# BAĞIRSAĞINIZDAKİ BAKTERİLER RUH HALİNİZİ AÇIKLAR MI?

Intestinal
Mikrobiyota/Mikrobiyom
Analizleri

synevo
LABORATUVARLARI

synevo
LABORATUVARLARI

synevo
LABORATUVARLARI

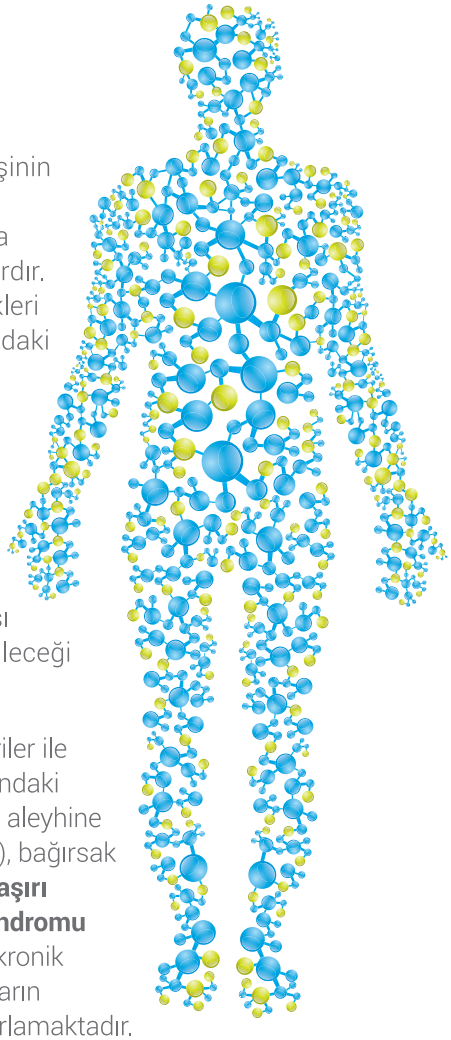
# İNTESTİNAL MİKROBİYOTA / MİKROBİYOM ANALİZLERİ

# MİKROBİYOTA ve MİKROBİYOM

**Mikrobiyota**, insan vücudunda kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların tamamını ifade eden bir terimdir. **Mikrobiyom**, ise bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu olarak tanımlanmaktadır. İnsan mikrobiyotası; başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bu mikrobiyal topluluğun büyük kısmı başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. İnsan vücudundaki mikroorganizma sayısı insan hücre sayısından 10 kat fazla, genom sayısı ise insan genomuna göre 100 kat fazladır ve tamamı yaklaşık 1-1.5 kg ağırlığındadır. İnsan gastrointestinal sistemi vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmakta ve 500'den fazla türe ev sahipliği yapmaktadır. Konakçı ile birlikte varlığını devam ettiren bu mikroorganizmalar normal bağırsak florasını oluştururlar. Sindirim kanalındaki bu mikrobiyal denge; gastrointestinal sistemin fonksiyonu, bağışıklık sisteminin dengesi, enerji homeostazı, lipid ve karbonhidrat metabolizması ile beyin fonksiyonları ve davranışlar üzerinde önemli rol oynar (1). Yapılan araştırmalar, vücudumuzdaki bu mikrobiyal topluluğun metabolik, immünolojik, nöroendokrin açıdan her gün yeni bir fonksiyonunu daha ortaya koymaktadır. Vücudumuzda çok büyük bir hacme ve oldukça önemli fonksiyonlara sahip olmasına rağmen yıllarca gözardı edilen bu mikrobiyal topluluk için artık **''yeni bir organ- süper organ''** tanımlamaları yapılmaktadır (2).

Mikrobiyota sindirim esnasında sanal bir biyoreaktör olarak çalışarak besin maddelerinin yararlı hale dönüştürülmesinde önemli rol oynar (3). Bazı B vitaminleri, K vitamini, folat ve kısa zincirli yağ asitleri bu bakteriler tarafından sentezlenir. Bir bireyin günlük enerji ihtiyacının % 10 kadarı bu bakterilerin fermantasyonundan elde edilir. Gastrointestinal mikrobiyota, normal bağışıklık sisteminin sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir (4). Bağışıklık ve nöromotor fonksiyonun modülasyonu, mukozal bariyer fonksiyonu ve anti-patojen etkileri bulunur (5-7). Mikrobiyota tarafından salgılanan çözünür ürünler (mediyatörler) de önemli fizyolojik fonksiyonlara aracılık eder (8,9).

Gastrointestinal kanaldaki bakteriyal flora kişisel farklılıklar göstermekte ve parmak izi kadar bireye özgü özellikler taşımaktadır. Bireye özgü kolonik floranın oluşmasında doğum şekli (vajinal, sezaryan), annenin vajinal ve kolonik florası, doğum sonrası beslenme tarzı (anne sütü, hazır mama), yakın çevre florası etkilidir. Bireye özgü kalıcı flora ilk üç yaşta oluşur.



Daha ileri yaşlarda kişinin beslenme tarzının ve yaşam koşullarının da flora üzerine etkisi vardır. Kişinin genetik özellikleri yanında, kolonik floradaki bireysel farklılıkların bazı hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle kolonun yararlı bakteriler ile kolonize edilerek olası hastalıkların önlenebileceği düşünülmektedir.

Kolonda yararlı bakteriler ile zararlı bakteriler arasındaki dengenin sağlıklı flora aleyhine bozulması (disbiyozis), bağırsak bariyerinin bozularak **aşırı geçirgen bağırsak sendromu** (leaky gut) oluşması, kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu hastalıkların etyopatogenezinde genetik yatkınlığın yanı sıra, bağırsak florasındaki dengenin bozulması ile birlikte mukozal immün yanıtta oluşan anormallik ve tolerans bozukluklarının rolü olduğu düşünülmektedir (10).

İkinci Dünya savaşından sonra batı dünyasındaki sosyo-ekonomik refah artışı ile hijyenik yaşam tarzı, raf ömrü uzun ve katkı maddeleri içeren rafine beslenme alışkanlıkları ön plana çıkmıştır. Bunun yanında sanayileşme ile birlikte hayatımıza giren endüstriyel toksinler, plastik, kimyasal ve metaller, aşırı ilaç kullanımı (antibiyotik, non-steroid antiinflamatuvar ağrı kesiciler, proton pompa inhibitörü mide ilaçları vb), deterjanlar, tarımda kullanılan insektisitler disbiyozisin en önemli etkenleri olarak sayılırlar. Araştırmalar bağırsak flora bozukluğunun kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimine zemin hazırladığını ortaya koymaktadır. Batılı yaşam tarzı olan ülkelerde, son 50 yılda **kronik inflamatuvar hastalıklarda** ciddi bir artış gözlenmektedir. Kronik inflamasyon zemininde gelişen hastalıklar arasında **diyabet, romatizmal hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kalp damar hastalıkları,**

**allerjiler, ekzama, akne rozasea, vitiligo gibi deri hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hashimoto troiditi, depresyon, parkinson veya multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar** sayılmaktadır (11).

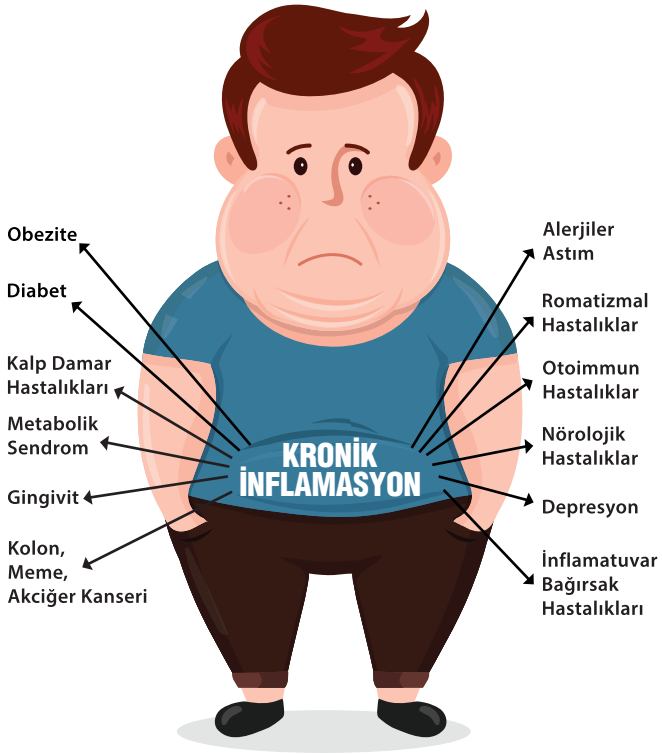
İnsan sağlığını daha iyi hale getirmek için yararlı bakterilerin kullanımı yüz yıldan beri insanlığın gündemindedir. İnsan sağlığına yararlı canlı bakterilere **probiyotik** denir. Bunlar genellikle **Bifidobakteria ve Laktobasillus** gibi laktik asit oluşturan bakteriler olup, en çok yoğurt ve diğer süt ürünlerinde bulunur. Bu bakteriler patojen ve toksik değildir. Diyetle alınan, sindirilmeyen, fermente olabilen ve bağırsakta bulunan yararlı bakterilerin çoğalmasını sağlayan besin maddelerine **prebiyotik** (frukto-oligosakkaritler, inülin, galakto-sakkaritler, laktüloz, laktilol), probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanımına ise **sinbiyotik** (bifidobakteria + frukto-oligosakkaritler vb) denir.

Kommensal mikrobiyotanın metabolizma ve beslenme fonksiyonlarına katkıda bulunmasının yanı sıra probiyotiklerin başka yararlı etkileri de bulunmaktadır. Probiyotiklere atfedilen bu özel etkiler; bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, duyu-motor fonksiyonlarının düzenlenmesi, bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun arttırılması ve anti-patojen etkilerdir (Şekil 1).

Probiyotiklerin fayda sağladığı mekanizmalar spesifik probiyotik suşla ilişkilidir. Bu nedenle probiyotik kullanımında klinik endikasyonun ve hangi suşla ilgili olduğunun dikkate alınması önemlidir (12,13). Antibiyotiklerin klinik kullanımdaki reçeteleme esasları gibi, probiyotiklerde de klinik duruma özgü suşun ve dozajın seçimine odaklanılmalıdır. Yapılan çalışmalar ile gelecekte, belirli bir probiyotik suşun, hastanın spesifik patojenik defekti, klinik problemi ile ilgisi ve mekanizmalar daha iyi anlaşılır hale gelecektir.

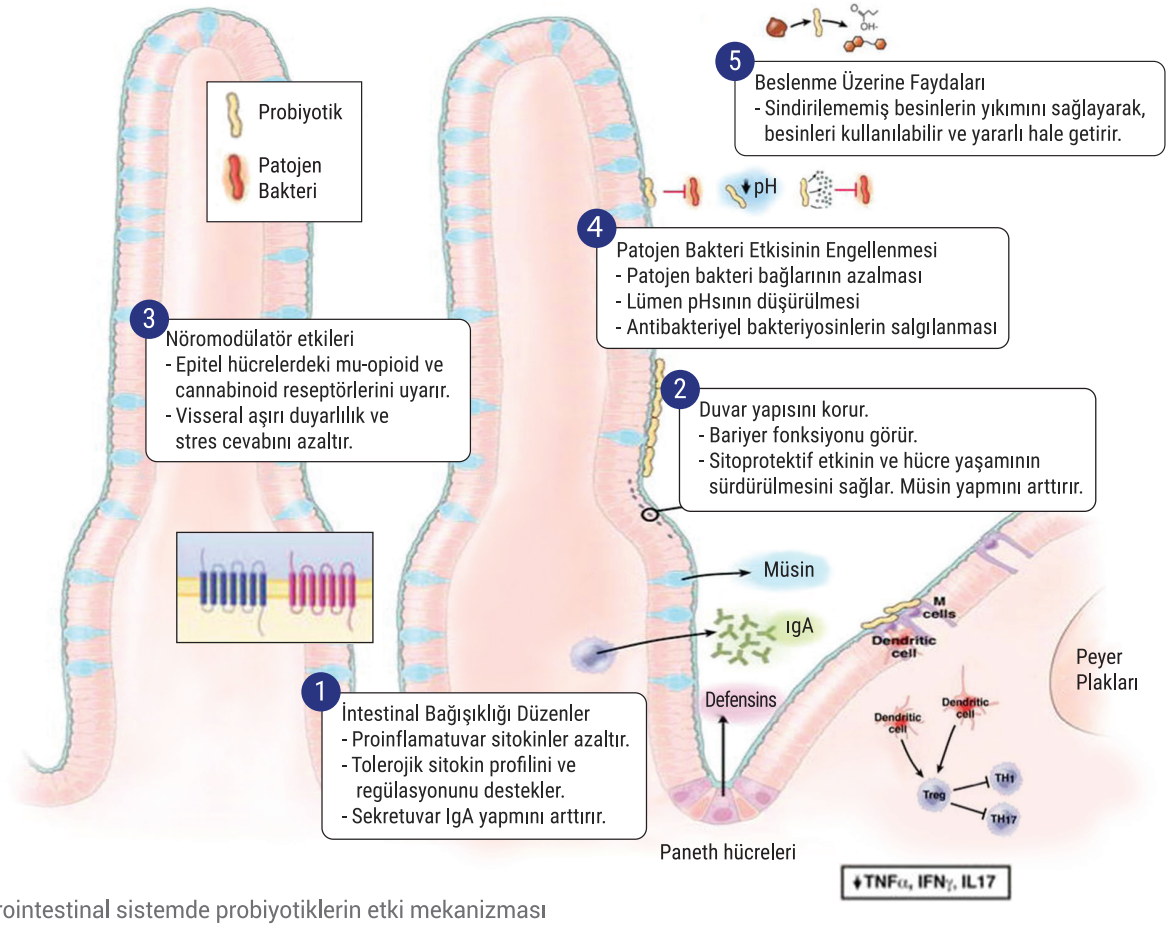
### "Sağlıklı" Mikrobiyomun Gelişmesini Bozan Faktörler

Sağlıksız beslenme alışkanlıkları mikrobiyom üzerinde daha bebeklik döneminden başlayarak olumsuz etkiler yapmaktadır. Yaşamın ilk aylarında bebek mamalarının kullanılması bunun bir örneğidir. Genç ve erişkin yaşlarda ise stres, endüstriyel ve işlenmiş gıdalar, tatlandırıcılar, katkı maddeleri, alkol ve çevresel toksinler, antibiyotik ve böcek öldürücülere maruz kalınması mikrobiyomu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. Patojen ve fizyolojik mikroorganizmalar arasında ayrım yapmayan (gereksiz) antibiyotik tedavileri disbiyozların gelişmesinin başlıca sebebidir.O nedenle disbiyozdan korunmak için antibiyotik kullanımı sırasında ve sonrasında "sağlıklı" mikrobiyomun yeniden oluşturulmasını sağlamak için probiyotik desteğinin önemi anlaşılmaktadır.




Günümüzde sağlıklı bir mikrobiyota için **fekal transplantasyon** çalışmaları başlatılmış ve sağlıklı donörlerin gaytasının hasta bireylere transferi ile kalıcı sağlıklı bir mikrobiyota yapılanması üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Fekal transplantasyonun yararları ve riskleri üzerine tartışmalar devam etmesine rağmen tekrarlayan C. difficile infeksiyonlarında 273 olguda % 90 başarı sağlanmış ve yan etki görülmemiştir (14).

Bu bulgular özellikle tedavi çözümü kısıtlı olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları, idiyopatik konstipasyon, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sistem hastalıkları için umut ışığı olmuştur. Fekal transplantasyon ile elde edilen başarılı sonuçlar gelecekte evrensel donör sektörünü, dondurulmuş gayta bankacılığını ve farklı bakteri suşlarını içeren sentetik gayta yapımını gündeme getirebilir.




Şekil 1. Gastrointestinal sistemde probiyotiklerin etki mekanizması

# MİKROBİYOTA - HASTALIK İLİŞKİSİ

## Mikrobiyota ve Bağırsak Hastalıkları

Kolonda yararlı bakteriler ile zararlı bakteriler arasındaki denge bozulunca kronik inflamasyon ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinin azaldığı ve bunların yerini farklı mikroorganizmaların aldığı bilinmektedir.

Yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyomunun inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişiminde anahtar rol oynadığını kanıtlamıştır (15). Doğal immün yanıtta, kommensal bakterilere karşı gelişen kusurlar, bu organizmalara karşı aşırı bağışıklık cevabı ile sonuçlanır ve bu mekanizma Crohn hastalığı (CD)'nın patogenezinde önemli rol oynar (16). Bazı kilit CD risk genleri, bakteriyel öldürme mekanizması ile ilgilidir ve bu nedenle antibiyotiklerin CD ve kese iltihabında (pouchitis) terapötik etkinliği vardır (16,17). CD'ye kıyasla, bağırsak bakterileri, ülseratif kolit patogenezinde daha az rol oynar (18). Ancak, hasta yönetiminde probiyotiklerin tedaviye katkısı ülseratif kolit ve kese iltihabında CD'den daha iyidir. Ancak aktif kolit olgularında probiyotik kullanılması sakıncalıdır. Mukozal hasar nedeniyle probiyotik bakterilerin mukozal bariyeri geçerek bakteriyemi yapma olasılığı vardır. **Crohn Hastalığının** yönetiminde probiyotik kullanımını destekleyen herhangi bir data yoktur (19-22). **Ülseratif kolitli** olgularda bağırsak florasında Lactobacillus, Bifodabacterium türleri azalırken Bacteroides vulgarus ve Fusobacterium, Enterococcus, invaziv Escherichia coli artmıştır. Ülseratif kolit tanısı konmuş olgularda probiyotiklerin faydalarını gösterteren çalışmalar bulunmaktadır (23,24). Probiyotiklerin, **akut infeksiyöz diyare** (25-30), **antibiyotik kullanımı ile ilişkili diyare** (31,32), **Clostridium Difficile ile ilişkili diyare** (33-37), **irritabl bağırsak sendromu (IBS)** (38-40) üzerine de olumlu etkileri bildirilmektedir.

## Mikrobiyota ve Allerjik Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda, son yıllarda allerjik hastalıkların giderek arttığı bildirilmektedir. Atopi patogenezinde; genetik yatkınlık, çevresel antijenlere karşı immün regülasyonda bozukluğun yanı sıra, deri ve gastrointestinal mukozal bariyer fonksiyonlarında anormalliğin de etken olduğu düşünülmektedir. Atopik hastalıkların görülme sıklığının özellikle batı toplumlarında artmasından hijyenik şartların artması, aile yapısının küçülmesi, steril besinlerin tüketilmesi ve sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ile birlikte küçük yaşlarda çocukların mikroorganizmalar ile daha az karşılaşmasının sorumlu olduğu teori "hijyen teorisi" adı altında kabul görmektedir.

Allerji gelişen çocuklarda flora Clostridium'dan zengin iken Bifidobacterium'dan fakir bulunmuştur. Allerjik bünyesi olan çocuklara Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) ve Bifidobacterium Lactis (Bb-12) içeren besinler verildiğinde, allerji semptomlarının daha kolay kontrol altına alınabileceği belirtilmektedir. Gebelerde ve yeni doğanlara LGG verildiğinde ileriki dönemlerde atopik dermantit oranında % 50 azalma saptanmıştır. Probiyotikler bağırsaktaki koruyucu mukoza bariyerini güçlendirir ve böylece bağırsak geçirgenliğini azaltarak allerjik maddelerin geçmesini engeller. Ayrıca, probiyotikler sekretuvar IgA antikor yapımını arttırarak mukozal bağışıklığı arttırırlar (41-42).

## Mikrobiyota ve Obezite

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada Firmicutes/Bacteroidetes oranı ile vücut ağırlığı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır: Firmicutes sayısı ne kadar az ya da Bacteroidetes sayısı ne kadar yüksekse vücut ağırlığı o ölçüde düşüktür.

Şekil 6'da Amerika'da yapılan bir çalışmada, düşük yağlı ve düşük karbonhidratlı diyetlerde Bacteroidetes sayısının artan kilo kaybı ile birlikte nasıl arttığı gösterilmektedir (Ley R. et al. 2006). Fazla kilolu insanlarda Firmicutes sayısının yüksek oluşu, dışkıda kısa zincirli yağ asitlerinin bağırsaklarda bariz biçimde yüksek yoğunlukta olmasıyla açıklanabilir. Hayvan modelinde adipöz farelerde dışkıda kısa zincirli yağ asitlerinin belirgin ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Kısa zincirli yağ asitlerinden elde edilen enerji miktarı, toplam enerjinin % 8 – 10'u kadar olabilir. Bu da absorbe

edilemeyen karbonhidratlardan, Firmicutes bakterileri tarafından daha çok enerji elde edilmesini yansıtabilir (Duncan S. et al. 2007).

### İrritabl Kolon Sendromu

Mide-bağırsak yakınmaları olan hastalarda en sık rastlanan rahatsızlık irritabl kolon (hassas bağırsak) sendromudur. Bu sendrom bağırsakların fonksiyonel bir bozukluğu olufp kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmektedir.

İrritabl kolon başlıca semptomları tekrarlayan karın ağrıları, diyare, kabızlık ve flatülanstır. Etiyolojide genellikle enteral motilite bozuklukları, viseral aşırı duyarlılık, genetik yatkınlık, konstitüsyonal ve psişik stres faktörleri sayılabilir. Kapsamlı tıbbi değerlendirmelere rağmen organik bir neden saptanamaz. İnsan mikrobiyomuyla ilgili araştırmalarda irritabl kolan hastalarının birçoğunda bağırsak bakterilerinin bileşimiyle ilgili değişiklikler bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Dorea, Ruminococcus und Clostridium spp. sayılarında yaklaşık 1,5 kat artışa karşılık Bifidobacterium spp. ve Faecalibacterium prausnitzii genuslarında ise belirgin bir azalma kaydedilmiştir (Rajilic-Stojanovic M. et al. 2013).

### Kolorektal Karsinom

En yüksek kolorektal karsinom insidansı Batı Avrupa ülkelerindedir. Genetik faktörlerin (olguların yaklaşık %10'u) yanı sıra sigara, beslenme tarzı ve alkol tüketimi ile birlikte uzun süre devem eden kronik enflamatuaör bağırsak hastalıkları ve disbiyozlar tümör genezine

katkıda bulunan faktörlerdir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada, kolon karsinomunda disbiyotik mikrobiyomun etiyolojik bir anlamı olduğu sonucuna varılmıştır: Fusobacterium nucleatum gibi bakterilerin virülans faktörü olan FadA-Proteini kolon karsinomlarının oluşmasını ve metastaz yapmasını kolaylaştırmaktadır (Flanagan L. et al. 2014). Güncel araştırmalarda kolorektal karsinomlu hastalarda Providencia türlerinin relatif sıklığında artış olduğu bulunmuştur. Bağırsağın Escherichia coli Tip NC101 veya Bacteroides fragilis ile kolonizasyonu da karsinojen etki yapabilir. Bakteri çeşitliliğinin azalması yanında mukoza koruyucu floranın azalması tümör oluşumunda en anlamlı risk faktörleri arasındadır. Akkermansia muciniphila ve Faecalibacterium prausnitzii neoplazilere karşı en önemli korunma faktörleri olarak kabul edilmektedir (Burns M. et al. 2015).

## Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA) en sık rastlanan kronik enflamatuar otoimmün hastalıklar arasındadır. RA hastalarının dışkılarında yapılan bir araştırmada bu örnekler sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında genus düzeyinde anlamlı farklar görülmezken Prevotella türlerinde RA hastalarının %75'inde belirgin bir sapma olduğu bulunmuştur. Buna göre Prevotella copri en sık rastlanan tür olup burada iki patofizyolojik fenomen söz konusudur: Prevotella'nın baskın olduğu mikrobiyomları bulunan hastaların serumlarında proenflamatuar Trimetilamin-NOksit (TMAO) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. İkinci fenomen ise bu mikrobiyomların folik asit (THF) biyosentezinin azalmış olmasıdır.

RA tedavisinde kullanılan bir ilaç olan metotreksat (MTX) bir THF-Antagonisti ve Dihidrofolatredüktaz (DHF) inhibitörüdür. Prevotella'nın baskın olduğu metagenomlarda folik asit biyosentezinin azalmış olduğunun bulunması, MTX terapisi alan RA hastalarında ilginç bir bulgunun ortaya çıkmasına yol açmıştır. Hastaların yaklaşık yarısı primer MTX dozuna yeterli yanıt vermektedir. Öteki yarısında ise genellikle, arzulanan etkinin elde edilmesi için ilaveten intravenöz dozuna gerek duyulmaktadır. Bağırsak mikrobiyomunun analizinde, ilk hasta grubunda Prevotella'nın baskın olduğu bulunmuştur; buna karşılık MTX dozunun yükseltilmesi gereken diğer hasta grubunda Bacteroides'in baskın olduğu bir metagenom bulunmaktadır (Scher J. et al. 2013). Sözkonusu bulgularda hareketle, gelecekte bağırsak florasının metagenomik değerlendirme sonuçları alternatif tedavi seçenekleri ortaya çıkarabilir.

## Kardiyovasküler Hastalıklar

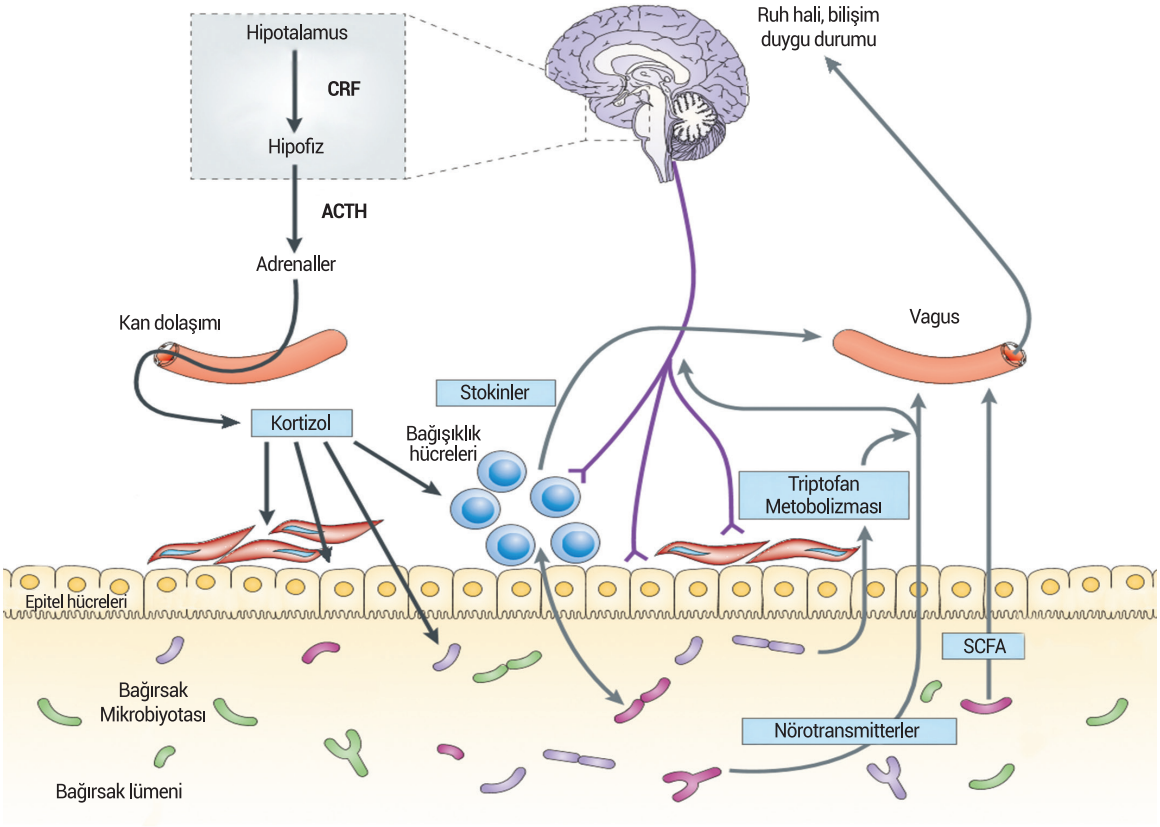
Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada en yaygın hastalık grubudur. Kalp damar hastalıklarına eğilim diğer birçok faktörün yanı sıra proenflamatuar Trimetilamin-N-Oksit (TMAO) oluşmasına bağlıdır. TMAO karaciğerde, kalın bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilen Trimetilaminden (TMA) oluşur. Et tüketimi yüksek olan kimselerde TMA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ettinger G. et al. 2014). Bağırsak bakterilerinin metabolik özelliklerini araştıran çalışmalarda bazı bakterilerin kolin substratından TMA sentezledikleri gözlemlenmiştir. Firmicutes ve Proteobacteria türlerinin kalınbağırsakta TMA üreten başlıca bakteriler olduğu saptanmıştır (Kymberleigh A. et al. 2015). Bu bakteriler, vücutta önemli bir nörotransmiter olan asetilkolin yapımında kullanılan kolin substratı için insanla rekabete girmektedir. Kolin eksikliği, farklı organların işlevlerinin bozulmasına, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, karaciğer parankim hasarı gibi süreçleri teşvik etmektedir. Dengeli beslenmede yeterli metiyonin ve folik asit olduğu zaman ilave kolin alımına gerek yoktur. Dahası bu bilgiler probiyotikler ve prebiyotiklerle hedefli terapiler yoluyla bağırsak florasına yardımcı olunmasının olası kardiyovasküler riskleri önlemede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

## Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Son yıllarda yapılan araştırmalar bağırsak florasının otizm ve demans gibi hastalıkların ve nöropsikiyatrik bozuklukların gelişmesi üzerinde etkisinin olduğu görüşünü güçlendirmiştir. Şizofreni, depresyon ve bipolar bozuklukların oluşmasında enflamatuar süreçlerin rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bu hastalıkların bağırsak florasındaki değişimlerle bağlantılı olması, gastrointestinal kanaldaki değişikliklerin nöropsikiyatrik hastalıklarda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Otistik çocukların dışkı örneklerinde yapılan araştırmalar, sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında Clostridium türlerinin nispi sıklığından 10 katına kadar artışlar olduğu saptanmıştır. İlaveten Bacteroidetes ve Firmicutes sıklık dağılımlarında Bacteroidetes lehine bir artış olduğu bulunmuştur. Bifidobacterium, Lactobacillus, Suterrella, Prevotella, Ruminococcus ve Alcaligenaceae bakterilerinde de artış görülmüştür. Otistik çocukların kan örneklerinde antibiyotik terapisinden sonra Clostridium tetani'ye bağlı kronik bağırsak enfeksiyonları, patolojik kolonizasyon sonucunda nörotoksin çoğalması ve lipopolisakkaritlerde anlamlı yükselme gözlenebilmektedir (Mangiola F. et al. 2016). Depresyon olgularında nöropsikiyatrik bozuklukta immünolojik süreçlerin, genetik yatkınlığın ve çevre

faktörlerine dikkat çekilmiştir. Yakın zamanda ise intestinal mikrobiyomla gözlemlenen korelasyona duyulan bilimsel ilgide artış olmuştur. İntestinal mikrobiyomun karakterize edildiği klinik çalışmalarda Bacteroidetes suşları Alistipes, Lactobacillus ve Bifidobacterium yoğunluğunun depresyon ve fobilerde arttığı saptanmıştır.

Mikrobiyomdaki değişiklikler bağırsak mukozasının geçirgenliğinde artışın yanısıra kanda lipopolisakkatiilerin artmasına bağlı olarak enflamatuar süreçlerin aktive olması sonucunu doğurmaktadır. Bu süreçlerin nöropsikiyatrik hastalıklarda etiyolojik bir faktör olduğu sanılmaktadır. Buna karşılık Faecalibacterium prausnitzii'nin nispi sıklığı ve depresyon şiddetli arasında negatif bir korelasyon vardır. Clostridium sınıfından olan Oscillibacter suşlarının ana metabolizma ürünü valerianik asittir. Valerianik asit γ-aminobütrik asit (GABA) ile yapısal bir benzerliği sahiptir ve GABAa-Reseptörüne bağlanabildiği kanıtlanmıştır. Valerianik asikt metabolizmasına veya üretimine katılan bakterilerin depresyonla bağlantısı olabileceği düşünülmektedir.




**Şekil 3**. Bağırsak-beyin ekseni.

## Mikrobiyota ve Otizm

Otizm benzeri (ASD) patogenezinde bağırsak-beyin ekseninin rol aldığı gündemdedir. Bağırsak-beyin ekseni bir iletişim yolu olarak kabul edilir ve bağırsak-beyin arasındaki bu iletişim iki yönlüdür.
Bağırsak mikrobiyotası, beynin işlevini nöroendokrin, nöroimmün, otonom sinir sistemleri ve mikrobiyotik toksin üretimi yolu ile etkiler (Şekil 3). ASD'li bireylerde bağırsak geçirgenliğinin arttığı (sızdıran bağırsak "Leaky gut") ve toksinlerin, bakteriyel ürünlerin kan dolaşımına geçerek beyin fonksiyonlarını etkilediği bildirilmektedir (47).

