

Mikrobiota ve Kronik Hastalıklar

Microbiota and Chronic Disease

Hasret Cengiz¹, Ceyhun Varım², Ali Tamer²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları AD.

Özet

Vücudumuzda mikrobiota adı verilen çok sayıda kommensal ve mutual mikroorganizma mevcuttur. Kendi mikrobiyal florası olan başlıca sistemler gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve solunum sistemi ve deridir. Özellikle barsak mikrobiota denilen gastrointestinal sistem florasının, son zamanlarda bir çok fizyolojik ve patolojik süreçte önemi fark edilmiştir. Barsak mikrobata ile ilgili ilk çalışmalar rekürren C. Difficile enfeksiyonunun tedavisi için planlanmıştır. Barsak mikrobiota modülasyonu ile rekürren C. Difficile enfeksiyonunun tedavisinde sağlanan büyük başarı ile birlikte barsak mikrobata birçok gastrointestinal ve extragastrointestinal kronik hastalıkta çalışılmış ve önemi anlaşılmıştır. Bu yüzden şu anda barsak mikrobata modülasyonu ve değişimi ile bir çok hastalık tedavi edilmeye çalışılmaktadır. İntestinal mikrobiota gelecekte birçok kronik hastalığın tedavisinde büyük umut vaat etmektedir. Ancak daha kapsamlı çalışmalara ciddiye ihtiyaç vardır. Biz bu derlemede çeşitli kronik hastalıklar ile intestinal mikrobiota arasındaki ilişkiyi inceledik.

Anahtar kelimeler: kronik hastalık, Mikrobiota, barsak florası

Abstract

There are lots of commensal and mutual microorganisms in our body called microbiota. Main systems that contains self microbial flora are; skin, gastrointestinal, genitourinary and respiratory systems. Especially gastrointestinal system flora; namely gut microbiota has recently been realised of a great importance in course of many physiologic and pathologic processes. Initial studies on gut microbiota were planned for threatment recurrent C. Difficile infection. With great success in treatment of recurrent C. Difficile infection, gut microbiota modulation studied in many gastrointestinal and extragastrointestinal chronic diseases and importance of gut microbiota has been understood. With this understanding; threatment of many diseases being investigated by modulation or exchange of gut microbiota. Intestinal microbiota promisses great hope for future treatment of many chronic diseases, but still there is a very serious need for extensive researches. In this review ve investigated the relationships between various chronic diseases and intestinal microbiota.

Key words: Chronic disease, Microbiota, Intestinal flora

Giriş

Yıllar önce Hipokrat ‘bütün hastalıklar bağırsaktan başlar’ demiştir. Son yıllarda bu sözü destekler nitelikte barsak mikrobiyatısı ile birçok kronik hastalık arasında ilişkiler bulunmuştur. Bu konuya artan ilgi sayesinde muhtemelen önümüzdeki yıllarda ardi ardına gelen çalışmalar sonucunda daha bir çok akut ve kronik durum ile barsak mikrobiyatısı ilişkisi bulunacaktır.

Vücudumuzda kommensal ve mutual şekilde yaşayan mikroorganizmaların tamamına mikrobiyata; bu mikroorganizmaların genomuna da mikrobiom denir. Gastrointestinal sistem dışında; deri, solunum sistemi ve genitouriner sistemde de mikroorganizmalar bulunur. Ancak mikrobiyata deyince aklımıza genel olarak gastrointestinal sistem özellikle de kolon florası gelmektedir. İnsan vücudunda büyük kısmı gastrointestinal sistemde olmak üzere 1014 mikroorganizma bulunur. Bunların genom çeşitliliği insan genomuna göre 150 kat daha zengindir¹. Floranın total ağırlığı 1,5-2 kg kadardır. Yani aslında gerçek bir metabolik organdır.

Barsak florası ciddi kişisel farklılıklar gösteren, adeta biyolojik bir parmak izi gibidir. Çeşitliliği ve yapısı, değişen yaşam şartları ve yaşlanma ile değişkenlikler gösterir. Florayı oluşturan birçok bakteri kültüre edilemez. Yeni moleküler yöntemler (örneğin 16S rRNA yöntemi) ile izolasyon ve tanımlanmaları sağlanır².

Barsak florasında esas olarak dört farklı baskın bakteri türü bulunur. Firmicutes (%49-76) Bacteroides (%16-23) suşları dominantır suşlardır. Daha sonra Actinobacteria ve Proteobacteria türleri gelir^{3,4}.

Önceden doğum öncesi fetüsün steril olduğu varsayıldı. Ancak son zamanlarda ortaya çıkan bazı kanıtlar; amniotik sıvı mekonyum plasenta ve umbilikal korda da mikrobiyal canlıların var olduğunu destekler niteliktedir.^{5,6}

Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde vajen florasından gelen Lactobacillus, Prevotella, Sneathia ve Corynebacterium baskın iken sezeryan ile dünyaya gelenlerde deri florası kökenli Stafilokok, Streptokok, Corynebacterium ve Propionibacterium suşları daha baskın bulunur^{7,8}. Vajinal yolla doğan ve anne sütü ile beslenen bebeklerde sezeryan doğum ile doğan ve yapay mamalar ile beslenenlere göre mikrobata zenginliği ve çeşitliliği daha iyidir^{9,10,11}. Ayrıca barsak mikrobiyatısı; coğrafi köken, genetik yapı, yaş, yaşam

tarzı, beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı ve geçirilen akut ve kronik hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenir.

Yaşlanma ile birlikte barsakta mikrobiyata çeşitliliğinde azalma ve kişilerarası farklılıklarda artma gözlenir^{12,13}. Bifidobacterium, F prausnitzii ve Clostridium gibi antiinflamatuvar suşlarda azalma gözlenirken¹⁴, Stafilokoklar Streptokoklar Entorokoklar ve Enterobacteriaceae suşları gibi proinflamatuvar suşların oranı artar¹⁵.

Antibiyotik kullanımı da; çeşidi, süresi ve genetik özelliklere bağlı olarak barsak florası çeşitliliğinde bozulma (disbiyozis) ile sonuçlanır.

Barsaktaki florası; bazı vitaminlerin sentezi, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, konjuge linoleik asit gibi safra asitlerinin üretimi ve safra asit biyotransformasyonu, bazı esansiyel aminoasitlerin sentezi, sindirilemeyen besinlerin hidroliz ve fermentasyonu, detoksifikasyon ve immunomodulasyon gibi bir çok görevleri olan metabolik bir organ niteliğindedir.¹⁶

Karbonhidratlar, tek zincirli yağ asitleri ve bazı proteinlerin yıkımından oluşan asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin, enterik nöroendokrin sistem ve beyin barsak aksınının major modülatörlerinden biri olduğu in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir^{17,18}. Ayrıca IgA ve Defensin gibi lokal koruyucu faktörlerin salgılanması da mikrobata ile yakın ilişkilidir¹⁹.

