmakla birlikte, SCFA üreten bakterilerin şiddetli AP'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala bilinmemektedir.

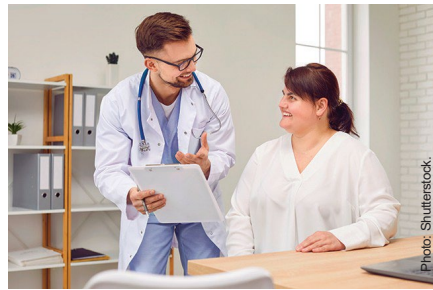
Ammer-Hermenau C, Antweiler KL, Asendorf T, et al. Gut microbiota predicts severity and reveals novel metabolic signatures in acute pancreatitis. *Gut* 2023 : gut-jnl-2023-330987.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Tip 2 diyabetik Emirantes'te bağırsak mikrobiyomu arasındaki bağlantılar

Orta Doğu ülkelerinde tip 2 diyabet (T2D) görülme sıklığı büyük ölçüde artmaktadır. Birçok Batılı çalışma, bağırsak mikrobiyomunun T2D ile ilişkili insülin direnci ve düşük dereceli inflamasyona katkısını göstermiştir, ancak Orta Doğu popülasyonlarında yapılan çalışmalar azdır. Ayrıca, mevcut çalışmalar mikrobiyal topluluk kompozisyonunun ve işlevlerinin T2D patogeneze nasıl katkıda bulunduğuna dair kesin olmayan sonuçlar göstermektedir.

Yazarlar, daha fazla bilgi edinmek için Birleşik Arap Emirlikleri'nden T2D'si olan veya olmayan 84 kişinin dışkı örneklerini nanopore metagenomik dizileme



kullanarak analiz etmiştir. Daha önceki birçok Batı çalışmasının aksine, bu çalışma sağlıklı kontroller ve T2D arasında bağırsak mikrobiyota alfa çeşitliliğinde hiçbir fark olmadığını bildirmiştir. Ayrıca, çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapıldıktan sonra, yazarlar gruplar arasında herhangi bir mikrobiyal türün veya KEGG ortoloji (KO) özelliklerinin farklı düzeyde zenginliğini bulamamışlardır. Bununla birlikte, bir gen seti zenginleştirme analizi, kontrol grubunda daha yüksek miktarda bulunan 8 işlevi ve T2D grubunda 5 işlevi

ortaya çıkarmıştır. Bu farklı miktarda bulunan modüller arginin gibi amino asitlerin parçalanması, üre parçalanması ve homoasetogenez ile ilişkilidir. Bu işlevlerin pro-enflamatuvar etkileri olduğu ve dolayısıyla T2D'nin ayırt edici özelliği olan düşük dereceli enflamasyona katkıda bulunabileceği görülmektedir. Sonuç olarak, yazarlar T2D'nin 3 potansiyel biyobelirtecini tanımlamak için tahmin analizini kullanmışlardır. Bunlar arasında Enterococcus faecium ve Blautia 'nın tükenmesinin yanı sıra T2D'de Absiella spp veya Eubacterium limosum'un zenginleşmesi yer almaktadır. İlginç bir şekilde, E. faecium 'un lipid düşürücü ve obezite karşıtı etkileri olduğu ve bu nedenle patojenik T2D fenotipine kısmen katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, T2D ile ilişkili spesifik hastalık durumlarının gelişimini öngörmede yardımcı olabilecek işlevler ve taksonlar dahil olmak üzere spesifik mikrobiyal biyobelirteçleri tanımlamada başarılıdır.

Dash NR, Al Bataineh MT, Alili R, et al. Functional alterations and predictive capacity of gut microbiome in type 2 diabetes. *Sci Rep* 2023; 13: 22386.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Mikrobiyal bütirat mide kanserinde immüno-supresif faktörleri inhibe eder

Midekansı (GC) dünya çapında kanserden ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. GC'nin başarılı tedavisi için erken teşhis önemlidir. Kanser immüno-terapisinin bir hedefi olan programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-L1), bağırsak mikrobiyomu tarafından düzenlenebilen tümörle ilişkili makrofajlarda yüksek oranda ifade edilmektedir. Mikrobiyomun kanser karşıtı etkilere sahip olabileceği olası yollardan biri, bütirat dahil olmak üzere kısa zincirli yağ asitlerinin üretimidir.