# Besin Öğeleri ve Vitaminler

Sağlıklı bağırsak florası insanlar için büyük öneme sahiptir. Bağırsak florasını oluşturan bakteriler sindirilmemiş besin bölümlerini parçalayarak laktik, asetik, propiyonik ve bütrik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri üretirler. Firmicutes ve Bacteroidetes gibi bakterilerin bulunmasına bağlı olarak fermente edilebilen karbonhidratlardan enerji kazanılmasında %10'dan fazla fark oluşabilir (Duncan S. et al. 2007). Bu yağ asitleri daha iyi enerji kazanımının yanı sıra enterositlerin ana enerji kaynağıdır. Kronik enflamatuar hastalıklardan ve bağırsak kanserinden korunmada büyük rol oynamaktadır.
Escherichia coli'nin (Nissle 1917) bir alt tipi gibi başka bakteriler büyük miktarda N-acylphosphatidylethanolamin (NAPE) hormonu üretebilir. Bu hormonun metabolitleri iştah kesici etkiye sahiptir (Chen Z. et al. 2014). Bağırsak florası ayrıca çeşitli vitaminleri üretebilir. Bacteroides türleri biyotin sentezini desteklerken Prevotella tiamin sentezini ve Ruminococcus hem sentezi yoluyla kan yapımını destekleyen bakterilerdir (Hahne D. 2013). Koagülasyon faktörlerinden (II, VII, IX ve X) sorumlu olanların yanı sıra koagülasyon için gerekli K vitamini üretimiyle koagülasyonu olumlu yönde etkileyen bakteriler vardır (Conly J. & Stein K. 1992).

**Peristaltik ve Kıvam**
Dışkı kıvamı büyük ölçüde, bakteriler tarafından belirlenir. Methanobrevibacter smithii gibi metan üreten bakteriler sayesinde dışkı daha ziyade sert bir kıvam kazanır zira metanın kolon motilitesi üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Buna karşılık Bacteroides türü bakterilerine baskın olması durumunda dışkı yumuşak bir kıvam alır çünkü bunlar bağırsak motilitesini uyarırlar (Vandepute D. et al. 2016).

**Bağışıklık Sistemi**
Bakteriler bağışıklık sistemi üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir. Bağırsak 200 m2 'nin üstündeki toplam yüzey alanıyla dış dünya ile olan en büyük temas yüzeyimizdir. Bakterilerin, mantarların, virüslerin, parazitlerin ve onlara ait metabolizma ürünleri, toksinler, alerjenler ve gıda antijenlerinin sürekli varlığıyla bağırsaklarımız edinilmiş bağışıklığın büyük bölümünü oluşturur. Bu temas sonucunda lenfatik doku üzerinde bağışıklığı düzenleyici (immünoregülatuar) etkiler meydana gelir. Bu etkiler düzenleyici T lenfositlerin farklılaşmasını ve anti-enflamatuar IL-10 interlökinlerin oluşmasına yol açar (Maier E. et al. 2015).

**Bakteri Çeşitliliği**
Daha önce belirtildiği gibi mikrobiyom çok sayıda bakteri türünden meydana gelmiş olup bunların büyük bölümü anaerobtur. Diversite olarak adlandırılan bakteri çeşitliliği, bakterilerin birlikte yaşama stabilitesinin garantisidir. Çeşitlilik ne kadar fazla ise yani ne kadar çok değişik bakteri türü varsa ekosistem o ölçüde stabildir. Günümüzde cereyan eden uygarlaşma ve modern yaşam tarzının beslenme değişikliği ve antibiyotik kullanımıyla ne kadar kuvvetli etkilendiği Yanomami Kızılderilileri'nde yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Yakın zamanda Güney Amerika'nın tropik ormanlarında keşfedilen bu halkın mikrobiyomu en yüksek diversiteye sahipti. ABD'de yaşayan bir Amerika'lının yaklaşık iki katı çeşitlilik içeriyordu (Clemente J. et al. 2015). Üstelik bireylerarası değişkenlik de öylesine büyüktü ki bugünü kadar incelenen bu halka ait binlerce dışkı örneğinde özdeş olan iki mikrobiyom bulunamamıştı.
Bu çeşitlilik halkın beslenme tarzının değişmesiyle bozulduğu, bağırsak florasıyla bağlantılı hastalıkların görülmeye başlanmasıyla anlaşılmıştır. Özellikle yeni doğan bebeklerin ve yaşlı insanların mikrobiyomundaki çeşitliliğin azalmasıyla toksin üreten Clostridia enfeksiyonlarına yatkınlıkta artış olmuştur (Schumacher B. 2014). Clostridium türleri insanların fizyolojik bağırsak florbasının belirli bir yüzdesini oluşturur ve her hangi bir rahatsızlığa neden olmaz. Antibiyotiklerin kullanılması, Clostridium difficile gibi tek bir türün çoğalması sonucunu doğurabilir. Bu bakterilerin bir bölümü, şiddetli diyareye neden olan bir toksin üretebilmektedir. Dahası Clostridium difficile endosporlar üzerinden çok hızlı yayılabildiğinden, antibiyotiklerle tedavi edilen ağır hastaların bulunduğu hastanelerde korkulan bir bakteridir. Clostridium difficile'nin neden olduğu ciddi diyare, aynı zamanda mikrobiyomun bozulmasıyla ilgili model hastalık olarak, halen farklı tedavi seçeneklerinin denendiği bir durumdur. Deneysel seçeneklerden biri de sağlıklı bir vericiden alınan mikrobiyomun hastaya nakledilmesidir. Bu tedavi bağırsak florasının çeşitliliğini restore eden bir yöntem olarak birkaç ülkede uygulanmaktadır (Alang N. Kelly C. 2015).

# Intestinal Mikrobiyom Terapisi

## Temel İlkeler

Terapinin amacı, intestinal mikrobiyomu kalıcı olarak stabilize etmek, risk faktörlerini ve olası disbiyozları minimize etmektir. Mikrobiyom terapisinde istenen etkilerin elde edilmesi için öncelikle gıda alımında düzeltme yapılması, bağırsak florasının güçlendirilmesi ve bağışıklık işlevlerinin uyumlandırılması gerekir. Beslenme tarzının uzun dönemli olarak değiştirilmesinin yanı sıra pre- ve probiyotik preparatlar kullanılmalıdır. Bu terapiyle bağırsak ortamı, sindirim ve emilim süreçleri doğal yollardan stabilize edilmektedir. Mekanik ve immünolojik bağırsak bariyerinin güçlendirilmesiyle immün tolerans arttığından atopilere eğilim önlenirken enfeksiyonlara karşı savunma da güçlenmektedir.

Her hastanın bağırsak florası kendine özgü ve farklı yapıda olduğumdan terapi formunun bireyselleştirilmesi önerilir. Terapi süresi, bunun başarısında özel bir öneme sahiptir. Beslenme tarzının kısa süreyle değiştirilmesi veya probiyotik preparatların kısa süreli kullanımı bağırsak mikrobiyomunda kalıcı bir değişiklik yapmayacaktır. Beslenme ve yaşam tarzı değişikliğiyle ilgili öneriler beslenmede posa içeriği yüksek sebze, meyve ve tam tahıllara odaklanmaktadır. Posadan zengin, çok işlenmemiş, komplekks karbonhidratlardan ve fitonütrientlerden zengin bir beslenme tarzı kalın bağırsak mikrobiyotasını desteklemektedir. Böylece faydalı bağırsak bakterilerinin çoğalması organizmanın kısa zincirli yağ asitleri ve vitamin gereksinimini karşılamaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca sebze ve meyvelerdeki sekonder fitokimyasallar (polifenolleri, karotinoidler, flavonoidler, yağlar) bağışıklık sistemini desteklemektedir. Su, maden suyu ve bitki çayları gibi sıvıların günde toplam 2-3 liter tüketilmesi fizyolojik doku tonüsünü sağlamakta ve toksik metabolitlerin böbreklerden yeterli şekilde atılmasına yardımcı olmaktadır.

## Probiyotikler

Probiyotikler canlı, metabolik yönden aktif mikroorganizmalardır. Mide asidine karşı dirençli olup bağırsaklarda spesifik ve non-spesifik etkiler gösterirler. Metabolik aktiviteleriyle probiyotikler kişinin kendine özgü fizyolojik florasını güçlendirmek suretiyle istenmeyen mikroorganizma türlerinin bağırsaklarda çoğalmasını baskılayabilirler. Substrat rekabetine giren probiyotik bakteriler pütrefaksiyon bakterilerini, histamin üretin bakterileri inhibe ederek fizyolojik mikrobiyal bağırsak ortamını stabilite ederler. Özellikle enfeksiyonlardan ve antibiyotik bağlantılı diyare, ülseratif kolit nükslerinin önlenmesi ve irritabl kolon sendromu tedavisindeki olumlu etkileri kanıtlanmıştır.

Probiyoktikler diyare tedavisinde büyük bir role sahiptir. Kısa zincirli yağ asitlerinin (özellikle bütrik asit), vitaminlerin (B6, B12, K, Biotin, Folik asit) üretilmesiyle yanı sıra mukoza hücrelerine besin sağlanması, bağırsak bariyerinin rejenerasyonu ve sıkı bağlantıların („tight junctions“) güçlendirilmesine yardımcı olurlar. Lactobacillus rhamnosus diyare süresini kısaltmakta ve Bifidobacterium bifidum içeren preparatlar anti-enflamatuar etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin koruyucu amaçla kullanımı nozokomiyal diyare sıklığını %17'den %2'ye düşürmüştür. Bakteriyel probiyotiklerin yanı sıra liyofilize kuru maya Saccharomyces boulardii bağırsak peristaltiğinin düzenlenmesi, stres, seyahat ve özellikle antibiyotik diyaresi gibi rahatsızlıkların hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Etkili bir probiyotik etkiye ulaşmak için her gün yüksek konsantrasyonda probiyoktik (en az 1x 109) alınmasına ve bakteri türlerinin mümkün olduğunca yüksek çeşitliliğe sahip olmasına dikkat edilmelidir.

## Prebiyotikler

Prebiyotikler selektif olarak fermante edilen ve bağırsak florasının bileşiminin etkileyerek sağlık üzerinde olumlu etkiye sahip olan gıdalardır. Sindirilmeyen doğal frukto-oligosakkaritlerden (FOS) veya galakto-oligosakkaritlerden (GOS) oluşurlar. Kısmen laktüloz gibi sentetik sakkaritler de bu amaçla kullanılmaktadır. Bunlar midede yıkılmadıkları gibi sindirim kanalından da emilmezler. Değişime uğramadan bağırsaklara ulaşarak orada bakteriler tarafından metabolize edilirler. Selüloz ve lignin gibi posa maddeleri çoğunlukla sindirim kanalından değişmeden geçerler. Dışkı volümünü artırmak suretiyle bağırsak motilitesi üzerinde düzenleyici etkiye sahiptirler. "Fermante olabilen oligo-, di- ve monokkaritler ve polyoler" (FODMAP) kavramı altında toplanan önemli bir prebiyotik grubu, koruyucu bakteri türlerinin çoğalmasını teşvik ederler. Literatürde irritabl kolon sendromu için genellikle düşük FODMAP içeren diyet önerilmektedir. Bu diyetin kısa dönemde olumlu etkisi olmakla birlikte uzun dönemde intestinal mikrobiyomu olumsuz yönde etkileyebilir.

### Sinbiyotikler

Sinbiyotikler pre- ve probiyotiklerin kombine olarak sinerjik etki gösterdikleri preparatlar ve gıda maddeleridir. Doğal fermantasyon süreçleri sonucunda sinbiyotik etkiye sahip gıda maddeleri (kefir, yoğurt, peynir, turşu) veya endüstriyel olarak üretilen sinbiyotik preparatlar mevcuttur.

## Bağırsak Flora Testleri

Yeni moleküler biyolojik analiz yöntemleriyle bağırsak florasının kapsamlı tayini

Bağırsak mikrobiyomu (mikrobiyota) bağırsaklarımızda yaşayan, insanın sağlıklı kalması için vazgeçilmez öneme sahip olan mikroorganizmaların tümüne verilen isimdir. Bağırsak mikrobiyomunun disbiyozu – çok sayıda çalışmada kanıtlandığı gibi – pek çok hastalıkla ilişkilidir: metabolik sendrom, diyabet, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi enflamatuar bağırsak hastalıkları, irritabl kolon, bağırsak kanseri, üriner sistemde kalsiyum oksalat ve ürat taşlarının oluşması, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve nörolojik dejeneratif bozukluklar bunların arasındadır.

Yeni Nesil Sekanslama yöntemi kullanılarak bugün dışkı tetkikinde artık bütün bilinen bakterilerin teşhis edilmesi mümkün olmaktadır. Yeni Nesil Sekanslama yöntemi sayesinde ileri derecede karmaşık bireysel mikrobiyotanın kolonizasyon direnci sindirim süreçleri, nütrientlerin ve vitaminlerin absorpsiyonunun yanı sıra bağışıklıkla ilgili hassas ve kesin tanı konulması sağlanmaktadır. Sözkonusu moleküler biyoloji test yöntemiyle kültürde çoğaltılamayan anaerob bakteriler de en üst teknik düzeyde kapsamlı biçimde saptanabilmektedir.

synevo LABORATUVARLARI

# Mikrobiyota Testi Örnek Raporu

**Hasta Adı:** xxxxxxx xxxxxxx
**Doğum Tarihi:** 11.11.1966 K
**Barkod:** 41194969
**İstek Kodu:** 1111140187

**Örnek Alım Tarihi:** 14.11.2011
**Alınma Tarihi:** 14.11.2011 12:06
**Rapor Tarihi:** 14.11.2011

Laboratuvar Raporu



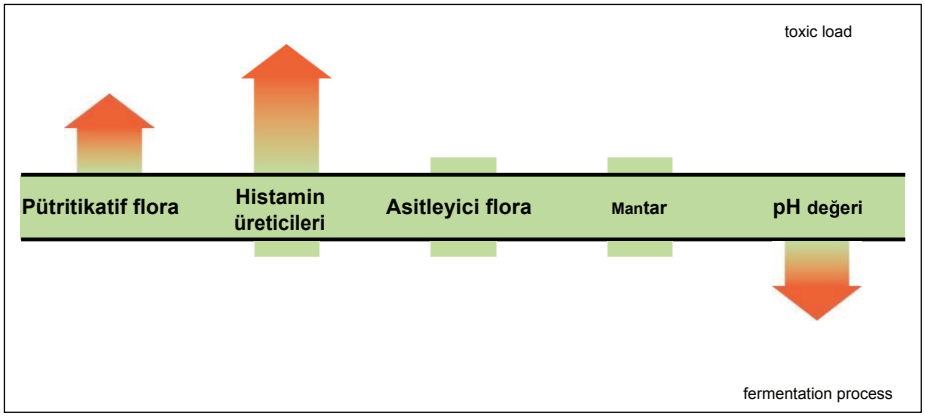
DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13147-01-00

Örnek Materyal: Dışkı

| Test | Result | Unit | Initial Result | Norm |
|---|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal tanı** | | | | |
| **Flora durumu:** | | | | |
| Consistency of faeces | pasty | | | |
| pH-value of faeces | 5,3 | | | 5,5 - 6,5 |
| **Putrefaktif bakteriler:** | | | | |
| Escherichia coli | 4 x 10^8 | CFU/g faeces | | 1x10^6 - 9x10^7 |
| Proteus species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Klebsiella species | 1 x 10^5 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Enterobacter species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Hafnia alveii | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Serratia species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Providencia species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Morganella morganii | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Kluyvera species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Citrobacter species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Pseudomonas species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | | < 1x10^4 |
| Clostridium species | <1 x 10^5 | CFU/g faeces | | < 1x10^6 |
| Clostridium difficile | negativ | | | negativ |
| **Asitleyici bakteriler:** | | | | |
| Bacteroides species | 6 x 10^9 | CFU/g faeces | | 1x10^9 - 9x10^11 |
| Bifidobacterium species | 4 x 10^9 | CFU/g faeces | | 1x10^9 -9x10^11 |
| Lactobacillus species | 8 x 10^6 | CFU/g faeces | | 1x10^5 - 9x10^7 |

| Test | Result | Unit | Initial Result | Norm |
|---|---|---|---|---|
| Enterococcus species | 5 x 10^8 | CFU/g faeces | | 1x10^6 - 9x10^7 |
| **Mantar (Kanititatif):** | | | | |
| Candida albicans | <1 x 10^3 | CFU/g faeces | | < 1x10^3 |
| Candida species | <1 x 10^3 | CFU/g faeces | | < 1x10^3 |
| Geotrichum species | 8 x 10^5 | CFU/g faeces | | < 1x10^3 |
| Mould fungi | negativ | | | negativ |
| **Sindirim kalıntıları:** | | | | |
| Fecal fat content** | 3,4 | g/100g | | < 4,6 |
| Due to the optimization of the measuring method (NIR spectroscopy) and current reference range determination the reference ra nge has been adjusted. | | | | |
| Fecal water content** | 82 | g/100g | | 75 - 85 |
| Fecal protein content** | 1,0 | g/100g | | < 1,0 |
| Fecal starch content (amylorrhoea)** | 2,2 | g/100g | | 2,2 - 10,2 |
| Due to the optimization of the measuring method (NIR spectroscopy) and current reference range determination the reference ra nge has been adjusted. | | | | |
| Fecal sugar content** | 1,0 | g/100g | | <2,5 |
| **Malabsorbsiyon / Inflamasyon:** | | | | |
| Fecal alpha-1-antitrypsin | 15,4 | mg/dl | | < 27,5 |
| Fecal calprotectin | 103,6 | µg/g | | < 50 |
| **Sindirim bozukluğu:** | | | | |
| Fecal pancreatic elastase | >500,0 | µg/g | | > 200 |
| Fecal bile acids | positiv | | | negativ |
| In case of positive bile acid proof evidence on a bile acid loss syndrome is available. | | | | |
| **Mukozal bağışıklık:** | | | | |
| Fecal secretory IgA | 783,1 | µg/ml | | 510 - 2040 |

## GENEL DEĞERLENDİRME




**Flora index = 4**

1 - 5: Hafif disbiyoz
6 - 12: Orta şiddette disbiyoz
> 12: Belirgin dizbiyoz

## Flora Durumu

Dışkı tanısı kuvvetli bir pütrikatif flora (çürütücü flora) artışı göstermektedir.Pütrikatif bakteriler esas olarak protein ve yağların metabolize edilmesinden sorumludur. Bu işlem sonucunda uzun dönemde bağırsak mukoza hasarına sebep olan toksik ve alkali metabolitler üretilir. Bu metabolik ürünler, sonrasında karaciğerde detoksifiye edildiğinden karaciğeri oldukça zorlayabilirler. (endojen intoksikasyon).