Sağlıklı bir barsak florası; mikrobiyal çeşitlilik yanında, metabolizma düzenleyici, enfeksiyon ve inflamasyona ve kanser gelişimine karşı koruyucu olmalıdır. Aradaki mukus tabakasına rağmen barsak epitel ve enterik nervöz sistemi etkiler ve barsak motilitesi, duyu fonksiyonları ve ağrı algısını beyin barsak aksı üzerinden yönlendirir²⁰.

Barsak mikrobiyata zenginliği ve çeşitliliğinin azalması ve yararlı türlerin oranının azalması zararlı türlerin oranının artışına disbiyozis denir. Disbiyozis süreci ile birlikte barsakta daha sızdıncı bir patern meydana gelir. Artan enterik geçirgenlik ve bakteriyel translokasyon kronik düşük dereceli endotoksemi ve inflamasyona yol açar. Bu düşük dereceli sürekli inflamasyon da inflamatuvar barsak hastalıkları, metabolik hastalıklar ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi bir çok prosesin temelini oluşturur²¹. Disbiyotik sürecin birçok kronik gastrointestinal ve extragastrointestinal hastalık ile

ilişkisi bulunmuş ve bulunmaya devam etmektedir. Bu yazıda barsak mikrobiyası ile ilişkili bulunan kronik hastalık süreçleri incelenecektir.

Rekürren Clostridium Difficile Enfeksiyonu

Clostridium Difficile enfeksiyonu; antibiyotik ilişkili ishal, pseudo-membranöz enterokolit ve bazen de yaşamı tehdit eden fulminan kolit ile giden enfeksiyonlara neden olur. Antibiyotik kullanımı ve uzun hospitalizasyon süreçlerin ciddi bir komplikasyonudur. Yaşlılık, ek komorbid durumlar, hastanede kalış süresi, proton pompa inhibitörü kullanımı gibi bir çok faktörler riski etkiler².

Ne yazık ki etkin antibiyoterapiye rağmen bazı hastalarda tekrarlayıcı karakterdedir ve de her rekürrensten sonra antibiyotik direnç paterni artar^{22,23}. Hatta uygun antibiyoterapilere rağmen azımsanamayacak oranda hastada kronik C. Difficile koliti gelişir. Bu yüzden hastalığı tedavi etmek ile birlikte uygun barsak homeostazisini sağlayıp nüksleri engellemek bir tedavi amacı haline gelmiştir.

Bu amaçla yapılan fekal mikrobiota transplantasyonunun (FMT) rekürren C. Difficile koliti tedavisinde antibiyoterapiden daha efektif olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır²⁴. C Difficile kolitinde FMT ile ilk deneme Eiseman ve arkadaşları tarafından yapılmış ve²⁵ bu çalışma sonucunda kronik C. Difficile kolitinde FMT'nin etkisi gösterilmiştir. Bu konudaki ilk randomize kontrollü çalışma ise Van Nood ve ark. tarafından yayınlanmış; rekürren C.Difficile kolitinde FMT ile başarı oranları %81 iken antibiyoterapi ile %31'lerde kalmıştır²⁶. FMT'nin; enfeksiyon, allerjik reaksiyon, otoimmunitiyi tetikleme gibi bir çok potansiyel riski olduğu düşünülse de yeni bir çalışmada immunsuprese hastalarda dahi kullanışlı ve güvenli olduğu gösterilmiştir²⁷.

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları; genetik yatkınlığı olan kişilerde, stres ve diğer çevresel faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkan kronik inflamasyon mukoza hasarı ile giden hastalıklardır. Başlıca Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit olmak üzere iki türü mevcuttur. Özellikle ülseratif kolitte belirgin olan malignite potansiyeli ile birlikte her iki hastalık da kişinin yaşam kalitesini ciddi bozan kronik hastalıklardır²⁸.

Mikrobiota metabolitleri epitelyum hücre beslenme ve fonksiyonunda, enerji balansı ve immun sistem fonksiyonunda rol oynama-

maktadır²⁹. Firmicutes grubundan olan Clostridiumlar ve Bacteroides suşları karbonhidrat fermentasyonu ve kısa zincirli yağ asitleri özellikle de butirat üretiminde önemli rol oynayan bakterilerdir. Butirat üretiminin azalması barsakta önemli bir enerji kaynağı olduğu için epitelyum yenilenme ve maturasyonunun bozulmasına yol açar. Yenilenmenin bozulması ile bariyer fonksiyonları bozulur ve sızdıncı özelliği artan epitel bakteri ve bakteri ürünleri (lipopolisakaritlerin-LPS) dolaşıma daha çok sızmasına imkan vererek proimflamatuvar bir durum oluşturur. Ayrıca butirat münin sekresyonu ve antimikrobal peptiderin üretimini de artırır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında barsakta butirat ve butirat sekrete eden F Prausnitzii türlerinde azalma gösterilmiştir³⁰. Diğer bir değişiklik sülfat indirgeyen bakteri yoğunluğunda artıştır. Buna bağlı olan hidrojen sülfat artışı mukoza hasarı kronik imflamatuvar bir süreç neden olur³¹.

İnflamatuvar barsak hastalıkları patogenezinde gut mikrobiyası son yıllarda artan çalışmalar ile incelenmiştir. Flora çeşitliliği ve zenginliğindeki azalma (disbiyozis) birçok çalışmada gösterilmiştir. Normal kişilerde barsak florasında nadir ve geçici değişiklikler olur iken ülseratif kolitilerde remisyon döneminde bile flora instabilitesi olmaktadır. Relaps öncesinde de normal anaerop florada azalma ile birlikte instabilitede artma izlenmiştir. Crohn hastalarında da hem remisyon hem de artan oranda relaps dönemlerinde disbiyozis tanımlanmıştır. Bu hastalarda barsak florasındaki antiinflamatuvar Bacteroides ve Firmicutes suşları azalır iken imflamatuvar potansiyeli yüksek Proteobacteria türlerinde artış olmaktadır. Disbiyoz durumu inflamasyon sürecinin sebebi mi sonucu mu sorusuna yanıt olarak yapılan bir çok çalışmadaki genel sonuçlar genetik ve diğer çevresel faktörlerle birlikte disbiyozun da imflamasyonun sebebi olduğunu göstermektedir.