Bu çalışmada, ilerlemiş GC hastaları makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve kanser mukozasında sağlıklı kontroller göre daha fazla immünosupresif

marker, yani PD-L1 ve interlökin (IL)-10 eksprese etmiştir. GC hastalarının bağırsak mikrobiyotası daha düşük çeşitlilik ve disbiyoz ile karakterize edilmiştir. Cins düzeyinde, GC hastalarında *Faecalibacterium* ve *Bifidobacterium* gibi bütirat üreten bakterilerin daha düşük bollukta olduğu tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, GC hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerine bütirat ve *Faecalibacterium* verilmesi, PD-L1- ve IL-10 eksprese eden makrofajların sayısını azaltmıştır. Ayrıca, bütirat kültürlenmiş remained unclear which *Faecalibacterium* Ancak, in vitro deneyde hangi *Faecalibacterium* suşunun kullanıldığı belirsiz kalmıştır. Nihayetinde, insanlaştırılmış

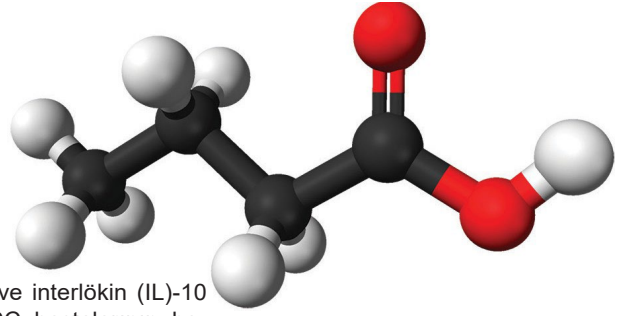


Photo: Shutterstock.

bir tümör fare modeline GC hücreleri ve sağlıklı kontrollerden veya GC hastalarından alınan periferik kan mononükleer hücreleri bütirat ile veya bütirat olmadan enjekte edilmiştir. Deney, bütiratın tümör boyutunu ve immünosupresif belirteçler PD-L1 ve IL-10'u önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Dolayısıyla, bütirat GC'de kanser hücresi büyümesini baskılayarak terapötik potansiyele sahip olabilir.

Lee SY, Jhun J, Woo JS, et al. Gut microbiome-derived butyrate inhibits the immunosuppressive factors PD-L1 and IL-10 in tumor-associated macrophages in gastric cancer. *Gut Microbes* 2024; 16: 2300846.

VAJİNAL MİKROBİYOTA

Vajinal mikrobiyota aracılığıyla erken doğum riskinin öngörülmesi



Photo: Shutterstock

Solunum, gastrointestinal ve nörolojik şimsel komplikasyonlar: erken doğum, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin ana nedenidir. Vajinal mikrobiyotanın bu duruma dahil olduğu düşünülmektedir, ancak alta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Amerikalı araştırmacılar tarafından oluşturulan bir ekip, 175 Amerikalı kadının vajinal mikrobiyota genomunu hamilelikleri boyunca takip etti (40'ı daha sonra spontane erken doğum yaptı ve 135'i tam zamanında doğum yaptı). Çalışma, iki gebelik türünün vajinal mikrobiyota kompozisyonu açısından farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır: *L.*

helveticus, *L. crispatus*, *L. gasseri* ve *L. jensenii* gibi *Lactobacillus* cinsinin belirli bakteri türleri tam süreli gebeliklerle ilişkiliyken, *Megasphaera* genomosp, *Gardnerella* spp. ve *Atopobium* vaginae erken doğumlarla bağlantılıdır. Bir diğer bulgu ise, *Gardnerella* türlerine bağlı olarak vajinal mikrobiyotanın genetik çeşitliliğinin preterm sonlanan gebeliklerin ilk yarısında daha yüksek olmasıdır. Daha açık bir ifadeyle, *Gardnerella* türlerinin nükleotid çeşitliliği erken sonlanan gebeliklerin başlangıcında artarken, doğuma kadar devam eden gebeliklerde sabit kalmaktadır. *Gardnerella* spp. genetik çeşitliliği belki de erken doğumun erken teşhisi için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ancak *Gardnerella* nükleotid çeşitliliğindeki bu zirveyi nasıl açıklayabiliriz? Diğer bakterilerle karşılaştırıldığında, *Gardnerella* hamileliğin başlangıcında 1,5 kat daha yüksek büyüme oranı, daha sık genetik rekombinasyon ve bu bakteriye fayda sağlayan mutasyonların daha fazla seçilmesi (ve zararlı mutasyonların daha fazla elenmesi) göstermektedir. Antibiyotiklerin ve diğer ksenobiyotiklerin bu sürece dahil olduğu

düşünülmektedir.