Böyle bir durumda genellikle PH seviyesinde bir artış tespit edilir. Bu vakada asidik dışkı pH'sı hızlanmış bağırsak geçişinden kaynaklanabilir.

## Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae grubu E. coli ile birlikte Citrobacter, Enterobacter, Hafnia, Klebsiella, Morganella, Proteus,Pseudomonas, Serratia ve Yersinia suşlarının temsilcilerini de içerir. Bu bakteriler, çevrede yaygın olduğundan, gıda tüketimine bağlı olarak bağırsakları sağlıklı olan insanların dışkısında da bulunabilir. Bununla birlikte aşırı çoğalma dengelenmelidir. 105KBE/g dışkı sayısının üzerindeki bakteriler kolonizasyon direncinde bir bozukluğun göstergesi olabilir. Enterobacteriaceae grubu bakteriler, inflamatuvar bağırsak mukoza rahatsızlıklarına neden olabilen endotoksin, enterotoksin ve sitotoksinler üretir

Enterobacteriaceae cinsinden bakterilerin sayısındaki artış kolonizasyon direncinde bozukluğun göstergesi olabilir ve bu durum genellikle bol çiğ meyve sebze içeren beslenme düzenlerinde, bağırsak hipomotilitesinde ve yetersiz çiğneme durumunda oluşur. Bağırsak bağışıklık sistemindeki yetersiz aktivite enterobacteriaceae fazlalığının bir nedeni olabilir. Bu yüzden teşhis yetersiz slgA oluşumuna, uygun olmayan beslenme düzenine veya sindirim bozukluğuna bağlanabilir.

Enterobacteriaceae putrifikatif (çürütücü) bakteriler grubuna aittir. Proteinlerin parçalanması sonucunda toksik agresif substratlar oluşur; bu da bakteri sayısının yüksek olması durumunda inflamatuvar mukoza zarı mutasyonuna neden olabilir. Enterobacteriaceae, alkali metabolitlerin üretimine bağlı olarak pH değerini artırır ve asitlendirici flora (koruyucu flora) nın büyümesini engeller. Enterobacteriaceae fizyolojik bakteri sayıları göstermelidir.

Aşağıda enterobacteriaceae grubu bakterilerin yüksek sayıda tespit edilmesiyle ilgili daha detaylı bilgi yer almaktadır:

Escherichia coli sayısında artış, büyük miktarda gaz metabolitlerin salınımına neden olabilir ve özellikle karbonhidrat kaynağı fazla olduğunda şişkinliğe ve gaz birikmesine yol açabilir. Protein kaynağının yüksek olması durumunda E. coli biyojen amin (histamin, tiramin, putresin, agmatin) biçiminde ters metabolitlerin yanı sıra amonyak üretir ve bu durum karaciğerde subtoksik bir tabloya neden olabilir.

Stres metabolitleri artışının değerlendirilmesinde, idrardaki organik asitlerle birlikte biyojen aminler de araştırılabilir.

## Mikrobiyal histamin oluşumunun önemi

Bağırsak florası, bağırsak lümeninde klinik önem taşıyan histamin konsantrasyonunun oluşumundan sorumlu olabilir. Histamin oluşturabilen bakterilerde bulunan histidinin proteolitik yıkım süreci bağlamında beslenme yoluyla alınan proteinden veya olası inflamatuar proteinden dekarboksilasyon yoluyla histamine dönüştürülür

Histamin lümen konsantrasyonuna bağlı olarak histamin intoleransı semptomları oluşur. Bunlar: baş ağrısı, migren, baş dönmesi, gaz, ishal, kabızlık, bulantı, mide ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, kalp ritmi bozukluğu, regl bozukluğu, eklem rahatsızlığı, halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk ve astım ataklarıdır.

Daha ileri bir tanı yöntemi olarak serumda histamin yıkıcı enzim diamin oksidaz (DAO) etkinliğinin ve dışkıda histamin yoğunluğunun tespitini tavsiye ederiz.

Aşağıdaki bakteriler yükselmiş konsantrasyonlarda tespit edilmiştir:

Artmış Klebsiella sayısı, latent mukoza tahrişleriyle ilişkili olabilir. Çevrede yaygındır ve özellikle bitkilerde bulunur. Bu nedenle sağlıklı kişilerin bağırsağında, 10 ^ 5 KBE / g'lik dışkı seviyesine kadar saptanması normaldir (özellikle çok fazla çiğ yiyecek tüketen insanlarda).

En önemli patojenite faktörleri kolonizasyon faktörleri, invazinler, endotoksinler, enterotoksinler ve sitotoksindir. Bu durum, Klebsiella sayısının artışı durumunda bağırsak rahatsızlıklarının yanı sıra mukozanın tahrişine de neden olabilir

## Enterococcaceae

Enterokok sayısındaki artış probiyotik önlemler veya yüksek miktarda laktik asit fermente gıda tüketimi ile ilişkilendirilebilir. Bazı türleri gıda sektöründe işlemlerin başlangıcında maya olarak (ör kesilmiş süt peyniri imalatında) kullanılır.

Enterokoklar esas olarak sakkarolitik olarak aktif olduklarından, beslenme anamnezinde hastanın aşırı şeker tüketimi sorgulanmalıdır.. Elde edilen substrat avantajları, hayatta kalma avantajlarını temsil eder.

Enterokoklar ince bağırsak ve kolon florasının zorunlu bir üyesidir. Asitlere ve safraya dirençli olmaları nedeniyle, ince bağırsakta da bulunabilir. Enterokoklar bağırsak ortamını asitleştirerek ve bakteriyostatik / bakterisid maddeler oluşturarak, patojen bakterilerin çoğalmasını inhibe ederler ve bundan dolayı ince bağırsaktaki pütrifikatif bakterilere antagonistik bir etkiye sahiptirler. Bazı enterokok türleri antibiyotiğe dirençli, sorun teşkil eden bakteri olarak sınıflandırılırlar ve karın bölgesi ile ilgili şikayetlere, hafif ateşe ve ishale de sebep olabilirler.

## Mayalar /Mantarlar

Mantarlar esas olarak fizyolojik bağırsak florasının bir parçası değildir, ancak günlük gıdalarla, özellikle de sebze kökenli gıdalarla alınırlar Bu nedenle pozitif bir dışkı kültüründe geçici mantar florasının bir bölümü olarak bulunabilirler. Bununla birlikte, bu durum bağışıklık-baskılayıcı ve ortam dengesizleştirici etkilere bağlı olarak her zaman değişebilir. Bu geçici durum kalıcı bir kolonizasyona ve en kötü durumda, fırsatçı bir mantara dönüşebilir. Bu nedenle, dışkıdaki pozitif mantar bulgularının klinik öneminin değerlendirilmesinde, her zaman, geçici, komensal ve patolojik kolonizasyon arasında ayrım yapılmalıdır. Sadece kültür incelemeleri yapılması yeterli değildir.

### Candida albicans

Dışkı numunesinde Candida albicans tespit edilmemiştir. Ancak maya florasının yapışkan olması durumunda mantar hücrelerinden kronolojik olarak ara ara kopuşların meydana gelmesi beklenmelidir, bu durum zaman zaman dışkının mantar-negatif veya mantar -pozitif saptanmasını açıklamaktadır. Tek bir numune üzerinden maya olup olmadığının belirlenmesi her zaman mümkün olmadığından klinik olarak bağırsakta mantar enfeksiyonu şüphesi olduğunda erken sabah idrarında D-arabinitol tespiti yapılmasını öneririz.

D-arabinitol aşırı bağırsak maya büyümesinin tespiti için hassas bir belirteçtir. Sonuç antimikoz tanısını kolaylaştırır. Önemsiz D-arabinitol konsantrasyonunun bulunması durumunda tedavi ortam dengeleme önlemleriyle (Candida baskılayıcı ) kısıtlı tutulabilir.

### Geotrichum türleri

Geotrichum sp. süt ürünleri ve meyvelerde sıklıkla kontaminan olarak bulunur. Geotrichum candidum sadece çok nadir durumlarda bağırsak yakınmalarına yol açar (istisna: zayıf bağışıklık sistemi olan hastalar).

## Sindirim Kalıntıları

Normal pankreas elastazı ile birlikte yağ ve / veya protein artıklarının hafif artışı patolojik bir öneme sahip değildir. Yanlış beslenme alışkanlığı dışlanmalıdır. Dispeptik şikayetlerin olduğu durumlarda,fitoterapötik maddeler yardımıyla sindirim işlevinin desteklemesi düşünülmelidir.

### Dışkıda Nişasta

Dışkı numunesindeki nişasta içeriği normal sınırlardadır. Diyetteki nişastanın pankreas elastazı tarafından yeterince sindirildiği kabul edilebilir. Ek olarak, bağırsaktaki sakkarolitik bakterilerin (butirat, asetat ve propiyonat üreten mikrobiyota) dengeli olduğu varsayılabilir.

## Malabsorbsiyon / İnflamasyon

### Fekal Kalprotektin

Yükselmiş kalprotektin değerleri, Crohn veya Kolitis ülseroza kadar belirgin olmayan inflamatuvar bağırsak hastalıklarında görülür. Kalprotektin, nötrofil granülositler tarafından bağırsak mukozasında özellikle inflamatuvar reaksiyonlar ve tümör mutasyonları olduğunda daha fazla üretilen bir proteindir.

Özellikle instabil mikroekolojik ortama sahip hastaların bağırsakları toksik ve kemotaktik maddeler serbestleştiren bakteri ve mikroorganizmalar içerirler. Bu maddeler bağırsak lümenine penetre olarak, granülositler tarafından kalprotektin gibi antimikrobik maddelerin salınımını arttırırlar

Kalprotektin düzeyleri bağırsak lümenine göç eden granülosit sayısı ile doğru orantılıdır ve bu yüzden inflamasyon aktivitesinin derecesini gösterir. Crohn veya Kolitis ülseroza hastalarında, kalprotektin progresyon parametresi olarak kullanılır.Yaklaşık olarak 400 mg/kg kalprotektin seviyeleri Kronik Inflamatuvar Bağırsak Hastalığı (CED) tanılı olgularda bir akut atak göstergesidir

Bağırsak mukoza adenomunda veya kolorektal tümörlerde de artmış kalprotektin seviyesi tespit edilebileceğinden,biz hastanın yaşına ve anamnezine bağlı olarak 60 mg / kg kadar değerlerde ilave fekal parametrelerin kontrol edilmesini öneriyoruz.(Kolorektal kanserlerde duyarlılık %90,adenomatöz poliplerde % 55.Özetle kolorektal kanserler ve adenomatöz polipler için duyarlılık % 79,özgüllük % 72)

Buna ilaveten gelecekte düzenli check-up lar yapılmalıdır.

Kalıcı veya artan seviyeler endoskopi ile açıklanmalıdır.70 mg / kg'ı aşan değerler ve / veya şüpheli anamnez varsa, derhal bir endoskopi yapılmasını öneririz.

## Sindirim bozukluğu

### Dışkıda safra asidi

Artmış safra asidi atılımı ishalde olduğu gibi bağırsak geçiş süresinin kısalması yeya inflamatuvar bağırsak hastalığında olduğu gibi terminal ileumdan safra asidi emilim bozukluğu kaynaklı olabilir.

## Tedavi tavsiyeleri

Verilen tedavi tavsiyeleri klinik bulgular bakımından ispatlanmış farklı terapi ve uygulama türlerinin bir karışımıdır. Hangi hazırlıkların yapılacağı ve tedavi türlerinin uygulanacağı ve gerekirse birleştirileceği terapistin kararına bağlıdır. Bu nedenle gerekli tedavi dönemlerinin alınması, özel vakalardaki uygun olmayan tedavi yöntemlerinin hariç tutulması terapistin sorumluluğundadır.

## Beslenme tavsiyeleri

### Hayvansal yağ ve protein alımı azaltılmalıdır.

Uzun dönemli dengeli ve sağlıklı bir beslenme düzeni oluşturulmalıdır. Bireysel gıda intoleransları göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyette, eski tahıllar ve bunlardan yapılan ürünler tavsiye edilmektedir.(emmer, spelt, littlespelt gibi eskiden kalma olarak adlandırılan ürünler ) Geleneksel olarak üretilen unlu mamuller, α-amilaz tripsin inhibitörleri (ATI) ve lektinler gibi potansiyel patojen bileşenlerin yanı sıra daha düşük oranda katkı maddeleri içerirler. Antinutrient olarak da bilinen bu proteinler, bağırsak mukozal inflamasyonunu indükleyebilir ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olarak, önceden rahatsızlığı bilinen hastalarda nonspesifik abdominal rahatsızlığa yol açabilir. Fırın türü pişirme (daha uzun süre beklemiş hamur ile), bu maddelerin daha fazla parçalanmasına yol açar

Bu nedenle, endüstriyel olarak imal edilmiş hazır unlu mamuller ve endüstriyel hazır unlardan kaçınılmalıdır.

İlgili unlu mamuller organik unlu mamül veya sağlıklı gıda satıcılarından temin edilmelidir Alternatif: ev yapımı ekmek. Bireysel gıda intoleransları her zaman dışlanmalıdır (örneğin, glütene bağlı bir hastalık veya çölyak dışı buğday duyarlılığı [NZWS]).

Artan inflamasyon göstergeleri genellikle gıda intoleransları ile ilişkili olan inflamatuvar mukozal değişiklikleri gösterir. Tam hafif bir diyet tavsiye ediyoruz.