Kronik imflamasyon patogenezinde mikrobiyanın öneminin kavranması ile probiotikler ve FMT ile crohn hastalığı ve ülseratif kolitte çeşitli çalışmalar yapılmış ve yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Colman ve arkadaşlarının yeni yayınlanan 18 çalışmayı içeren bir metaanalizde ; bütün hastaların %45 inde FMT sonrası klinik remisyon ve bazı antiinflamatuvar ilaçların kesildiği gösterilmiştir³². Pediyatrik hasta gurubunda yapılan büyük bir kohort çalışmada disbiyozis index ile pediyatrik crohn aktivite indeksinin korele gittiği ve hastalığın gelecek 6 aydaki ciddiyet paternini tahminde yararlı olduğu bulunmuştur.³³ Birçok çalışma halen devam etmektedir.

İrritabl Barsak Sendromu

İrritabl Barsak Sendromu (İBS); rekürren karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, şişkinlik, ishal ve kabızlık atakları ile seyreden fonksiyonel barsak hastalığıdır. Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler (stres, beslenme alışkanlıkları vs) sorumlu tutulmuş ancak kesin patogenez anlaşılamamıştır.

Fonksiyonel barsak hastalıklarında da mikrobiyanın önemi, artan çalışmalarla birlikte incelenmektedir. Yapılan bir çok çalışmada İBS hastalarında barsak mikrobiyasının normallere göre farklı olduğu bulunmuştur. Barsak mikrobiyasının çok önemli bir düzenleyicisi olduğunu bildiğimiz beyin barsak aksının bozulması bu hastalıkların muhtemel sebebidir.

Mikrobiyanın bozulduğu kolitli fare modellerinde probiyotik ve antibiyotiklerle mikrobiyanın modülasyonu ile İBS semptomları düzelmiştir³⁴. Ayrıca fonksiyonel barsak hastalıklarında da fekal mikrobiota transplantasyonu yapılarak yürütülen çalışmalarda hastalığın doğal gidişatına pozitif bir etkisi olduğu görülmüştür^{35,36}. Birçok farklı çalışma olmasına rağmen olgu sayısı azlığı ve çalışma dizaynlarındaki farklılıklar nedeni ile kesin bir sonuca varmak zordur ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obezite

Barsak mikrobiyasının obezite ve metabolik hastalıklar üzerindeki etkisi birçok insan ve hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur. Bu etkinin temel mekanizması kısa zincirli yağ asitleri üzerinden olmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri, diyetteki polisakkaritlerin hidrolizi ile bakteriler tarafından üretilen; asetat, propiyonat ve bütirat gibi maddelerdir. Bunlar enerji kaynağı olarak kullanılır, bunun da ötesinde konak intestinal transit zamanı, iştah ve enerji eldesi ve absorpsiyonu gibi bir çok fonksiyonları etkiler. Propiyonat hepatik lipogenez ve glukoneogenezi etkiler, asetat kolesterol sentezi için substrattır. En önemlileri olan bütiratın birçok değişik fonksiyonu vardır. Sodyum-glukoz transporter 1'i aktive ederek monosakkaritlerin intestinal emilimini artırır. Barsak enterokromafin hücrelerindeki spesifik G protein bağlı reseptörlerle etkileşerek GLP-1 ve Peptid YY salgılanmasını etkiler; doygunluk hissini ve barsak transit zamanını regüle eder. Ayrıca lipogenezi indükler ve lipid oksidasyonunu azaltırlar. Kısa zincirli yağ asitleri ile birlikte endokanabinoid sistem de bakteri translokasyonu ile oluşan kronik imflamasyonda rol alır, barsak geçirgenliği ve metabolik endotoksemiye yol açan lipopolisakkarit translokasyonunu modüle eder^{37,38}.

Barsak florası, konak immun sistem maturasyonu, intestinal lenfoid doku gelişimi ve T hücre diferansiyasyonunda etkilidir. Barsak florası bozulmuş farelerde mukoza asosiye immun lenfoid dokuda gelişim bozukluğu ve çok sayıda immun bozukluk saptanmıştır. Ayrıca disbiyoz hepler T/ Regülatuar T hücre oranını bozarak birçok otoimmun hastalık gelişimine zemin hazırlar³⁹.

Doğumdan itibaren birçok diyet dışı faktör mikrobiyatayı etkiler. Bunlar; doğum şekli, hastanede kalış süresi, antibiyotik kullanımı ve anne sütü ile beslenme gibi faktörlerdir. Term vajinal doğmuş ve anne sütü ile beslenen infantlarda Bifidobacteria gibi yararlı türlerin artışı ile birlikte E Coli ve C Difficile gibi türlerin azalmış olduğu gözlenmiştir⁴⁰.

Diyet de mikrobiota gelişimi ve değişiminde önemli bir faktördür. Özellikle obezlerde yüksek yağlı diyet Bacteroides/Firmicutes oranını değiştirmiştir. Bacteroidlerde azalma ile birlikte Firmicutes ve Proteobacteria cinslerinde artış olmuştur^{41,42}. De Filippo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada modern batı diyeti ile beslenen Avrupalı çocuklar ile Burkina Faso'daki fiberden zengin beslenen çocukların barsak mikrobiyası karşılaştırılmış; Burkina Faso'daki çocuklarda Bacteroides, Prevotella ve Xylanibacter gibi türlerde artma Firmicutes de azalma, ayrıca Shigella ve Escherichia gibi Enterobacteriaceae türlerinde (proinflamatuar potansiyeli yüksek suşlar) batı çocuklarına göre belirgin azalma görülmüştür⁴³. Bu adaptasyon diyet fiberlerinden artmış enerji elde edilmesini sağlarken mikrobiyal çeşitlilik ve aynı zamanda bu grupta birçok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıklardan korunma da sağlamaktadır. Diyet ile alınan yüksek yağ, barsaktaki gram negatif bakteri oranını artırarak kronik bakteriyel lipopolisakkarit translokasyonu ve müteakip kronik imflamatuar süreci tetikler. Bütirat üreten Bifidobacterium türleri sayesinde barsakta korunan bariyer ve antiinflamatuar fonksiyonlar bu türlerin azalması ile bozulur⁴⁴. Tetiklenen imflamatuar kaskad; insülin rezistansı, obezite ve diyabet gelişimine katkıda bulunur⁴⁵. Yüksek yağlı diyet ayrıca tight junction üretimini sağlayan genlerin ekspresyonunu azaltarak da permeabiliteyi artırır⁴⁶.