Aslında, *G. swidsinskii* 'nin daha çeşitlendirilmiş gen havuzu, vajinal ortamda ksenobiyotiklerin daha önce önerilen bir etkisini doğrulayarak, ilaçlara adaptasyona karşılık geliyor gibi görünmektedir; ve erken doğumla ilişkili vajinal mikrobiyota daha yüksek antibiyotik direnç potansiyele sergilemektedir. Bu nedenle vajinal bakterilerdeki genomik varyasyonun konağın fenotiplerini (gebelik sonuçları dahil) etkilediğine inanılmaktadır. Ancak yazarlar, olası görmeseler de başka bir açıklamayı da göz ardı etmemektedir: mikrobiyal genetik çeşitlilik ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler, her iki değişken üzerinde etkili olabilecek ölçülmemiş etken faktörlerden (ilaçlar, kimyasal bileşikler vb.) de kaynaklanabilir.

Liao J, Shenav L, Urban JA, et al. Microdiversity of the vaginal microbiome is associated with preterm birth. *Nat Commun* 2023; 14: 4997.



Dr. Julien Scanzi

Clermont-Ferrand Üniversite Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü,
Clermont-Ferrand, Fransa



Photo: Shutterstock

I Diyabet ilacının zayıflatıcı etkilerini elde etmek için bağırsaklarınızı "hack"leyebilirsiniz?

Bir iç hastalıkları uzmanı olan Dr. DeDecker, TikTok kanalında insanların bir ilacı almadan da zayıflama etkisinden nasıl faydalanabileceklerini açıklayan kısa bir video yayınladı. Söz konusu ilaç, enjekte edilebilir kalem şeklinde bir GLP-1 analogudur. Diyabet tedavisi için endikedir ancak özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde zayıflama etkisi nedeniyle yaygın olarak kötüye kullanılmakta, hatta kadın influencer'lar sosyal ağlarda bu ilacın tanıtımını yapmaktadır. Doktor, insanların vücut ağırlıklarının %20'sine kadarını kaybetmelerine yardımcı olabilen bu ilacın zayıflama etkisini, bağırsak mikrobiyomu sayesinde, belirli bir probiyotik olarak ve lif açısından zengin bir diyetle iki "doğal" yöntem kullanarak elde etmenin mümkün olduğunu açıklıyor.

> Videoda yer alan iddialardan klinik bir bakış açısıyla bahsedebilir misiniz?

Bu ilaç, öncelikle bağırsaktaki endokrin hücreler (enteroendokrin hücreler olarak da adlandırılır) tarafından üretilen bir hormon olan GLP-1'i artırır. İnsülin salgılanmasını artırır (inkretin etkisi), mide boşalmasını yavaşlatır ve tokluk hissini uyarak daha az aç hissetmenizi sağlar.

> Lif ve probiyotik alımı hakkında ne düşünüyorsunuz?

Diyet lifinin, özellikle de çözünür lifin, mide boşalmasını yavaşlatarak tok hissetmenizi sağladığı ve iştahınızı kontrol etmeye yardımcı olduğu bilinmektedir. Lif ayrıca karbonhidratların emilimini yavaşlatarak kan şekeri seviyelerinin dengelenmesine yardımcı olabilir, bu da diyabet hastalarında faydalı olabilir. Dahası, lif açısından zengin gıdalar genellikle daha düşük enerji yoğunluğuna sahiptir, bu da genel kalori alımını azaltmaya yardımcı olabilir ve dengeli bir diyetin parçası olarak yenildiğinde hastaların kilo vermesine potansiyel olarak yardımcı olabilir. Bağırsak mikrobiyotası açısından, çoğu lifin prebiyotik bir etkiye sahip olduğu ve daha sonra fermentasyon yoluyla

kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üretebilen belirli bağırsak bakterilerini besleyeceği ve bu SCFA'ların GLP-1 seviyelerini artırabileceği konusunda Dr. DeDecker'a katılıyorum.