## Tedavi tavsiyeleri

**Aşağıdaki ilaç tavsiyeleri sadece tedavi eden doktor veya terapist için öngörülmüştür ve hastaya yönelik değildir.**

| Preparatlar | İçerik maddeleri ve uygulama | Endikasyon |
|---|---|---|
| **Colibiogen® oral**<br>**Üretici/Satıcı:**<br>Laves Arzneimittel GmbH<br>**Dozaj:** 1 x 5 ml /gün<br>**Tedarik kaynağı:** Eczane | **İçerik maddeleri:**<br>*Escherichia coli* lizatının hücresiz çözeltisi. Laves kökünden<br>**Uygulama:**<br>Günde 1x sabah, ağır durumlarda günde 3x kadar 5 ml (1 Tk.), yemeklerden yaklaşık yarım saat önce alınır.<br>**Kullanım süresi:**<br>Enflamatuar parametrelere bağlı | Anti inflamatuvar tedavi<br>anti-inflamatuar, immün modüle edici önlemlerle eşzamanlı<br>İntestinal mukozanın rejenerasyonu<br>Bakteriyel ower growth sendromu |
| **Mucosa Formula®**<br>**Üretici/Satıcı:**<br>Biogens Naturprodukte GmbH & Co. KG<br>**Dozaj**: günde 2-3 x 1 kapsül<br>**Tedarik kaynağı:** www.biogena com | **İçerik maddeleri:**<br>L-Glutamin. Çinko, selenyum, bakır ve manganez, C Vitamin. Pantotenik asit, vitamin B6, D3, ß-karoten, papatya özütü. Yeşil çay özütü. Üzüm çekirdeği özütü<br>**Uygulama:** Kapsül bol sıvı ile alınır**.**<br>Bebekler: Mucosa Formula® kapsülü açılabilir ve içeriği Colibiogene ile birlikte bir tatlı kaşığında karıştırılabilir**.**<br>**Kullanım süresi**: Yaklaşık 3 ay | • Bağırsak mukozasını ve mukoza fonksiyonunu desteklemek<br>• İmmün defans ve antioksidan koruma mekanizmalarının beslenmesi için |
| **MucosaPlex®**<br>**Üretici/Satıcı:**<br>NICApure Supplements GmbH & Co KG<br>**Dozaj:** günde1-2 x 1/2 kaps.<br>**Tedarik kaynağı:** Eczane<br>PZN (D) 5119579 | **İçerik maddeleri:**<br>L-glutamin, çinko, selenyum, bakır, manganez, C vitamini, pantotenik asit, B6 vitamini, D vitamini, beta-karoten, yeşil çay ekstresi, papatya özü<br>**Uygulama**: yemek zamanlarında bol miktarda sıvı ile alın<br>**Kullanım süresi:** yaklaşık 3-6 ay | . Bağırsak mukozasını ve mukozal fonksiyonu desteklemek<br>. Bağışıklık savunması ve antioksidan koruma mekanizmalarının beslenme desteği için |
| **Mucozink®**<br>**Üretici/Satıcı:**<br>nutrimmun GmbH<br>**Dozaj:** 1 x gün 2 ölçü kaşığı<br>**Tedarik kaynağı:** Eczane<br>PZN 2019819 (300 g toz = 15 Portionen)<br>PZN 2766108 (600 g toz = 30 Portionen) | **İçerik maddeleri:**<br>L-Glutamin (2g), Taurin, Vitamin C, Niacin, natürliches Vitamin E, pantotenik asit , Vitamin B6, Vitamin B1, Vitamin B2, folik asit , Vitamin A, D-Biotin, Vitamin B12, Vitamin D, Magnezyum, çinko, bakır, krom , Selen<br>**Uygulama:** 2 ölçü kaşığına 200 ml su ile karıştırın yemekle veya sonrasında içilir<br>Çocuklar:<br>8-14 yaş: 1 x gün 2 geh TL (13 g)<br>4-7 yaş: 1 x gün 1 geh. TL (6,7 g)<br>**Kullanım süresi:** Yaklaşık 3-6 ay | • Bağırsak mukozası için<br>• Bağırsak mukozasının geçirgenliğinin artması<br>• Mukoza bütünlüğünü teşvik eder<br>• Epitelyal hücreleri besler ve yeniler<br>• Besin emilimini artırır<br>• Anti inflamatuar terapi<br>• Leaky Gut Sendromu |

synevo LABORATUVARLARI

# Mikrobiyom ve Enflamasyon Testi Örnek Raporu

**Hasta Adı:** xxxxxxx xxxxxxx
**Doğum Tarihi:** 11.11.1966 K
**Barkod:** 41194969
**İstek Kodu:** 1111140187

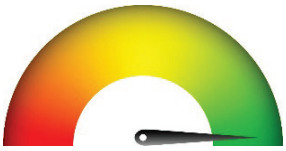
**Örnek Alım Tarihi:** 14.11.2011
**Alınma Tarihi:** 14.11.2011 12:06
**Rapor Tarihi:** 14.11.2011



DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13147-01-00

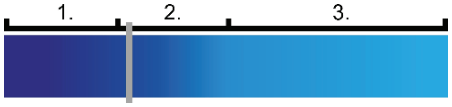
**Örnek Materyal: Dışkı**

## Biyoçeşitlilik



Mikrobiyom bağlamında biyoçeşitlilik, bağırsak bakteriyel florasının çeşitliliğine işaret eder. Stabilite ve kolonizasyon direncini temsil eder .

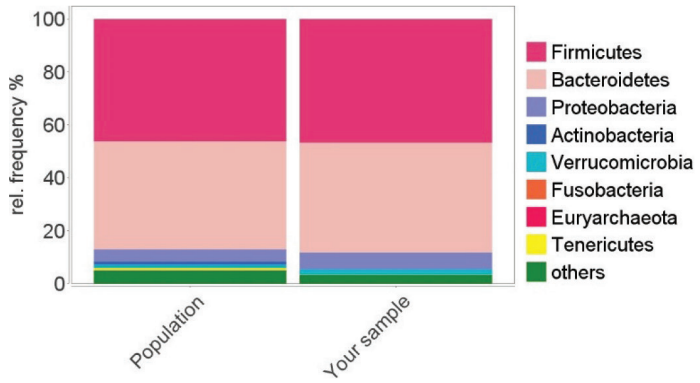
## FODMAP-Index




FODMAP TYP2

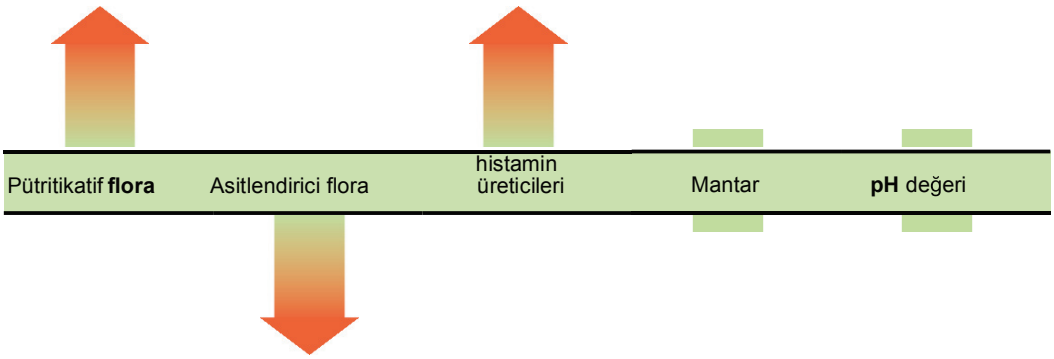
İrritabl bağırsak benzeri gastrointestinal şikayetlerin iyileştirilmesi için düşük FODMAP diyeti tavsiye edilir

## Bakterilerin sınıflaması ve dağılımı




Frekans dağılımı en sık görülen bakteriyel suşların oranlarını yansıtır ve örnekleminizi popülasyondaki ortalama dağılımla karşılaştırır

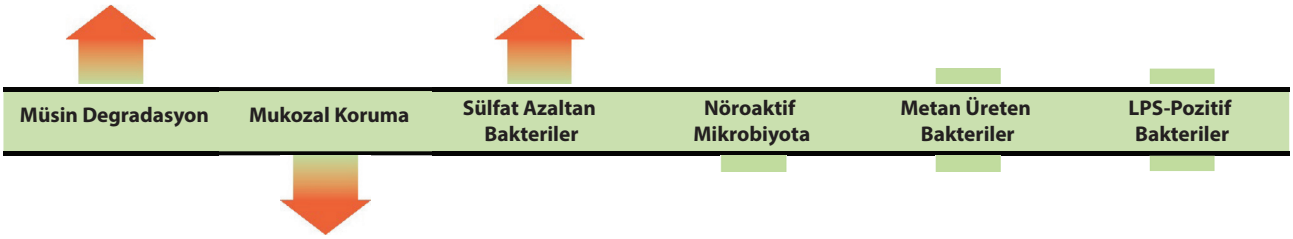
## Disbiyozis




Genel Değerlendirme disbiyozis

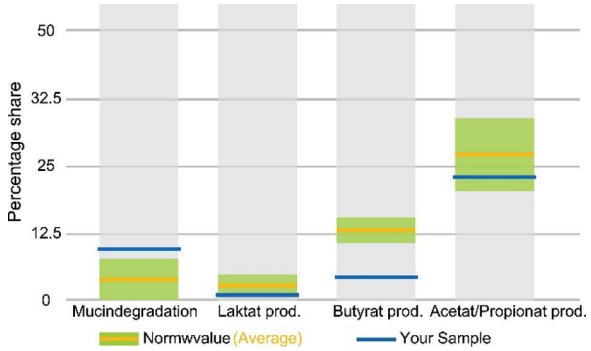
Disbiyoz çizelgesi; pH değerinin, pütrifikatif, asitleştirici ve histamin üreten floranın, mayaların ve mantarların referans değerlerden sapmalarını gösterir.

## Fonksiyonel bakteri grupları



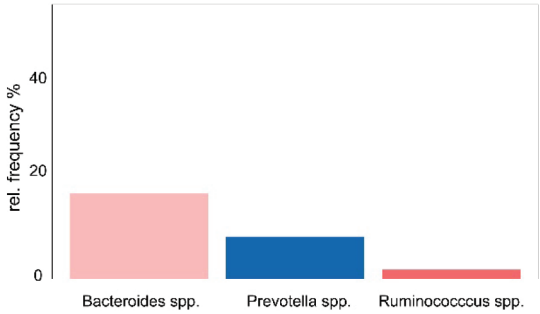

Grafik fonksiyonel bakteri gruplarının nüfus değerlerinden ölçülen sapmasını gösterir.

## Bakteriyel metabolik aktivite



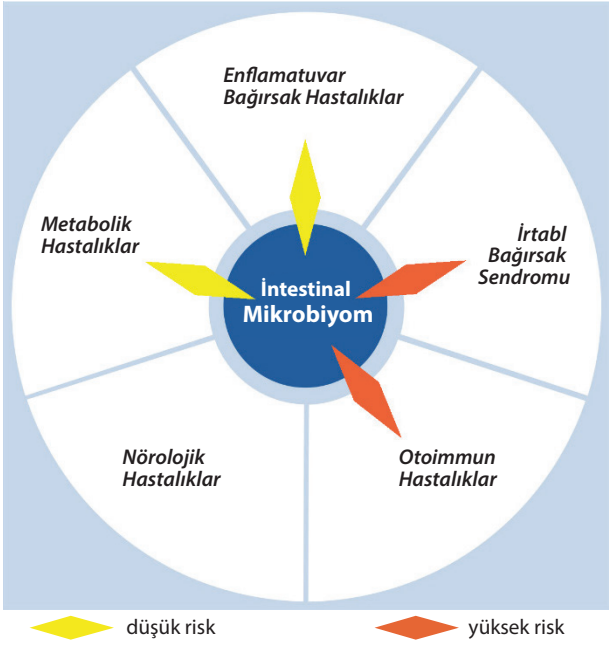

Gruplara atama, bakteri türlerinin bilinen baskın metabolik performansı temelinde yapılmıştır (Brown ve ark. 2011'e göre modifiye edilmiştir).

## Enterotip saptanmadı




Bağırsak mikrobiyomu uzun süreli beslenme alışkanlıklarına ve baskın olan bakterilere göre 3 farklı enterotipe ayrılır

## Mikrobiyom ilişkili sağlık riskleri




Mikrobiyomun belirli sağlık riskleri üzerinde etkisi vardır. Bu risklerin ortaya çıkması koruyucu mikroorganizmaların olmaması veya potansiyel olarak patojenik bakterilerin varlığından kaynaklanabilir. Grafikteki oklar, bu alanda artmış bir mikrobiyom ile ilişkili riski göstermektedir.

synevo LABORATUVARLARI

## Biyoindikatörler

| | | | |
|---|---|---|---|
| pH-value of faeces | 6,3 | % | 5,5 - 6,5 |
| Biodiversity (Shannon index)** | 3,35 | % | > 2,8 |
| Firmicutes / bacteroidetes ratio** | **1,1** | % | 1,4 - 2,1 |
| Butyrate production** | **4,1** | % | 11,0 - 16,0 |
| Lactate production** | **0,7** | % | 0,8 - 5,0 |
| Acetate / propionate production** | 23,3 | % | 21,0 - 35,0 |
| Mucin degradation** | **9,5** | % | 0,1 - 8,0 |
| Prevotella / bacteroidetes ratio** | 0,5 | % | < 1,8 |
| LPS-positive bacteria** | 1,574 | % | < 2,0 |

## Bakteriyel türler (şubeler)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Firmicutes** | **46,743** | % | 50,0 - 58,0 |
| Bacteroidetes** | **41,456** | % | 27,0 - 36,0 |
| Proteobacteria** | **6,338** | % | 2,0 - 5,0 |
| Actinobacteria** | **0,089** | % | 1,1 - 5,0 |
| Verrucomicrobia** | **1,962** | % | 0,006 - 1,8 |
| Fusobacteria** | 0,000 | % | < 0,003 |
| Cyanobacteria** | 0,180 | % | 0,005 - 0,5 |
| Euryarchaeota** | 0,004 | % | < 0,03 |
| Tenericutes** | 0,070 | % | 0,003 - 0,100 |

## Fonksiyonel bakteri grupları

### Musin degrade eden bakteriler

| | | | |
|---|---|---|---|
| Akkermansia muciniphila** | 1,318 | % | 0,01 - 1,50 |
| Prevotella spp.** | **8,199** | % | 0,005 - 4,0 |
| Prevotella copri** | **7,280** | % | < 0,365 |

### Mukoza koruyucu mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Akkermansia muciniphila** | 1,318 | % | 0,01 - 1,50 |
| Faecalibacterium prausnitzii** | **1,461** | % | 1,9 - 5,0 |

### Sülfat-indirgeyen mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bilophila wadsworthia** | 0,129 | % | < 0,189 |
| Desulfobacter spp.** | 0,000 | % | < 0,005 |
| Desulfovibrio spp.** | **0,113** | % | < 0,1 |
| Desulfuromonas spp.** | 0,000 | % | < 0,001 |

# MİKROBİYOTA ve MİKROBİYOM

## Nöroaktif mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bifidobacterium adolescentis** | 0.000 | % | 0,001 - 1,7 |
| Bifidobacterium dentium** | 0,000 | % | > 0,001 |
| Lactobacillus brevis** | 0,000 | % | > 0,001 |
| Lactobacillus plantarum** | 0,000 | % | > 0,001 |
| Lactobacillus paracasei** | 0,000 | % | > 0,001 |
| Oscillibacter spp.** | 0,902 | % | < 0,02 |
| Alistipes spp.** | 4,032 | % | 1,6 - 5,0 |

## Metan üreten bakteriler

| | | | |
|---|---|---|---|
| Methanobacteria** | 0,004 | % | < 0,03 |
| Methanobrevibacter smithii** | 0,004 | % | < 0,03 |

## LPS-pozitif bakteriler

| | | | |
|---|---|---|---|
| Citrobacter spp.** | 0,000 | % | < 0,001 |
| Enterobacter spp.** | 0,006 | % | < 0,005 |
| Escherichia spp.** | 1,534 | % | < 0,13 |
| Klebsiella spp.** | 0,029 | % | < 0,002 |
| Providencia spp.** | 0,001 | % | < 0,001 |
| Pseudomonas spp.** | 0,001 | % | < 0,001 |
| Serratia spp.** | 0,001 | % | < 0,001 |
| Sutterella spp.** | 0,001 | % | < 2,0 |

## Immunmodulasyon

| | | | |
|---|---|---|---|
| Escherichia spp.** | 1,534 | % | < 0,13 |
| Enterococcus spp.** | 0,001 | % | 0,001 - 0,1 |

## Lif degrade eden mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bifidobacterium adolescentis** | 0.000 | % | 0,001 - 1,7 |
| Ruminococcus spp.** | 1,792 | % | 4,9 - 8,1 |

## Bütirat üreten mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Butyrivibrio crossotus** | 0,005 | % | 0,001 - 0,01 |
| Eubacterium spp.** | 0,336 | % | 0,3 - 2,3 |
| Faecalibacterium prausnitzii** | 1,461 | % | 1,9 - 5,0 |
| Roseburia spp.** | 0,545 | % | 0,5 - 2,4 |
| Ruminococcus spp.** | 1,792 | % | 4,9 - 8,1 |