Obezite cerrahisi olarak yapılan Roux and Y gastrik bypass ile insan ve hayvanlarda gut mikrobiota değişimi gerçekleştiği ve bütirat üreten türlerin artışı ile birlikte tokluk hissi ve glukoz ve lipid metabolizmasında pozitif değişiklikler olduğu saptanmıştır⁴⁷⁻⁴⁹.

Fei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada morbid obez insanların bağırsağından izole edilen gram negatif bir bakteri olan *Enterobacter Cloacae* B29 germ free farelerde obezite ve insülin direncini indüklemiştir⁵⁰.

Obez farelerden germ free, zayıf farelere yapılan mikrobiota transferi sonrası vücut yağında %60 artma ayrıca hepatik trigliserid sentezi ve insülin direnci besin alımından bağımsız bir şekilde gözlenmiştir⁵¹.

Özetle obezlerde barsak mikrobiotasındaki temel kalitatif değişiklik proimflamatuvar potansiyeli yüksek olan *Proteobacteria* ve *Bacteroides* suşlarının artışı ile birlikte antiimflamatuvar özelliği olan *Akkermansia Munciphila* gibi türlerin azalmasıdır. Ayrıca *Shigella* ve *Campylobacter* gibi patojen türlerde de artış olur. Bu değişimler azalmış bütirat üretimi üzerinden intestinal bariyer bozulması mukus azalması ve oksidatif stres yönetimini bozar⁵². Ek olarak *Stafilococcus Aureus* ve *Enterobacteriaceae* türlerinin artışı barsak geçirgenliği ve kronik imflamatuvar süreci artırır^{53,54}.

İnsülin Rezistansı ve Diyabet

Metabolik sendrom ve obezite ile benzer şekilde diyabet patogenezinde de barsak mikrobiotasının etkisinin önemi giderek artan oranda açığa çıkarılmaya başlanılmıştır. Muhtemel mekanizma yüksek yağ içerikli diyet ile oluşan bakteriyel disbiyozis, barsakta bütirat üretiminin azalması ile oluşan bağırsak geçirgenliği artışı sonucu artan peptidoglikan/ lipopolisakkarit translokasyonu ve kronik endotoksemi, cevaben oluşan kronik imflamatuvar süreçtir. Bu süreç periferik yağ dokusunda insülin direncinin artışı ve de pankreas doku hasarından sorumlu tutulmaktadır. Bütirat tight junction genlerinin ekspresyonu barsak bariyer fonksiyonunun sağlanması ve bakteriyel translokasyonun engellenmesinde kilit role sahiptir.

Diyabetik hastalarda *Akkermansia Munciphila*, *Roseburia* ve *Faecalibacterium Prauznitzii* gibi bütirat ekskrete eden türlerdeki azalma ile birlikte glukoz toleransında azalma bulunmuştur⁵⁵⁻⁵⁷. Ayrıca *Bacteroides* ve *Prevotella* türlerinde artış, *Firmicutes* ve *Clostridia* türlerinde azalma ve *Bifidobacterium* gibi antiimflamatuvar türlerde azalma görülmüştür⁵⁸. Diyabetiklere normallerden mikrobiota transferi yapılması ile bütirat üreten bakteri sayısında artış ile birlikte insülin direncinde de düzelleme görülmüştür⁵⁹. Ayrıca barsak florasının antibiyotikler ile modülasyonu ve lipopolisakkarit geçişinin azaltılması ile alınan gıdadan bağımsız olarak obez farelerde

glukoz intoleransı düzelmiştir⁶⁰. Longitudinal bir çalışmada diyabet gelişiminden önce kanda artmış bakteri oranı bulunmuştur⁶¹. Bu hastalarda dolaşımda artan lipopolisakkaritlerin rosiglitazon tedavisi ile glukoz regülasyonu ile paralel şekilde azaldığı saptanmıştır⁶². Diyabetiklerde barsak mikrobiotasındaki değişimlere ve regüle edici tedavi yöntemlerine ilgi giderek artmakta, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Non-alkolik Steatohepatit (NASH)

Barsak florasının non alkolik hepatosteatoz ve steatohepatite çeşitli mekanizmalar üzerinden etkisi mevcuttur. Bu potansiyel mekanizmalardan bazıları etanol üreten bakteri artışı ile oluşan etanol artışı, kolin ve safra asit metabolizmasındaki değişimler ve dolaşımda artan bakteriyel ürünlerin TLR-4 üzerinden kuppfer hücre aracılı kronik imflamatuvar cevap ile karaciğer hasarı ve fibrozis yapmasıdır. TLR-4 eksik farelerde kc hasarı çok daha az görülmüştür⁶³.

İmflamosomlar karaciğerde kuppfer hücreleri, sinüzoidal endotelial hücreler, periportal miyofibroblastlar ve hepatik stellat hücrelerde üretilir. Portal sistemdeki bakteriyel ürünlerin bu hücrelerle etkileşimi ile artan imflamosomlar, kronik imflamatuvar kaskadı başlatır.

Obez farelerde nefesteki etanol oranı, zayıf farelere göre daha yüksek bulunmuş; antibiyoterapi ile flora değişimi ile kümülatif etanol üretimi %50 azalmıştır⁶⁴. Deneysel olarak fruktozdan zengin diyet verilen farelerde hepatik steatoz ve transaminaz yükselmesi görülmüştür. Mekanizma ince barsakta oluşan bakteriyel overgrowth ile birlikte geçirgenlik artışı ve dolaşan endotoksin oranında artış ve artan hepatik imflamasyondur⁶⁵.

İnsan çalışmalarında da obez ve hepatosteatozu olanlarda ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması ile birlikte olan barsakta geçirgenlik artışı saptanmış ve hepatik steatozun derecesi ile bu çoğalma arasında korelasyon bulunmuştur⁶⁶. Hepatosteatozu olanlarda *Bacteroides* türlerinde azalma ve etanol üreten *Enterobacteriaceae* ve *E Coli* türlerinde artışlar saptanmıştır^{67,68}.