Bununla birlikte, bahsettiği bakteri olan Akkermansia muciniphila'nın enerji metabolizması ve insülin duyarlılığının düzenlenmesi açısından muazzam faydalar sağladığını ve bazı çalışmaların GLP-1 gibi bağırsak peptitlerinin salgılanmasının düzenlenmesinde dolaylı bir rol oynadığını öne sürdüğünü belirtmek isterim. Ancak, bu klinik öncesi verilerdir ve bağlantı oldukça dolaylı bir bağlantı olabilir. Dolayısıyla, bu bakteri ile takviyenin GLP-1 salgısını artırabileceğini ve kilo kaybına yol açabileceğini iddia etmek için hiçbir kanıt yoktur.

> Sizce bu video neden bu kadar ilgi çekti?

Bence bu videonun ses getirmesi çok kolay oldu çünkü kilo verme konusunu ele alıyor ve Batı'da aşırı kilolu ve obez insan oranımız yüksek (nüfusun %50-60'ı), yaşam tarzlarını, özellikle de diyetlerini değiştirmeden kilo verebilmeyi hayal eden pek çok kişi var. Dolayısıyla, ilaç kullanmadan vücut ağırlığının %20'sini kaybetmek için doğal bir yöntem olduğunu öne sürerseniz, neden

bu kadar çok insana hitap ettiğini kolayca anlayabilirsiniz.

> Bu bilgiyi hastalarınıza verir misiniz? Riskler ve/veya tehlikeler neler olabilir?

Bu benim kişisel görüşüm ve Dr. DeDecker'ın yorumlarının biraz yanıltıcı olduğunu düşünüyorum, çünkü ne herhangi bir probiyotik almak ne de diyet lifini arttırmak, bırakın %20'yi, kilo kaybı açısından herhangi bir fayda göstermemiştir. Ancak, bu kuşkulara rağmen, söylediklerinin ilginç olduğunu düşünüyorum, çünkü anti-diyabetik ilaçların yanlış kullanımını azaltmanın yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının sağlığını üzerindeki etkisi konusunda kamu bilincini artırma gibi olumlu bir etkisi olabilir. Ve daha da önemlisi, insanları daha fazla lif tüketmeye teşvik ediyor. Batı ülkelerindeki mevcut lif tüketimi (günde 20 g'dan az) Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyelerinin (günde 25-30 g) oldukça altında ve Amerikalıların sadece %5'i yeterli lif tüketiyor.



Photo: Shutterstock



Henri Boulard Ödülleri: Mikrobiyotayı korumak ve küresel sağlığı korumak için 4 ödül

2021 yılında Biocodex Microbiota Vakfı tarafından başlatılan Henri Boulard Ödülleri, mikrobiyota dengesi ile insan sağlığını iyileştirmeye adanmıştır. Nijerya'dan Tayland'a kadar 8 kişi bu ödülleri kazanmıştır. Son araştırmalar diyet, yaşam tarzı, ilaçlar veya çevresel koşullar gibi bazı faktörlerin mikrobiyotayı etkileyerek klinik bozukluklara veya hastalıklara yol açabileceğini göstermektedir. İşte bu nedenle Biocodex Mikrobiyota Vakfı 2024 yılında bir başka ödül veriyor.

3 farklı konuda 4 Henri Boulard Ödülü'nü destekleme yolunda adım attı: Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı, Mikrobiyota ve Antimikrobiyal Direnç, Mikrobiyota ve

Çevresel Endişeler. Tüm sağlık profesyonellerine açık olan bu ödüller Asya, Latin Amerika veya Orta Doğu Afrika'da yer alan projelerle sınırlıdır. Altmış altı ülke ödüle hak kazanmıştır. Bu 4 projenin her birine 10.000 Avro ödül verilecektir. Başvurular **15 Eylül 2024 tarihine kadar** yapılabilir. Bağımsız ve yenilenmiş bir jüri, Kasım ayı sonunda önerilen projeleri çeşitli kriterlere göre değerlendirecektir.