## Asetat -/ propiyonat üreten mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Alistipes spp.** | 4,032 | % | 1,6 - 5,0 |
| Bacteroides spp.** | 16,600 | % | 12,0 - 25,0 |
| Bacteroides vulgatus** | 0,095 | % | 0,4 - 7,0 |
| Dorea spp.** | 0,082 | % | 0,3 - 0,8 |

## Laktat üreten /sakkarolitik bakteriler

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bifidobacterium spp.** | 0,004 | % | 0,6 - 4,5 |
| Bifidobacterium adolescentis** | 0.000 | % | 0,001 - 1,7 |
| Enterococcus spp.** | 0,001 | % | 0,001 - 0,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lactobacillus spp.** | 0,652 | % | 0,01 - 0,05 |

### Clostridiaceae

| | | | |
|---|---|---|---|
| Clostridium spp.** | 1,814 | % | 1,0 - 2,3 |
| Clostridium difficile** | 0,001 | % | < 0,001 |
| Clostridium scindens** | 0,000 | % | > 0,01 |

### Diğer mikrobiyota

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fusobacterium nucleatum** | 0,000 | % | < 0,001 |
| Oxalobacter formigenes** | 0,007 | % | >0,001 |
| Anaerotruncus colihominis** | 0,061 | % | 0,03 - 0,08 |
| Streptococcus spp.** | 1,657 | % | 0,2 - 1,3 |

## Mantarlar

| | | | |
|---|---|---|---|
| Candida spp.** | 0,039 | % | < 0,05 |
| Candida albicans** | 0,000 | % | < 0,05 |
| Geotrichum candidum** | 0,002 | % | < 0,03 |
| Saccharomyces cerevisiae** | 0,557 | % | < 0,7 |
| Moulds** | negativ | | negativ |

## Gastrointestinal tanı

**Predominant aerobic bacteria:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Escherichia coli | 7 x 10^8 | CFU/g faeces | 1x10^6 - 9x10^7 |
| Proteus species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Klebsiella species | 5 x 10^5 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Enterobacter species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Hafnia alveii | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Serratia species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Providencia species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Morganella morganii | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Kluyvera species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Citrobacter species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |
| Pseudomonas species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | < 1x10^4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Enterococcus species | <1 x 10^4 | CFU/g faeces | 1x10^6 - 9x10^7 |
| **Predominant anaerobic bacteria:** | | | |
| Bacteroides species | 1 x 10^10 | CFU/g faeces | 1x10^9 - 9x10^11 |
| Bifidobacterium species | 7 x 10^9 | CFU/g faeces | 1x10^9 - 9x10^11 |
| Lactobacillus species | <1 x 10^5 | CFU/g faeces | 1x10^5 - 9x10^7 |
| Clostridium species | 4 x 10^6 | CFU/g faeces | < 1x10^6 |
| Clostridium difficile | negativ | | negativ |

With a negative result a possible infection with clostridium difficile cannot be safely excluded. A negative result may be caused by intermittent excretion of the pathogen. With appropriate clinical suspicion a check-up and the determinination of the GDH-specific antigen and the toxin A / B is recommended.

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Fungi (quantitative):** | | | |
| Candida albicans | <1 x 10^3 | CFU/g faeces | < 1x10^3 |
| Candida species | <1 x 10^3 | CFU/g faeces | < 1x10^3 |
| Geotrichum species | <1 x 10^3 | CFU/g faeces | < 1x10^3 |
| Mould fungi | negativ | | negativ |

## Sindirim kalıntıları:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal fat content** | 4,4 | g/100g | < 4,6 |

Due to the optimization of the measuring method (NIR spectroscopy) and current reference range determination the reference range has been adjusted.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal water content** | 78 | g/100g | 75 - 85 |
| Fecal protein content** | 1,1 | g/100g | < 1,0 |
| Fecal starch content (amylorrhoea)** | 10,0 | g/100g | 2,2 - 10,2 |

Due to the optimization of the measuring method (NIR spectroscopy) and current reference range determination the reference range has been adjusted.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal sugar content** | 1,0 | g/100g | < 2,5 |

## Malabsorbsiyon / Inflamasyon/ Leaky Gut:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal alpha-1-antitrypsin | <4.1 | mg/dl | < 27,5 |
| Zonuline in stool | <14.0 | µU/g | < 60 |

optimal: < 60
slightly increased: 60 - 104
increased: > 104
Please note the adjusted normal range.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal calprotectin | <19.5 | µg/g | < 50 |

## Sindirim bozukluğu :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal pancreatic elastase | 424,1 | µg/g | > 200 |
| Fecal bile acids | negativ | | negativ |

## Mukozal bağışıklık:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fecal secretory IgA | 590,0 | µg/ml | 510 - 2040 |

## Moleküler dışkı tanısının özeti, göstergeler:

- Kolonizasyon direncinde hafif azalma
- Bozulmuş mukozal koruma
- Mikrobiyom ilişkili geçirgen bağırsak hastalığına yatkınlık
- İnce bağırsağın olası bakteriyel yalnış kolonizasyonu (SIBO)
- Mikrobiyomla ilişkili sağlık riskleri

## Dışkı tanısına genel bakış:

- İnstabıl bağırsak ortamı
- **Sıkı kavşak fonksiyonu:** Kavşak fonksiyon bozukluğunun neden olduğu geçirgen bağırsak hastalığı bulgusu yok
- **Epitelyal hücre fonksiyonu:** Bağırsak mukozal hücre hasarının neden olduğu geçirgen bağırsak hastalığı bulgusu yok
- **Bağırsak mukozası inflamasyonu:** İnflamatuvar mukozal reaksiyonların bulgusu yok

## İntestinal mikrobiyom bulgularının yorumlanması

### Biyoçeşitlilik

Biyoçeşitlilik, bir mikrobiyomda ortaya çıkan türlerin çeşitliliğine işaret eder. Fizyolojik olarak, mikrobiyomun yüksek bir çeşitliliği vardır, yani çok sayıda farklı tür ve değişimleri ve rahatsızlıkları absorbe etmek için büyük bir yeteneği vardır. Düşük biyoçeşitlilik, insanları irritabl bağırsak sendromu, gıda intoleransları, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi çeşitli hastalıklara karşı oldukça hassas hale getirir. Düşük biyoçeşitlilik için en önemli neden, spektrumu çeşitliliği azaltma üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olan antibiyotik kullanımıdır.

### FODMAP İndeksi

FODMAP (Fermente edilebilen Oligosakkaritler, Disakkaritler, Monosakkaritler ve Polioller) terimi, doğal olarak birçok gıdada bulunan bazı kısa zincirli, kolayca mayalanabilen karbonhidratları ve şeker alkollerini tarif eder. Bağırsak mikrobiyomlarının bileşimine bağlı olarak, irritabl bağırsak benzeri veya gastrointestinal şikayetleri olan hastalar düşük FODMAP diyetinden yararlanabilirler.

*Literatür:*
*Staudacher H. The impact of low fodmap dietary advice and probiotics on symptoms in irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial. Gut 2015; 64:A51.*
*Halmos E. P. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2014; 146(1):67-75.*

## Disbiyozis

Dışkı bulguları, insan bağırsaklarında doğal olarak bulunan, ancak belirli bir bakteri sayımına kadar tolere edilen pütrifikasyon (çürütücü) florada belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Pütrifikasyon bakterileri, protein ve yağı metabolize ederek, toksik etkileri olan gazların ve metabolitlerin oluşumuna neden olur. Bu uzun vadede bağırsak mukozasına zarar verebilir. . Bağırsaklarda biriken alkali metabolitlerin büyük kısmı karaciğer tarafından detoksifiye edilse de bu endojen zehirlenme beraberinde organı ciddi şekilde zorlamaktadır. Bu endojen zehirlenme, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NASH veya NAFLD) veya malignite riskine yol açabilir.

**Asitlendirici flora biraz azalmıştır. Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp. veya Enterococcus spp**. nin azalması bozulmuş kolonizasyon direncine ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasına yol açabilir. Olası nedenler, proteinden veya yağdan zengin dengesiz bir diyet, sindirim bozukluğu veya inflamatuvar mukozal membran değişikliklerinden kaynaklanan duodenuma plazma protein kaybıdır. Bu durumda, nötralizasyon işlevi bozulabilir ve pütrifikatif ya da histamin üreten bakteriler çoğalırken karın ağrısı ortaya çıkabilir.

Dışkı florası**, histamin üreten bakterilerin sayısında hafif bir artışla karakterizedir.** Bu durum organizmayı önemli ölçüde zorlayabilir. Histamin, gıda ile alınan histidinin dekarboksilasyonu yoluyla disbiyotik bağırsak florası tarafından üretilir. Histamin üreten bakterilerin baskın olma nedenleri çok çeşitli olsa da, kural olarak fazla yağ ve protein kaynağı veya fizyolojik bakterilerin yetersiz antagonist etkisi buna neden olmaktadır,
**Bu vakada, bağırsaktaki mikrobiyotanın pro- veya prebiyotikler yoluyla düzenlenmesi,** bağırsak homoeostazisi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir ve terapötik bir seçenek sunabilir.

## Enterotip belirlenmesi

Dışkı örneğiniz, herhangi bir enterotip ile eşleştirilememiştir.

Bağırsak mikrobiyomu **Enterotip** olarak isimlendirilien üç gruba ayrılabilir. Bunlar; yaşa, cinsiyete, kişinin kilosuna ve etnik kökenine göre farklılık gösterir. Çalışmalar uzun süreli diyet paterni ile (örneğin hayvansal yağ ve protein içeriği ile beslenme) enterotiplerin birbirine değişebileceğini göstermektedir. İlk olarak Enterotip 3 ile aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişki tanımlanmıştır. (Karlsson F et al. (2012) Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat. Commun. 3:1245)

## Biyoindikatörler

## Firmicutes/Bacteroidetes oranı

Firmicutes ve Bacteroidetes suşları, insan bağırsak bakterilerinin % 90 ından fazlasını oluşturan iki dominant bakteri grubudur.
Bağırsak **Firmicutes** bakterileri suşları, **sindirilmemiş gıda bileşenlerini parçalayarak**, insan vücuduna **ek bir enerji kaynağı olarak** kısa zincirli karbonhidratlar ve yağ asitleri sağlarlar.
Çok sayıda çalışma, Firmicutes ve Bacteroidetes arasındaki oranın insan vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Firmikutların artışı, karbonhidratların insan bağırsak mukozası tarafından daha fazla emilmesine neden olur.

## Mukoza koruyucu flora

Numunenizdeki mukoza koruyucu flora, **optimal düzeyin altındadır**. Akkermansia muciniphila ve Faecalibacterium prausnitzii tarafından sağlanan bağırsak mukoza koruması biraz azalmıştır. Mukoza koruyucu florada bulunan bakteri sayısı, lif bakımından zengin bir diyetle korunabilir ve arttırılabilir

***Akkermansia muciniphila***, gram negatif zorunlu anaerobik bir basildir. Bu bakteri diğerleri ile birlikte, metabolik parçalanma ürünleri yoluyla Faecalibacterium prausnitzii'nin sürdürülmesinde asıl rol oynayan müsin parçalayıcı bir bakteridir. Güncel çalışmalar bu bakterinin çeşitli sağlık değişkenleri üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Çalışmalar ayrıca *Akkermansia muciniphila'nın* **anti-inflamatuvar** bir etkiye sahip olduğunu ve **sağlam bir barsak bariyerini** korumak için yararlı olduğunu gösterebilmiştir.

*Bazı güncel çalışmalar **Akkermansia muciniphila** bakterilerinin yüksek sayıları ile aşağıdaki durumlar arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir:*

- Düşük vücut ağırlığı
- Düşük vücut yağ oranı
- Bakteriyel lipopolisakkaritler ile azalmış metabolik endotoksemi
- Azalmış adipoz doku inflamasyonu
- Azalmış insülin direnci (tip II diyabet)

***Faecalibacterium prausnitzii*** Firmicutes ailesinden gram negatif zorunlu anaerobik bir basildir. Bu bakteri, bağırsak florasında en sık rastlanan üç anaerobik bakteriden biridir. İnflamatuvar barsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu ve çölyak hastalığı olan hastalarda bağırsak florasının spesifik bakteri türlerinde değişiklikler bulunmuştur.Bu değişikliklerden biri, *Faecalibacterium prausnitzii* bakterilerinin sayısının azalmasıdır. Çeşitli çalışmalar, bu bakterinin bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bağırsaklardaki inflamatuvar süreçlerin, bütirik asit üretimi ile önemli ölçüde azalabileceği ve *Faecalibacterium prausnitzii'nin* kolonda en bol bütirik asit üreten bakterilerden biri olduğu bilinmektedir.
Genel olarak, *Faecalibacterium prausnitzii* bağırsak iltihabi süreçlerini azaltır ve Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi iltihaplı bağırsak hastalıklarında yararlıdır.
Birkaç çalışmada F. prausnitzii'nin aşağıdaki immünolojik etkileri belirlenmiştir:

- NF-KB nin transkripsiyon faktorunun inhibisyonu ile Proinflamatuar interlökin 8 (IL-8) in inhibisyonu
- NF-KB'yi daha da inhibe eden bütirik asit üretimi
- Düzenleyici T hücrelerinin farklılaşması pro antiinflamatuar interlökin 10'u (IL-10) arttırarak proinflamatuar interlökin 12'yi azaltır. (IL-12)

## Nöroaktif Mikrobiyota

Nöroaktif mikrobiyota, nöroaktif maddelerin metabolizmasına katılan veya bu maddeleri oluşturan mikrobiyotadır.
**Triptofan serotonin'in ön maddesi olduğundan,** *Alistipes*'lerin sayısının artması bağırsaktaki serotonerjik sistemin dengesini engelleyebilir. *Oscillibacter* 'ler ana metabolit olarak **valerik asit** üretirler. **Valerik asit,** yapısal olarak **gama-aminobütirik aside (GABA)** benzediği için GABAa reseptörlerine bağlanarak bu reseptörü inhibe edibilir. Nöroaktif **gama-aminobütirik asidi (GABA)** oluşturabilen bakteriler; *Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium dentium, Lactobacillus brevis, Lactobacillus plantarum ve Lactobacillus paracasei* dir.

## Bütirat oluşturan bakteriler

Butirat üreten bakteriler başlıca *Faecalibacterium prausnitzii, Eubacterium spp., Roseburia spp., Ruminococcus spp. ve Butyrivibrio crossotus dur.* Bu tip bakteriler, regulatuvar T hücrelerinin oluşumunu teşvik ederek ve makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek bağırsak iltihabi süreçlerini azaltır.
Butirat ayrıca kolonositlerin oksijen tüketimini arttırır ve bağırsak bariyeri fonksiyonunu desteklemeye katkıda bulunan mukozal "fizyolojik hipoksi" fenomenini şiddetlendirir. Kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve apoptosisi indükler. .
Butirat üreticilerinin sayısındaki bir azalma, inflamatuvar süreçleri teşvik edebilir, bağırsak mukozası geçirgenliğini arttırabilir (Leaky gut) ve inflamatuvar hastalıkların (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), irritabl bağırsak sendromu, gıda intoleransları ve çölyak hastalığının tezahürünü teşvik edebilir.

## Müsin-degrade eden bakteriler

Mukus degrade eden mikrobiyota başlıca *Akkermansia musiniphila ve Prevotella* türlerini içerir. Bu tip bakteriler musin degrade edebilir ve fizyolojik müsin tabakasının rejenerasyonu için gereklidir. Bu şekilde*, Faecalibacterium prausnitzii* gibi bütirat üreten bakteriler tarafından bozulmamış bir bağırsak bariyerinin korunmasını desteklerler.

## Sülfat-indirgeyen bakteriler

*Desulfovibrio spp., Desulfomonas spp. ve Desulfobacter spp.* gibi sülfat indirgeyen mikrobiyota anaerobdur ve sülfatı indirgeyerek enerji üretirler ve bu sırada büyük miktarlarda sülfit açığa çıkar. Bu bakterilerin metaboliti oldukça sitotoksik olan hidrojen sülfattır. Hidrojen sülfat, kolonositlere enerji sağlayan bütiratın oksidasyonunu inhibe eder. Sülfat indirgeyen (redükte eden) bakterilerin artışı intestinal epitelde kronik inflamasyona neden olabilir.