Astım ve Allerjik Hastalıklar

Astım; inhale allerjenlere karşı TH2 aracılı immun yanıt ile oluşan havayolu hipersensitivitesi, doku remodelingi ve bronşial obstrüksiyon ile karakterize kronik imflamatuvar bir hastalıktır. Günümüzde 300 milyonu aşkın insanı etkilemiştir, mukus artışı, mukozal

kalınlaşma ve bronkokonstrüksiyon sonucu gelişen rekürren öksürük nefes darlığı ve wheezing atakları şeklinde seyreder. Mikrobiyal ürünlerin TLR-4 ve diğer reseptörler aracılığı ile T-reg ve TH1 gelişimini indüklediği ve TH1/TH2 oranını TH2 lehine değiştirdiği ileri sürülmektedir⁸¹.

Erken çocukluk çağında maruz kalınan mikrobiyal çeşitlilik ile astım arasında bir ilişki kurulmuştur. Anne sütü ile beslenme, kardeş sayısı, evcil ve çiftlik hayvanları ile ilişki astımdan koruyucu mekanizmalardır⁶⁹⁻⁷². Çalışmalarda astımlıların bağırsaklarındaki mikrobiyal çeşitlilik normallere göre azalmıştır⁷³. Allerjik hastalıklara yatkın bireylerde barsak florasında birçok değişiklik saptanmıştır. Allerjik bebeklerde Clostridia ve Enterococci türleri daha baskın, Lactobacilli ve Bifidobacteria türleri daha azalmıştır. Vajinal doğum ile doğan infantlardaki flora Lactobacillus ve Snethia türlerinden zengin, sezeryan ile doğanlarda ise daha proimflamatuvar allerjik potansiyeli yüksek olan Staphylococcus ve Streptococcus türleri baskındır^{74,75}. Gebelikte ve erken infant dönemde antibiyotik kullanımı akciğer ve barsak florasını etkileyerek ileri yaşlarda astım ve allerjik hastalıkların gelişimini kolaylaştırır^{76,77}. Probiyotiklerden zengin diyet verilmesi ile artan Firmicut/ Bacteroid oranı ve artan kısa zincirli yağ asitleri havayolu imflamasyonuna karşı koruma sağlar⁷⁸.

Romatoid Artrit ve Seronegatif Spondilartritler

Romatoid artrit; büyük ve küçük eklemleri simetrik tutan ve eklemlerde ciddi deformiteye yol açan kronik imflamatuvar bir artrittir. Gelişiminde genetik faktörlerin yeri olmakla birlikte monozygotik ikizlerde bile görülen %12-15 konkordans oranı çevresel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır¹.

Romatoid artritli hastalarda barsak florasındaki mikrobiyal çeşitlilikte azalma özellikle aktivasyon dönemlerinde gözlenmiştir⁷⁹. Çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre barsak florasında bazı belirgin değişimler saptanmıştır. Bunlardan en önemlileri Lactobacillus Salivarius ve Prevotella Copri türlerindeki artıştır^{80,81}. Ayrıca Eggerthella ve Collinsella gibi zararlı türlerde artış ile birlikte Faecalibacterium gibi yararlı türlerde azalmalar görülmüş ve ilginç olarak DMARD tedavisi ile mikrobiyal bozulmada düzelmeler kaydedilmiştir⁸⁰.

Ankilozan spondilit (AS); daha çok santral (sakroiliak ve intervertebral) eklemleri tutan ayrıca periferik büyük eklemleri de asimetrik tutabilen ve ankiloza yol açan kronik seronegatif imflamatuvar bir

artrittir⁸². AS ve bu grup diğer seronegatif spondilartropatilerde barsak mikrobiyasında değişimler gözlenmiştir. Lactospiraceae, Ruminococcaceae ve Prevotellaceae de artışlar, Streptokok ve Actinomyces grubunda kontrollere göre azalma gözlenmiş^{83,84}. İlginç olarak ankilozan spondilit ve reaktif artrit patogenezinde suçlanan Klebsiella gibi türlerde bir artış saptanmamıştır⁸⁵. Juvenil romatoid artritte de ankilozan spondilitte benzer şekilde Clostridium Leptumda azalma ve gene Clostridia grubundan olan Faecalibacterium Prausnitzii de azalma saptanmıştır^{86,87}. Psöriatik artritte de Ruminococcus ve Akkermansia suşlarında azalma görülmüştür⁸⁸.

Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar

Geçtiğimiz yüzyıl başlarında bir askeri cerrah hastaların barsak fonksiyonarı ile duyu durumları arasında bir bağlantı olduğunu, midelerindeki fistülden gastrik sekresyonlarını monitörize ederek bulmuş ve açıklamıştı⁸⁹.

Özellikle son birkaç dekatta barsak florasının otizm, hiperaktivite bozukluğu, demans, depresyon ve diğer mood bozuklukları üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda yayın yapılmıştır. Şizofreni, major depresyon ve bipolar hastalık gibi major psikiyatrik bozuklukların temelinde kronik imflamatuvar sürecin yattığının gösterilmesi bu hastalıkların patogenezinde mikrobiyanın önemini destekler niteliktedir. Patogenezde disbiyoz ile oluşan intestinal permeabilite artışı ve akabinde LPS geçişi sorumlu tutulmaktadır. LPS santral sinir sistemi modülasyonunda önemlidir. Bunu takiben oluşan imflamatuvar sitokinler, nöropeptid sentezi ile fizyolojik beyin aktivitesini değiştirir⁹⁰.

Rhee ve arkadaşları, enterokromafin hücreler üzerinden olan beyin barsak arasındaki karşılıklı etkileşimi gözlemlemişlerdir. İntraluminal barsak stimülasyonu ile oluşan uyarılar merkezi sinir sistemine ulaşarak beyin aktivitesi, ağrı algısı, immun cevap, emosyonel kontrol ve daha bir çok homeostatik fonksiyonu etkilerler. Ancak bu etkileşim tek taraflı değildir. Beyinden gelen stimuluslarla da barsak florasında değişiklikler, barsak geçirgenliği ve motilitesi ve sekresyonlarında hipotalamus hipofiz adrenal aks aktivasyonu ile değişiklikler yapmaktadır^{91,92}. O-Mahony ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bunu kanıtlar nitelikte anneden erken ayrılan ratlarda aktive olan hipotalamohipofizer adrenal aks üzerinden artan kortikosteron miktarının immun cevap ve fekal mikrobiyatayı değiştirdiği gösterilmiştir⁹³.

Otizm Spektrum Bozuklukları

Otizm spektrum bozuklukları; kısıtlı ve tekrarlayıcı hareketler, bozulmuş sosyal iletişim yeteneği ile giden bir dizi nörodavranışsal bozukluklar bütünüdür. Otizm bu spektrumun primer tipini temsil eder⁹⁰. Otistik çocuklarda gut mikrobiyatada değişimler görülmüştür. Clostridium türünde en az 10 kat artış ile birlikte Bakteroid ve Firmicutlar arasında Bakteroidler lehine bir artış ve Bifidobacterium, Lactobacillus, Sutterella, Prevotella Ruminococcus ve Alcaligenaceae ailelerinde artış mevcuttur⁹⁴⁻⁹⁶.