Tüm bilgilere buradan ulaşabilirsiniz:

<https://www.biocodexmicrobiotafoundation.com/henri-boulard-award/henri-boulard-award-call-projects>



2024 Uluslararası ödülü: Fransız araştırmacı Nicolas Cenac ödüllendirildi!

Biocodex Mikrobiyota Vakfı, bağırsak-beyin ekseninin fizyopatolojisine adanmış Inserm UMR 1220'de (Toulouse) çalışan Fransız araştırmacı Nicolas Cenac'ın Vakfın 2024 Uluslararası Ödülüne layık görüldüğünü duyurmaktan mutluluk duyar. Biocodex Microbiota Vakfı'nın 2024 yılı uluslararası proje çağrısının konusu "Bağırsak mikrobiyotasının ağrı mekanizmalarındaki rolü" idi. Nicolas Cenac'ın projesi, fonksiyonel mikrobiyota disbiyozu ile viseral ağrı arasındaki bağlantıyı ve daha spesifik olarak anne sütünün stres koşullarında mikrobiyota implantasyonu üzerindeki rolünü araştırarak 200.000 Avro'luk ödül, araştırmasını desteklemeye yardımcı olacak. Biocodex Mikrobiyota Vakfı, mikrobiyotanın insan sağlığı üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması amacıyla yenilikçi araştırmaları bir kez daha ödüllendiriyor.



Nicolas Cenac

Inserm UMR 1220,
Toulouse, Fransa



Editörler

Dr. Maxime Prost, MD

Fransa Tıbbi İşler Direktörü

Barbara Postal, PhD

Uluslararası Tıbbi İşler Müdürü

Editör ekibi

Élodie Mintet, PhD

Mikrobiyota Bilimsel İletişim Müdürü

Olivier Valcke

Halkla İlişkiler ve Yayın Müdürü

Emilie Fargier, PhD

Mikrobiyota Bilimsel İletişim Müdürü

Genel Bakış

Dr. Sanda Maria Cretoiu

Morfolojik Bilimler, Hücre ve Moleküler Biyoloji ve Histoloji Bölümü, "Carol Davila" Tıp ve Eczacılık Üniversitesi Bükreş, Romanya

Yorumlanan makaleler

Yetişkinler bölümü

Pr. Harry Sokol

Gastroenteroloji ve Beslenme Bölümü, Saint-Antoine Hastanesi, Paris, Fransa

Çocuk bölümü

Pr. Emmanuel Mas *Gastroenteroloji ve Beslenme Bölümü, Çocuk Hastanesi, Toulouse, Fransa*

Genç araştırmacılar

Viviani Mendes de Almeida¹

Angélica Thomaz Vieira¹

Daiane Fátima Engel^{2,3}

¹ Mikrobiyota ve İmmün Modülasyon Laboratuvarı - Biyokimya ve İmmünoloji Bölümü, Biyolojik Bilimler Enstitüsü, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Brezilya

² Klinik Analiz Bölümü, Okul Eczacılık Fakültesi, Federal Üniversite de Ouro Preto - UFOP, Ouro Preto, Brezilya ³ Center for Social and Affective Neuro- science, Linköping University, Linköping Sweden

Kongre Yorumları

A/Pr. Dao Viet Hang, MD, PhD

Hanoi Tıp Üniversitesi, Vietnam

Basın incelemesi

Pr. Satu Pekkala

Finlandiya Akademisi Araştırma Görevlisi, Spor ve Sağlık Bilimleri Fakültesi, Jyväskylä Üniversitesi, Finlandiya

Uzman görüşü

Dr. Julien Scanzi

Clermont-Ferrand Üniversite Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Clermont-Ferrand, Fransa

Tarafından gerçekleştirildi

Editör:

*John Libbey Eurotext
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, Fransa
www.jle.com*

Yayın yönetmeni:

Gilles Cahn



John Libbey Eurotext

Gerçekleşme:

Scriptoria-crea

Fotoğraf kredileri:

Kapak fotoğrafı: Giardia, Shutterstock.

ISSN : 2782-0505

BIOCODEX
Microbiota Institute