## Metan -üreten bakteriler

Methanobrevibacter spp. ve Methanobacterium spp. gibi metan üreten mikrobiyota Archaea alanının bir parçasıdır. Bunlar, hidrojen ve karbon dioksit gibi birincil ve ikincil bakteriyel fermantasyon ürünlerini metana dönüştürme yetenekleri ile karakterizedir. Bu nedenle enerji dengesini optimize etmede önemli bir rol oynarlar. Buna ek olarak, metan, bağırsak hareketliliği üzerinde, kronik kabızlığın kötüleşmesine yol açabilecek bir engelleyici etkiye sahiptir. Bu bakteriler ayrıca bağırsak mukozasındaki dendritik hücreleri aktive edebilir ve TNF alfa ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyebilir.

## Sakkarolitik bakteriler

Bağırsaktaki sakrokrolitik mikrobiyota, dirençli nişasta gibi kompleks poli- ve oligosakkaritlerin parçalanmasından sorumludur. Bölünme sırasında oluşan laktik asit, bütirik asit üretmek için temel *olarak Ruminococcus bromii veya Faecalibacterium prausnitzii* gibi diğer bakteriler tarafından kullanılır. *Bifidobacterium adolescentis* bu nedenle incelenen sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada önemli bir rol oynar (Venkataraman ve ark. Microbiome 2016).

## LPS- bakteriler

LPS-pozitif bakteriler, endotoksin olarak adlandırılan lipopolisakkariti (LPS) taşıyan gram-negatif bakterilerdir ve bağırsak mukozasına nüfuz ettikten sonra, Leaky Gut'ta olduğu gibi inflamatuvar süreçleri aktive ederler. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu, düşük dereceli kronik inflamasyona ("sessiz inflamasyon") neden olabiliir

## MiKROBiYOM İLİŞKİLİ SAĞLIK RİSKLERİ

| Metabolik Hastalıklar | Irritable Bağırsak Sendromu | İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları | Otoimmun Hastalıklar | Nörolojik Hastalıklar |
|---|---|---|---|---|
| Obezite | Irritable bağırsak | Kronik İnflamatuvar bağırsak hastalığı | Çölyak Hastalığı | Depresyon |
| Tip 2 Diabetes Mellitus | Leaky Gut sendromu | Kolorektal karsinom | Romatoid Artrit | Kronik Yorgunluk Sendromu |
| Kardiyovasküler hastalıklar | Histamin İntoleransı | Disbiyoz | Psoriazis | Otizm spektrum bozuklukları |
| Non- alkolik steatohepatit | Gıda İntoleransı | Kolonizasyon direnci | Allerji / Astım | Parkinson Hastalığı |
| Alkolik steatohepatit | SIBO | Gastrointestinal infeksiyonlara yatkınlık | Tip 1 Diabetes Mellitus | Alzheimer Hastalığı |

## Metabolik Metabolik Hastalıklar

## Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, temelde insülin direncine ve / veya yetersiz insülin salgılanmasına bağlı olarak, kan şekeri seviyesinde artış (hiperglisemi) ile karakterize bir glikoz metabolizması bozukluğu hastalığıdır. Genetik ve / veya beslenme alışkanlıkları ve egzersiz eksikliği gibi çevresel risk faktörleri hastalıkta rol oynar.
Bağırsak mikrobiyomu da tip 2 diyabet gelişiminde rol oynar. Prevotella coprinin nisbi sıklığının artması ile brlikte Bacteroides vulgatus un nisbi sıklığının azalması, özellikle fazla kilolu, obez veya genetik yatkınlığı olan hastalarda düşük dereceli inflamasyon ve tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığını gösteren bir bulgudur.
Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Akkermansia muciniphila bakterisinin düşük vücut ağırlığı, düşük yağ ve düşük İnsülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. Aksine nisbi sıklığının azalması da Tip 2 diyabet riski nin artması ile koreledir. Roseburia spp ve Bifidobacterium spp bakterileri için de benzer korelasyonlar gözlenmiştir. Öte yandan çeşitli Clostridium türleri ve Collinsella aerofaciens de insülin direnci gelişmesi riskini arttırırlar.

## Non-Alkolik Steatohepatit - NASH

Birçok çalışma, bağırsak bakterileri ile alkolsüz steatohepatit gelişimi arasında zaten bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir. Bağırsak bakterilerinin metabolik fonksiyonunda bir kayma baskın olarak disbiyozdan kaynaklanır Bu bağırsakta bağırsak mukozasının lipopolisakkaridler (LPS) için geçirgenliğinde bir artışa yol açar ve sonuçta kronik inflamasyona neden olur. LPS geçirgenliğinin derecesi, serumdaki çözünür LPS reseptör protein sCD14 ölçülerek belirlenebilir.Karaciğerdeki trimetilamin-N-okside (TMAO) metabolize olan trimetilamin gibi kandaki bakteri metabolitlerinin konsantrasyonunun, steatohepatitin şiddeti ile ilişkili olduğu da ayrıca belirlenmiştir.

Araştırmalara göre; *Bacteroides spp*. ve *Ruminococcus spp*. nin nisbi sıklığı NASH ile doğru orantılıdır. Benzer bir etki *Prevotella spp. ve Faecalibacterium prausnitzi nin* azalması ile gözlenmiştir

## Metabolik hastalıklar risk bölgesi için ileri tanı

Metabolik hastalıkların tanımlanmış riskinden dolayı, aşağıdaki **ek laboratuvar tanı testleri** önerilir:

- 11-beta-HSD Index
- HbA1c
- Insulin direnci
- Omega-3 Index
- Leptin
- Cytokeratin-18

## Irritabl Bağırsak sendromu

## Leaky Gut Sendromu

Artmış intestinal mukoza permeabilitesinin nedenleri ve sonuçları hakkındaki bilimsel bulgular, gastrointestinal şikayetlerin tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bakteriyel antijenlerin transferinin metabolik süreçlere veya otoimmün hastalıklara dahil olduğuna inanılmaktadır. Yeni bulgular, bütirik asit üreten ve musin degrade edici bakteri (mukoza koruma oranı) arasında dengeli bir oranın önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Denge bozulduğunda ve çeşitlilik azaldığında, bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) insan dolaşım sistemine girebilir ve patolojik koşullara yol açabilir. Düzenleyici protein zonulin, bağırsak mukozasının geçirgenliğini daha iyi değerlendirmek için uygun bir işaretleyicidir.

## Histamin İntoleransı

Histamin, alerjik reaksiyonlarda ve inflamatuvar süreçlerde merkezi bir rol oynamaktadır.Yükselmiş dışkı histamin düzeyleri, histamin içeren gıdaların fazla alınmasından veya bağırsak bakterilerinin çürütücü aktivitesindeki artış nedeni ile aşırı histamin olşumundan kaynaklanabilir. Bu bakteriyel metabolik aktivite, ağırlıklı olarak çok sayıda Proteobacteria kaynaklıdır. Biyoçeşitlilik de aynı zamanda azaldığında, histamin intoleransı belirtileri ortaya çıkabilir. Faecalibacterium prausnitzii gibi bütirik asit üreten bakterilerin yeterli bir sayısı ve yüksek çeşitlilikte bağırsak bakterileri bu semptomları rahatlıkla giderebilir.

## Gıda İntoleransı

Bağırsak bariyerinin azaltılmasının nedenleri ve sonuçları hakkındaki güncel araştırma sonuçları, fizyolojik koşullar altında gıda antijenlerinin çoğunun bağırsak epitelyumu tarafından emildiğini ve patolojik immün reaksiyonları tetiklemeden sindirim enzimleriyle hücre içi olarak küçük peptitlere ayrıldığını göstermektedir. Fizyolojik koşullar bozulursa, Escherichia, Klebsiella ve Pseudomonas cinsinin bakterilerdeki güçlü çeşitlilik ve azalmış çeşitliliğe sahip olduğu gibi, eksik sindirilmiş gıda bileşenleri potansiyel olarak patojenik immün reaksiyonları tetikleyebilecekleri dolaşım sistemine geçebilirler. Bir örnek, klinik belirtisi çölyak hastalığına çok benzer olan çölyak olmayan glüten duyarlılığıdır (NCGS). Aksine, mukozal bütünlüğün önemli koruyucu mekanizmaları, Akkermansia muciniphila ve Faecalibacterium prausnitzii gibi muko koruyucu flora tarafından desteklenir.

## İnce Bağırsak Bakteriyel Aşırı Çoğalma Sendromu (SIBO)

SIBO terimi, belirli karbonhidratlara veya proteinlere karşı bir hoşgörüsüzlüğü özetlemektedir. Laktoz veya fruktoz intoleransı olan olgularda, hidrojen nefes testi kullanılarak yapılan bir analiz bir teşhisi destekleyebilir. Çalışmalara göre, nedenler bağırsakları kolonize eden bakterilerin fizyolojik olmayan koşulları olabilir. Böylece, *Eschericha spp., Klebsiella spp. ve Pseudomonas spp.* bağırsakta SIBO nedeni olabilir. Ek olarak, zorunlu anaerobik bakteriler olduğunda tanı desteklenir, *Bacteroides spp. ve Clostridium* cinsinin çeşitli türleri güçlü bir şekilde artmıştır ve biyoçeşitlilik azalmıştır.

## İrritabl bağırsak sendromu risk bölgesi için ileri tanı

İrritabl bağırsak sendromunun tanımlanmış riskinden dolayı, aşağıdaki **ek laboratuvar tanı testleri** önerilir:

- Dışkıda kısa zincirli yağ asitleri
- Eozinofilik protein X
- Dışkıda beta-sefensin
- Dışkıda parazitler (immünolojik)
- İdrarda histamin metaboliti
- Serumda PreScreen alerjisi
- Nefes testi (fruktoz ve laktoz)

## Inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve enfeksiyona yatkınlık

## Kolonizasyon direnci

Bağırsak mikrobiyomu birbirine bağlı dört fonksiyon aracılığıyla patojen bakteri ve virüslere karşı dirence katkıda bulunur.
Komşu bakterilerin toksik bileşikler üreterek doğrudan engellenmesi.
Mukozal tabakanın ve altta yatan bağırsak epitelyumunun korunması.
Bağışıklık yanıtının düzenlenmesi.
Mukopolisakkaritler gibi besin maddelerinin, invaziv bakterilerin genişlemesini sınırlandıran komensal bakteriler tarafından etkin bir şekilde kullanılması.

Mikrobiyomunuzun tanısı **kolonizasyon direncinde azalma göstermektedir**. Bu nedenle patojen bakteri ve virüs enfeksiyonları olasılığı daha yüksektir.

## Enfeksiyonlara gastrointestinal duyarlılık

**Campylobacter enfeksiyonları**
Campylobacter ile oluşan enfeksiyonlar için duyarlılık farklılığı, bağırsak mikrobiyomunun tür kompozisyonuna bağlıdır. Mikrobiyom biyoçeşitliliği daha fazla olan veya *Dorea ve Coprococcus* cinsi bakterileri daha fazla olan insanlar, bunlara sahip olmayanlara göre Campylobacter enfeksiyonlarına karşı daha dirençlidirler. Öte yandan, *Bacteroides, Escherichia coli ve Streptococcus* gibi bakteriler ise bu enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırırlar.
Örneğinizin analizi, mikrobiyomunuzun enteropatojenik **Campylobacter** enfeksiyonlarına karşı **direncinin azaldığını** göstermektedir.

**Clostridium difficile enfeksiyonları**
Bacteroides thetaiotaomicron gibi sakkorolitik mikrobiyom bakterileri siyalik asit salgılayarak Clostridium difficilenin çoğalmasına neden olur. Antibiyotik tedavisi, serbest siyalik asit konsantrasyonunu daha da arttırır ve ek süksinat ürünleri ile C. difficile için ek bir çoğalma avantajı sağlar.
Desoksiklolat ve litokolat gibi sekonder safra asitlerinin varlığı canlı C. difficile bakterisinin büyümesini kuvvetle inhibe eder. Diğer taraftan bağırsakta Clostridium scindens varlığı ise, C. difficile enfeksiyonlarına karşı direnç sağlar.
Örneğinizin analizi, mikrobiyomunuzun **Clostridium difficile** tarafından enfeksiyonlara karşı **direncinin azaldığını** göstermektedir

**Rota virüs ve noro virüs ile enfeksiyonlar**
Yapılan çalışmalar; mikrobiyota analizinde *Ruminococcus spp. ve Faecalibacterium prausnitzii.sıklığı ile* noro virüs ve rota virüs enfeksiyonlarına karşı duyarlılık *arasında negatif bir ilişki* olduğunu göstermiştir. Öte yandan, bu enfeksiyonlar ile *Akkermansia muciniphila* sıklığı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.
Örneğinizin analizi, mikrobiyomunuzun, **noro virüs ve rota virüs enfeksiyonlarına karşı direncinin azaldığını** göstermektedir.

## İnflamatuvar bağırsak hastalıkları risk bölgesi için ileri tanı

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının tanımlanmış riskinden dolayı, aşağıdaki **ek laboratuvar tanı testleri** önerilir:

- Hemoglobin-haptoglobin kompleksi
- M2PK
- Dışkıda gizli kan

## Otoimmun Hastalıklar

## Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı çocuklarda ve yetişkinlerde en sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir. Cheng ve ark. (BMC Gastroenterology 2013, 13: 113), etkilenen insanlarda *Prevotella spp. ve Serratia spp nın* belirgin şekilde biriktiğini ve dışkı örneklerinde biyoçeşitliliğin azalmış olduğunu saptamışlardır. Buna karşılık, sağlıklı popülasyondan alınan örneklerde *Clostridium spp. ve Ruminococcus spp*. artmıştır. Çölyak hastalığı, genetik bir yatkınlığın olmaması nedeniyle olası görünmüyorsa, çok benzer semptomların eşlik ettiği çölyak olmayan gluten duyarlılığı (NCGS) mevcut olabilir.

## Psoriasis (Sedef Hastalığı)

Sedef hastalığı, öncelikle eklemler, bağlar, damarlar ve diğer organları da etkileyen deri değişiklikleri yoluyla görülen, iltihaplı bir sistemik otoimmün hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde, genellikle genetik bir yatkınlık vardır. Psoriazis formlarından birini geliştirme riski, azalmış mukozal koruyucucuk ve bütirik asit üreten bakteriyel bağırsak florasıyla ve daha düşük çeşitlilik ile artırılabilir. Hastalarla ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, *Coprococcus spp., Akkermansia muciniphila ve Ruminococcus spp.*sıklığı arasında önemli bir ilişki dışkı örneklerinde gözlenmiştir (Rheumatol artrit 2015 Ocak; 67 (1): 128-139).

## Alerji / Astım

Alerjik reaksiyonlar çocukluk döneminde olduğu kadar erken dönemlerde başlayabilir, ilerleyen yıllarda da kalabilir, artan yoğunlukta kaybolur veya tekrar ortaya çıkabilir.
Birkaç çalışma intestinal floranın *Lactobacillus spp., Lachnospira spp., Veillonella spp. ve Bifidobacterium spp*. İle daha önceki kolonizasyonunun koruyucu önemini vurgular. Buna karşılık; azalmış çeşitlilik ve *Proteobacteria* türünden bakterilerin predominansi ve gram negatif anaerobik *Bacteroides spp.* inflamatuvar ve alerjik reaksiyonların gelişimini teşvik eder.

## Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip I Diabetes Mellitus bir otoimmün hastalık olarak kabul edilir. Etkilenen hastalarla yapılan çalışmalarda, *Prevotella, Clostridium, Veilonella, Bifidobacterium, Lactobacillus ve Bacteroides* cinsi bakteriler ve hastalıkların göreceli sıklığı arasında açık bir ilişki saptanmıştır (Murri ve ark. BMC Medicine 2013, 11:46). Farklı bir çalışmada, araştırmacılar, biyoçeşitlilik ile kısa zincirli yağ asidi üreten bakteriler (*Faecalibacterium, Ruminococcus, Bacteroides) ve* musin degrade edici bakteriler *(Prevotella ve Akkermansia)* arasındaki oran ile ilgili diğer korelasyonları belirlemiştir (PLOSONE October 2011, Volume 6, Issue 10, e25792).

## Otoimmün hastalıklar risk bölgesi için ileri tanı

Belirlenen otoimmün hastalıklar riski nedeniyle, aşağıdaki **ek laboratuvar tanı testleri** önerilir:

- Serumda Gluten duyarlılığı
- DQ2/DQ8
- HLA-B27
- Geniş romatoid profil
- Otoimmun tarama
- Astım / Rinit mevsimsel veya yıl boyunca

## Flora Durumu

Dışkı tanısı belirgin bir pütrikatif (çürütücü) ortam göstermektedir. Pütrikatif bakteriler esas olarak protein ve yağların metabolize edilmesinden sorumludur. Bu işlem sonucunda uzun dönemde bağırsak mukoza hasarına sebep olan toksik ve alkali metabolitler üretilir. Bu metabolik ürünler, sonrasında karaciğerde detoksifiye edildiğinden karaciğeri oldukça zorlayabilirler. (endojen intoksikasyon).