Bolte, otistik davranış bozukluğu gösterenlerde intestinal mikrobiyatayı bozan antibiyotik kullanım oranlarının fazla olduğunu bulmuş bundan yola çıkarak barsaktaki subakut-kronik tetanus enfeksiyonunun otizm patogeneğinde önemli olabileceğini ileri sürmüştür⁹⁷. Sandler ve arkadaşları; nörotoksin üreten bakteri kolonizasyonunun otistik semptomlara yol açabileceğini ileri sürerek otistik çocukları oral az emilen antibiyotiklerde tedavi etmişler ve davranış paternlerinde kısa dönemli düzelmeler görmüşlerdir⁹⁸. Emanuelle ve arkadaşları otistik hastalarda serum LPS düzeyini daha yüksek bulmuşlar ve sosyalizasyon düzeyi ile ters orantılı bir değişim saptamışlardır⁹⁹. Otistik beş çocukta fekal mikrobiyata transplantasyonu ile yapılan bir çalışmada bu çocuklardan ikisinde otistik semptomlarda düzelmeler görülmüştür^{100,101}. Buna karşın bazı çalışmalarda otistik çocuklar ve normal yaşlıları arasında mikrobiyata açısından fark görülmemiştir¹⁰². Vaka sayısı ve seçim kriterlerindeki farklılık dolayısı ile çalışma sonuçlarında farklılıklar mevcut olup daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Sendromu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu tanım olarak dikkat ve odaklanmada bozukluk, impulsif davranışlar ve hiperaktivite ile karakterizedir. Genetik ve somatik mutasyonlar perinatal olumsuz maruziyetler epigenetik faktörler, sosyoekonomik ve çevresel faktörler oluşumunda etkilidir¹⁰³.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda astımlı, besin alerjili ve egzemalı çocuklarda dikkat eksikliği ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukların daha sık görüldüğü ortaya koymuştur¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. Gıda boyalarından arındırılmış özel diyet ile dikkat eksikliği semptomlarında bazı düzelmeler görülmüştür¹¹⁰.

Depresyon

Depresyon; sürekli mutsuzluk hissi, aralıklı ölüm düşünceleri, ya-

şam aktivitelerine karşı ilgiyi yitirme ile birlikte giden major duygu durum bozukluğudur. Genetik ve çevresel faktörler, immün disregülasyon sonucu oluşur. Barsak disbiyozisi ile geçirgenliğin artışı ve sızan LPS miktarındaki artış ile birlikte kronik inflamatuvar ve immün cevap depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların oluşumunda etkili olmaktadır. Bunu destekler nitelikte lipopolisakkarit artışı proinflamatuvar sitokinler ve norepinefrinde artış ve artmış depresyon riski ile birlikte bulunmuştur¹¹¹. Depresyon hastalarında; Alis-tipes türünde artış¹¹² Faecalibacterium cinsindeki azalma ile korele depresif semptomlarda artış saptanmıştır¹¹³. Farelerde mikrobiyata rejenerasyonundan sonra depresif davranışlarda düzelmeler görülmüştür¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Multipl Sklerozis

Multipl skleroz (MS); progresif demiyelinizasyon ve nörolojik fonksiyon bozukluğu ile giden kronik otoimmün bir hastalıktır. Gut mikrobiyanın MS patogeneğinde rolü olduğu ile ilgili birçok kanıt mevcuttur¹¹⁷. Hayvan deneylerinde germ free farelerde TH-17 ve otoreaktif B hücre cevaplarında gecikmeye bağlı deneysel otoimmün ensefalomyelit riskinin daha az olduğu ortaya konmuştur. MS ve deneysel otoimmün ensefalomyelit stres ile presibite olur ve de aynı zamanda barsak mikrobiyata değişimi olur. Stres kaynaklı barsak florası değişimi beyin ve davranış fonksiyonlarını da etkiler¹¹⁸⁻¹²¹. Ayrıca yüksek yağlı diyetin de farelerde barsak mikroflora değişimi ile otoimmün ensefalomyelit ciddiyetini arttırdığı saptanmıştır¹²².

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı; genellikle ileri yaşlarda gelişen; substantia nigra ve diğer santral sinir sistemi bölgelerinde alfasynüclein birikimi ve dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu ile giden ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluktur. Klasik semptomları rijite, yürüme bozuklukları, bradikinezi, istirahat tremoru gibi motor bozukluklardır. Fakat koku duyusu kaybı, gastrointestinal, kardiyovasküler ve ürogenital sistemi etkileyen bir çok otonom bozukluk da hastalık seyrinde görülür¹²³.

Yutma sıklığının azalmasına bağlı hipersalivasyon, gastroparezi ve konstipasyon Parkinson hastalarının %50'sinden fazlasında görülen semptomlardır¹²³. Parkinsonlu hastaların genelinde olan kabızlık, hastalık başlangıcından en az 10 yıl önce kendini gösterir. Bu da hastalığın aslında bağırsakta başladığını işaret eder¹²⁴.

Gastrointestinal değişimler, barsak beyin aksındaki karşılıklı etkileşimlerle, sağlıklı zamanlarda olduğu gibi hastalık zamanında da düzenlenir. Barsak mikrobiotasındaki değişimler barsak motilitesini, salgı fonksiyonunu, intestinal geçirgenliği ve immün cevapları regüle eder, bunu enterik epitelyal immün hücreleri ve nöral ve glial hücreleri etkileyerek yaparlar¹²⁵. Disbiyoz ve sonucunda gelişen intestinal geçirgenlik artışı sonucu artmış proimflamatuvar durum alfa-syn birikiminde promotör olarak rol alır. Fakat bu etkileşimin ayrıntılı mekanizmaları henüz açığa çıkarılmamıştır. Sui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LPS aracılı imflamasyonun beyine alfa-syn uptake ini arttırabileceği ortaya konmuştur¹²⁶. 10 ay anti-biyotik tedavisi ile mikrobiota revizyonu ile nörolojik semptomların tamamen yok olduğu görülmüştür¹²⁷.

Parkinsonlu hastalarda barsak mikrobiotasındaki temel değişimler Prevotellaceae türünde azalma ve Enterobacteriaceae türündeki relatif artıştır¹²⁸. Prevotella azalması ile birlikte azalan kısa zincirli yağ asidi üretimi ve artan geçirgenlik artışı hastalık patogenezinde primer sorumlu gibi görünmektedir.

Alzheimer Hastalığı ve Demans

Yaşlanma ile birlikte oluşan ilerleyici nörofonksiyonel bozukluk demans olarak adlandırılır. Altmışbeş-altmışdokuz yaş arasındaki kişilerin %1 ini etkilerken, ileri yaşlarda prevalans %30-40' lara kadar çıkmaktadır. Altmışbeş yaş üzerinde ortalama prevalans %6-8 dir. Demansın en sık sebebi de Alzheimer Hastalığıdır. Alzheimer Hastalığında merkezi sinir sisteminde bir çok bölgede alfa-beta amiloid birikimi gösterilmiştir. Yaşlılarda daha önceden bahsedildiği şekilde gut mikrobiotasında önemli değişiklikler olmaktadır. Proimflamatuvar formların artışı ile artan kronik imflamatuvar sürecin alfa-beta amiloid birikiminde de rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu ilişkinin tam mekanizması henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte senil plak lezyonlarında bakteriyel komponentler ve endotoksin fragmanları bulunmuştur¹²⁹⁻¹³². Ayrıca bakteriyel peptidoglikan, LPS ve amiloid peptidlere karşı santral sinir sisteminde TLR-2 üzerinden oluşan imflamatuvar yanıtın moleküler benzerlik üzerinden nörodejenerasyona yol açtığı speküle edilmektedir¹³³. Alzheimer Hastalığında alfa-beta birikimi, artmış free radikal oluşumu ve oksidatif toksisiteye sekonder bir cevap niteliğinde gelişmektedir¹³⁴. Patogenezde barsak mikrobatasının önemi anlaşılmış olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç ve Özet

Mikrobiota birlikte yaşadığımız mikroskopik canlılar bütünüdür. İnsan fizyolojisi ve patolojik süreçlerle alakası giderek artan bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal ve ektragastrintestinal bir çok patolojik süreçte mikrobiotadaki dejenerasyonun önemi artık anlaşılmıştır. Mikrobiatanın önemi bu kadar büyük iken ilerleyen zamanlarda birçok hastalığın tedavi sürecinde giderek artan oranda mikrobiota modülasyonu ile ilgili gelişmeler ve buluşlar olması kaçınılmazdır. Ancak yeni ve daha kapsamlı çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Kim D,Zeng MY et al. The interplay between host immune cells and gut micorbiota in chronic inflammatory diseases. *Experimental and molecular medicine* 2017;49.
- Konturek P C,Hazin D ,Brzozowski T et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extragastrintestinal diseases. *Journal of physiology and pharmacology* 2015,66,4,483-491.
- EckburgPB, et al. Diversity of the human intestinal micorbial flora. *Science* 2005;308:1635-38.
- Frank DN et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatroy bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2007;104:13780-85.
- Stout MJ et al. Identification of intracellular bacterial in the basal plate of human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet. Gynecol.* 2013;208-226.
- Jimenez E et al. Is meconium from healty newborns actual sterile? *Res microbiol* 2008;159:187-9.
- Gueimonde M, Sakata S,et al. Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:166-70.
- Vaishampayan PA, Kuehl JV, et al.Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol* 2010; 2:53-66.
- Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118:511-21.
- 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 USA* 2010; 107:11971-5.
- Nelun Barfod M, Magnusson K,et al. Oral microflora in infants delivered vaginally and by caesarean section. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21:401-6.
- Kinross J, Nicholson JK. Gut microbiota: dietary and social modulation of gut microbiota in the elderly. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:563-4.
- 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 USA* 2011; 108 (Suppl. 1):4586-91.
- Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes* 2012; 3:57-60.
- CT Peterson,V Sharma et al. Immune homeostasis,dysbiosis and therapotic modulation of gut microbiata. *Clinical Exp Immunology* 2014; 363-77.
- Altuntaş Y,Batman A. Mikrobiata ve metabolik sendrom.Türk Kardiyoloji Derneği Ars 2017;45(3): 286-96.
- Al-lahhamSH, Peppelenbosch MP et al. Biological effects of propionic acid in humans;metabolism potential applications and underlying mechanisms.*Biochim Biophys Acta* 2010;1801:1175-83
- Heerdt BG et al. Short chain fatty acid initiated cell cycle arrest and apoptosis of colonic epithelial cells is linked to mitochondrial function. *Cell Growth Differ* 1997;8:523-532
- Bercik P collins Sm et al. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:405-13.
- Konturek PC et al. Stress and the gut:pathophysiology clinical consequences,diagnostic approach and treatment options.*Jphysiol Pharmacol* 2011;62:591-99.
- Szabo G. Gut liver axis in alcoholic liver disease.*Gastroenterology* 2015;148:30-36
- Czepiel J, Biesiada B, Brzozowski T, et al. The role of local and systemic cytokines in patients infected with *Clostridium difficile*. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65: 695-703.
- Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 6): 5-12.
- Tacke D, Wisplinghoff H, Kretzschmar A, et al. First implementation of frozen, capsulized faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection into clinical practice in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2015; Jul 7: S1198-743X(15)00689-8.
- Eiseman B, Silen W, Bascom CS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859.
- Van Nood E et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415.
- Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109: 1065-1071.
- Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobata ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 2017 ;2:148-157.
- Matsuoka K,Kanai T. The gut mikrobiota and inflammatory bowel disease. *Semin İmmunopathol.* 2015;37:47-55.
- Takaishi H et al (2008) Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol* 298:463-472.
- Pitcher MC et al. The contribution of sulphate reducing bac- teria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46:64-72.
- Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581.
- Gevers D et al The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15:382-392.
- Dylag K, Hubalewska-Mazgaj M,et al. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1149-1155.
- Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD- challenges and controversies. *Gastroenterology* 2014; 146: 1554-1563.
- Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G529-G541.
- Festi D,Schiumerini R et al. Gut microbiota and metabolic syndrome.*World Journal of Gastroenterology* 2014;21;20(43):16079-94.
- Harststra AV,Bouter K. Et al. Insights in to The Role of The Microbioma in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:159-165.
- Sanacruz A,Collado MC et al. Gut microbiota composition is associated with body weight gain and bipochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010;104:83-92.
- Penders J, Thijs C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-21.
- Turnbaugh PJ,Backhed F et al. Diet induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome.*Cell Host Microbe* 2008;3:213-223.
- Hildebrandt MA,Hoffmann C et al. High fat diet determines the composition of the murine gut micorbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009;137:1716-24.
- De Filippo C, Cavalieri D et al. Impact of diet in shaping gut micorbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-96.
- Brinkworth GD,Noakes M et al Comparative effects of very low charbonhydrate ,high fat and high carbonhydrate,low fat weight loss diets on bowel habit and faecal short chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr.* 2009;101:1493-1502.

45. Cani PD, Amar J et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772
46. Lam YY, Ha CW et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet induced obese mice. *PLoS One* 2012;7:e34233
47. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5:178ra41
48. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049-3057.
49. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2365-2370.
50. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germ free mice. *ISME J* 2013;7:880-84.
51. Backhed F, Ding H et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-23.
52. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-46.
53. Kalliomaki M, Collado MC et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-38.
54. Karlsson CL, Onnerfalt J et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (silver Spring)* 2012;20:2257-2261.
55. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99-103.
56. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
57. Zhang X, Shen D, Fang Z et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *Plos One* 2013;8:e71108.
58. Wu X, Ma C et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type 2 diabetes. *Curr Microbiol* 2010;61:69-78.
59. Vrieze A, Van Nood E et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-16.
60. Membrez M, Blancher F et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J* 2008;22:2416-26.
61. Amar J, Serino M et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011;54:3055-61.
62. Creely SJ, McTernan PG et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E740-47.
63. Rivera CA, Adegboyega P, Van Rooijen N et al. Toll like receptor 4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatology* 2007;47:571-79.
64. Karlsson FH, Tremaroli V et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99-103.
65. Spruss A, Kanuri G et al. Toll like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 2009;50:1094-1104.
66. Miele L, Valenza V et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87.
67. Mouzaki M, Comelli EM et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;58:120-7.
68. Zhu L, Baker SS et al. Characterisation of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601-9.
69. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260
70. Ownby DR, Johnson C, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288: 963-972.
71. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
72. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 94
73. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 842-850
74. 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: 11971-11975.
75. Renz-Polster H, David MR, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1466-1472.
76. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012; 13: 440-447.
77. Stensballe LG, Simonsen J, et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013; 162: 832-838.e833.
78. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159-166.
79. Chen J, Wright K, Davis JM, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 2016; 8: 43.
80. Zhang X, Zhang D, Jia H. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21: 895-905.
81. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* 2013; 2: e01202.
82. Gill T, Asquith M et al. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 July;27(4):319-25.
83. Nagalingam NA, Kao JY, Young VB. Microbial ecology of the murine gut associated with the development of dextran sodium sulfate induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:917-926.
84. Ebringer R, Cooke D, Cawdell DR et al. Ankylosing spondylitis: klebsiella and HL-A B27. *Rheumatol Rehabil*. 1977; 16:190-196.
85. Tani Y, Tiwana H, Hukuda S et al. A. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997; 24:109-114.
86. Stoll ML, Kumar R, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16:486.
87. Stebbings S, Munro K, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:1395-1401.
88. Willing BP, Dicksved J et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010; 139:1844-1854. e1841.
89. de Silva HJ, Millard PR, Soper N, Kettlewell M, Mortensen N, Jewell DP. Effects of the faecal stream and stasis on the ileal pouch mucosa. *Gut* 1991; 32: 1166-1169
90. Mangiola F, Janiro G, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Gastroenterol* 2016; J 7;22(1):361-68.
91. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314.
92. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701-712.

93. O'Mahony SM, Marchesi JR, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 263-267 [PMID: 1872316]
94. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S6-S16.
95. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6459-6465.
96. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 2005; 54: 987-991 [PMID: 16157555]
97. Bolte ER. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses* 1998; 51: 133-144.
98. Sandler RH, Finegold SM, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000; 15: 429-435
99. Emanuele E, Orsi P, et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett* 2010; 471: 162-165.
100. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clinical psychopharmacology and neuroscience* 2016; 14(3):231-37.
101. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:79-84
102. Gondalia SV, Palombo EA, Knowles SR, et al. Molecular characterization of gastrointestinal microbiota of children with autism (with or without gastrointestinal dysfunction) and their non-typical siblings. *Autism Res* 2012; 5:419-427.
103. Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25(6):423-434.
104. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 186-194.
105. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of *Clostridium difficile* infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 409-416.
106. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1885-95.
107. Desbonnet L, Clarke G, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 165-173.
108. Soczynska JK, Mansur RB, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res* 2012; 235: 302-317.
109. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, et al. Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37: 222-226.
110. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51(1):86-97.
111. Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PLoS One* 2011; 6: e28330.
112. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1155-1162.
113. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 48:186-194.
114. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 255-264.
115. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 666-673.
116. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics maybe an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64: 533-538.
117. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011; 479(7374):538-541.
118. Theoharides TC, Enakua S, Sismanopoulos N, et al. Contribution of stress to asthma worsening through mast cell activation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109(1):14-19.
119. Chandler N, Jacobson S, Connolly R, Esposito P, Theoharides TC. Acute stress shortens the time of onset of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in SJL/J mice. *Brain Behav Immun* 2002; 16:757-763.
120. Tache Y, Martinez V, Million M, Wang L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280(2):G173-G177.
121. Gur TL, Worly BL, Bailey MT. Stress and the commensal microbiota: importance in parturition and infant neurodevelopment. *Front Psychiatry* 2015; 6:5.
122. Piccio L, Stark JL, Cross AH. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Leukoc Biol* 2008; 84(4):940-948.
123. Mulak A, Bonaz B, et al. Brain-gut microbiota axis in Parkinson's Disease. *World J Gastroenterol* 2015 Oct 7; 21(37):10609-620.
124. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015; 21:102-111.
125. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 296-298.
126. Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides* 2014; 62: 197-202.
127. Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease. *New Sci* 2011; 209:8-9.
128. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350-358.
129. Hill J, Bhattarjee S, et al. The Gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology* 2014 . 4;5:43.
130. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* (2014). doi:10.1053/j.gastro.2014.01.058
131. Schwartz K, Boles BR. Microbial amyloids-functions and interactions within the host. *Curr Opin Microbiol* (2013) 16:93-9
132. Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *J Alzheimers Dis* (2014) 39:169-79.
133. Li J, Lee DS, et al. Evolving bacterial envelopes and plasticity of TLR-2-dependent responses: Basic research and translational opportunities. *Front Immunol* 4,347.
134. Smith MA, Perry G, et al. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature* 382,120-121.
- 135.