Karşıt etkili asitlendirici flora (koruyucu flora) da aynı şekilde azalmıştır ve bu durum yetersiz kolonizasyon direnci nedeniyle patojen mikroorganizmaların çoğalmasına neden olur.

## Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae grubu E. coli ile birlikte Citrobacter, Enterobacter, Hafnia, Klebsiella, Morganella, Proteus,Pseudomonas, Serratia ve Yersinia suşlarının temsilcilerini de içerir. Bu bakteriler, çevrede yaygın olduğundan, gıda tüketimine bağlı olarak bağırsakları sağlıklı olan insanların dışkısında da bulunabilir. Bununla birlikte aşırı çoğalma dengelenmelidir. 105KBE/g dışkı sayısının üzerindeki bakteriler kolonizasyon direncinde bir bozukluğun göstergesi olabilir. Enterobacteriaceae grubu bakteriler, inflamatuvar bağırsak mukoza rahatsızlıklarına neden olabilen endotoksin, enterotoksin ve sitotoksinler üretir

Enterobacteriaceae cinsinden bakterilerin sayısındaki artış kolonizasyon direncinde bozukluğun göstergesi olabilir ve bu durum genellikle bol çiğ meyve sebze içeren beslenme düzenlerinde, bağırsak hipomotilitesinde ve yetersiz çiğneme durumunda oluşur. Bağırsak bağışıklık

sistemindeki yetersiz aktivite enterobacteriaceae fazlalığının bir nedeni olabilir. Bu yüzden teşhis yetersiz slgA oluşumuna, uygun olmayan beslenme düzenine veya sindirim bozukluğuna bağlanabilir.

Enterobacteriaceae putrifikatif (çürütücü) bakteriler grubuna aittir. Proteinlerin parçalanması sonucunda toksik agresif substratlar oluşur; bu da bakteri sayısının yüksek olması durumunda inflamatuvar mukoza zarı mutasyonuna neden olabilir. Enterobacteriaceae, alkali metabolitlerin üretimine bağlı olarak pH değerini artırır ve asitlendirici flora (koruyucu flora) nın büyümesini engeller. Enterobacteriaceae fizyolojik bakteri sayıları göstermelidir.

**Aşağıda enterobacteriaceae grubu bakterilerin yüksek sayıda tespit edilmesiyle ilgili daha detaylı bilgi yer almaktadır:**

**Escherichia coli** sayısında artış, büyük miktarda gaz metabolitlerin salınımına neden olabilir ve özellikle karbonhidrat kaynağı fazla olduğunda şişkinliğe ve gaz birikmesine yol açabilir. Protein kaynağının yüksek olması durumunda E. coli biyojen amin (histamin, tiramin, putresin, agmatin) biçiminde ters metabolitlerin yanı sıra amonyak üretir ve bu durum karaciğerde subtoksik bir tabloya neden olabilir.
Stres metabolitleri artışının değerlendirilmesinde, idrardaki organik asitlerle birlikte biyojen aminler de araştırılabilir.

## Mikrobiyal histamin oluşumunun önemi

Bağırsak florası, bağırsak lümeninde klinik önem taşıyan histamin konsantrasyonunun oluşumundan sorumlu olabilir. Histamin oluşturabilen bakterilerde bulunan histidinin proteolitik yıkım süreci bağlamında beslenme yoluyla alınan proteinden veya olası inflamatuar proteinden dekarboksilasyon yoluyla histamine dönüştürülür
Histamin lümen konsantrasyonuna bağlı olarak histamin intoleransı semptomları oluşur. Bunlar: baş ağrısı, migren, baş dönmesi, gaz, ishal, kabızlık, bulantı, mide ağrısı, hipertansiyon, taşikardi, kalp ritmi bozukluğu, regl bozukluğu, eklem rahatsızlığı, halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk ve astım ataklarıdır.

Daha ileri bir tanı yöntemi olarak serumda histamin yıkıcı enzim diamin oksidaz (DAO) etkinliğinin ve dışkıda histamin yoğunluğunun tespitini tavsiye ederiz.

Aşağıdaki bakteriler **yükselmiş konsantrasyonlarda** tespit edilmiştir:

**Artmış Klebsiella sayısı**, latent mukoza tahrişleriyle ilişkili olabilir. Çevrede yaygındır ve özellikle bitkilerde bulunur. Bu nedenle sağlıklı kişilerin bağırsağında, 10 ^ 5 KBE / g'lik dışkı seviyesine kadar saptanması normaldir (özellikle çok fazla çiğ yiyecek tüketen insanlarda). En önemli patojenite faktörleri kolonizasyon faktörleri, invazinler, endotoksinler, enterotoksinler ve sitotoksindir. Bu durum, Klebsiella sayısının artışı durumunda bağırsak rahatsızlıklarının yanı sıra mukozanın tahrişine de neden olabilir.

Clostridium türleri

Clostridium türlerinin **artmış** sayısı **bozulan kolonizasyon direncinin** göstergesidir. Genellikle **olumsuz beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarına** (yaşa bağlı sınırlı çiğneme aktivitesi, ham liften düşük diyet, yağ ve proteinden zengin diyet, tembel bağırsak (motilite eksikliği nedeniyle), kolesterol bağlayıcı ilaç kullanımı gibi artmış substrat kullanımına sebep olan beslenme alışkanlığı değişikliklerine) bağlı oluşur
Sindirim ve/veya absorbsiyon bozuklukları, kuvvetle yüksek substrat varlığına yol açar ve böylece Clostridiumlar için yaşama şansı artar
Clostridiumlar yoğun metabolik aktiviteleri ile ayırt edilir. Yağ ve protein kullanımı sonucu biyojenik aminler, amonyak ve enterotoksinler üretilir.Toksin üreten türler kolaylaştırıcı faktörler olduğunda, ciddi kolit vakalarına neden olabilirler. Bazı Clostridium türleri safra asitlerinden (NDH-Clostridium) kolorektal kanser gelişimi ile ilgili prekanseroz maddeler geliştirirler. Buna ek olarak, bazı tipler güçlü gaz geliştiricileridir, bu nedenle artmış gaz sıkıntısı Clostridiumlara atfedilebilir.

**Lactobacillus türleri**

**Lactobacillus florasında azalma**; pütrifikasyon ve dış bakteride aşırı çoğalma riskinin artmasının yanı sıra kalın bağırsak florasının üst bağırsak bölgelerine yükselmesine de neden olur.

**Lactobacilluslar** fizyolojik bağırsak florasının en önemli bileşenidir. Lactobacilluslar saf sakkarolitikdir yani yalnızca parçalanamayan karbonhidrat bileşenlerinden ve bağırsak mukozası bileşenlerinden yararlanır. Bu durum esas olarak laktik asit üretimi ile sonuçlanır. Lactobacilluslar bağırsak ortamının asitleşmesine neden olur. Farklı metabolik ürünlerle, Clostridium türleri ve Enterobacteriacae türleri (proteuslar , diğerleri vb) gibi çürütücü bakterilerin üzerinde ve dış bakterilerin üzerinde direkt inhibe edici etkiye sahiptirler

**Enterococcaceae**

**Enterokok sayısında azalma,** bozulmuş bir mikrobiyal ortamı ve azalmış kolonizasyon direncini gösterir ki bu da eksternal mikroorganizmalar ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskinin artması anlamına gelir.
Enterokoklar ince barsak ve kolon florasının zorunlu bir üyesidir. Bunların sayısı, bakteriozinler ve hidrojen peroksit üretmek suretiyle kolonizasyon direncinin sürdürülmesine katkıda bulunduklarından, dengeli bir asitlendirici (koruyucu) floranın göstergesidir. Asitlere ve safraya dirençli olmaları nedeniyle, ince bağırsakta da bulunabilir. Ağırlıklı olarak karbonhidratları ve sınırlı ölçüde proteinleri kullanırlar. Kısa zincirli yağ asitleri oluşturan enterokokun bağırsak pH-değeri üzerinde düzenleyici bir etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle enterokok bağırsak bölgesindeki çürütücü bakterilere karşı antagonistik bir etkiye sahiptir. Bunların bağışıklık uyarıcı olarak önemi farklı olarak değerlendirilir. SIgA'nın oluşumu ile ilgili olarak, hafif bir uyarma kapasitesine sahiptirler.

## Mayalar / mantarlar

Candida albicans
Dışkı numunesinde Candida albicans **tespit edilmemiştir**. Ancak maya florasının yapışkan olması durumunda mantar hücrelerinden kronolojik olarak ara ara kopuşların meydana gelmesi beklenmelidir, bu durum zaman zaman dışkının mantar-negatif veya mantar -pozitif saptanmasını açıklamaktadır. Tek bir numune üzerinden maya olup olmadığının belirlenmesi her zaman mümkün olmadığından klinik olarak bağırsakta mantar enfeksiyonu şüphesi olduğunda erken sabah idrarında D-arabinitol tespiti yapılmasını öneririz.

*D-arabinitol aşırı bağırsak maya büyümesinin tespiti için hassas bir belirteçtir. Sonuç antimikoz tanısını kolaylaştırır. Önemsiz D-arabinitol konsantrasyonunun bulunması durumunda tedavi ortam dengeleme önlemleriyle (Candida baskılayıcı) kısıtlı tutulabilir.*

## Sindirim Kalıntıları

Normal pankreas elastazı ile birlikte yağ ve / veya protein artıklarının hafif artışı patolojik bir öneme sahip değildir. Yanlış beslenme alışkanlığı dışlanmalıdır. Dispeptik şikayetlerin olduğu durumlarda, fitoterapötik maddeler yardımıyla sindirim işlevinin desteklemesi düşünülmelidir.

## Dışkıda Nişasta

Dışkı numunesindeki nişasta içeriği **norma**l sınırlardadır. Diyetteki nişastanın pankreas elastazı tarafından yeterince sindirildiği kabul edilebilir. Ek olarak, bağırsaktaki sakkarolitik bakterilerin (butirat, asetat ve propiyonat üreten mikrobiyota) dengeli olduğu varsayılabilir.

## Mikrobiyom tedavisinin temel prensipleri

Bağırsak mikrobiyomunun gelişimi, çeşitliliği ve stabilitesi, insanların yaşam tarzlarına ve beslenme alışkanlıklarına duyarlıdır. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyomu her zaman yaşam tarzımızın ürünü olarak görülmelidir. Tersi düşünüldüğünde, bağırsak mikrobiyomunun uzun süreli stabilizasyonunun ancak uygun olmayan beslenme ve diğer olumsuz yaşam koşulları ortadan kaldırıldığında mümkün olduğu sonucu çıkarılabilir.

Bu nedenle, mikrobiyom terapi sadece **uzun süreli diyet değişikliklerine** değil aynı zamanda **prebiyotik preparatların** uygulanmasına da dayanmaktadır. Bu terapi, biyolojik olarak bağırsak ortamını stabilize eder. Aynı zamanda, mikrobiyomun istenilen adaptasyonuna yol açar. Bu açıkça, probiyotikler formunda canlı mikropların uygulanmasına odaklanılmamasını, bunun yerine mikrobiyotanın istenen modülasyonu için uygun bir substrat sunumunun önceliklendirilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir.
***Fizyolojik mikrobiyom Lifleri*** *(prebiyotikler) şunlardır: Psyllium kabuğu; Keten tohumu, Akasya lifleri, Buğday Kepeği, Dirençli nişastalar (örneğin dirençli dekstrin), Frukto- / galakto oligosakkaritler, Amylopectin / citruspectin, Tam tahıllı darı, Karabuğday, Baobab meyvesi (Afrika maymunu ekmeği ağacı)*
*Polifenol grubundan bitkisel bileşenle şunlardır: (Epi) catechin (yeşil çay), Procyanidinler (kırmızı üzüm), Flavanoles (kakao), Tanenler (çay)*

**Bu nedenle, çok çeşitli fizyolojik bağırsak mikrobiyomunun önkoşulu, vejeteryan tam besin diyeti gibi, ikincil bitki maddelerini içeren uzun süreli, çeşitli, az yağlı, lif bakımından zengin bir diyettir!**

*Fizyolojik olmayan bir bağırsak mikrobiyomuna neden olan gıdalar ise; (kaynağına bakılmaksızın )aşırı miktarda protein (inflamatuvar proteinler de pütrikatif flora için bir substrat işlevi görür), çok fazla yağ ve rafine karbonhidrat / nişasta dır*
Alman Beslenme Derneği'nce (DGE) mümkünse organik olarak yetiştirilen vejetaryen gıdalar ; çok fazla meyve, sebze ve tam kepek tavsiye edilir Ayrıca " mikrobiyom sağlıklı beslenme " için ; koruyucu maddeler, gıda stabilizatörleri, suni tatlandırcılar, renlendiriciler v vb. gibi yapay gıda katkı maddelerinden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır.

## "Sağlıklı" bir mikrobiyomun gelişimini bozan faktörler

Bu, toplumda istenmeyen beslenme alışkanlıklarının tersine, çoğu zaman formula mamaların kullanımı yoluyla çocukluktan başlayarak başlar. Ergenlik ve yetişkinlikte bozulmuş uyku-uyanıklık döngüsü, endüstriyel olarak üretilen gıdaların aşırı tüketimi, aşırı karbonhidrat içeren gıda tüketimi ve yapay tatlandırıcılar, boyalar, şeker ikameleri ve gıda stabilizatörleri gibi düzenli katkı maddelerinin alınması söz konusudur. Gıdalardaki alkol ve çeşitli toksik kalıntılar da sağlıklı bir mikrobiyom gelişmesini engeller. Ek olarak, gereksiz antibiyotik terapileri sıklıkla disbiyozun önemli bir sebebidir. Antibiyotiklerin uygulanması sırasında ve sonrasında önleyici, probiyotik veya simbiyotik tedavi verilmelidir.

## Diyet Lifleri

Lifler, bitki kaynaklı yiyeceklerin sindirilmeyen karbonhidratlarıdır ve insanlar için gıda substratı olmayıp sadece mikrobiyom için faydalıdır. Bu basit gerçek, liflerin yetersiz alımının kaçınılmaz olarak mikrobiyotaya "destek bozukluklarına" yol açtığını ve böylece gastrointestinal mikrobiyotada büyük ve münhasıran zararlı değişikliklere yol açtığını ve sonuç olarak konakçıyı orantılı bir düzeyde etkileyeceğini göstermektedir.

## Prebiyotikler

Prebiyotikler, çözünebilir lif grubunun bir parçası olan gıdaların bileşenleridir. Bunlar, sindirilmeyen ve doğal frukto-oligosakkaritler (FOS) veya galakto-oligosakkaritler (GOS), mide asidine karşı dayanıklıdırlar ve yukarıda bahsedilen diyet lif prensiplerine göre, mikrobiyoma değil, insana besleyici substrat olarak hizmet etmektedir. Prebiyotikler bu nedenle kolondaki bağırsak mikrobiyomunun büyümesini ve metabolik performansını seçici olarak etkiler. Bu nedenle sağlık açısından önemli bir etkiye sahiptirler. Çeşitli kombinasyonlarda formülasyonlarda olduğu gibi, farklı prebiyotiklerin karışımlarının yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Prebiyotik oligosakkaritler - en önemli prebiyotik grubu - aynı zamanda anne sütünde bulunur. Çocukta sağlıklı bir mikrobiyomun sağlıklı gelişmesi için ön şarttır. Bu açıkça prebiyotiklerin kullanımının çocukluk çağında da yararlı olabileceğini göstermektedir.

## Sekonder bitki bileşikleri

Sekonder bitki bileşikleri; bitkilerin diğer metabolitlerinin yanı sıra oluşturduğu, böceklere ve hastalıklara karşı savunma maddeleri, çoğalma düzenleyicileri veya boyalar gibi maddeler grubunundandır. Evrimsel bir perspektiften bakıldığında, bitkilerden elde edilen biyoaktif maddelerin insan sağlığının ve fiziksel performansın sürdürülmesinde ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynadığı varsayılabilir. Bu ayrıca özellikle polifenoller tarafından modüle edilen bağırsak mikrobiyomuna da uygulanmaktadır. Procyanidinler ve flavonoidler ve antosiyaninler gibi boyalar, polifenoller grubuna aittir. Bol miktarda taze sebze ve meyveler içeren zengin bir diyet, yeterli miktarda sekonder bitki besin maddesi (Fitonütrient) içerir.

Mevcut bir çalışma sekonder bitki bileşiklerinin ayrıca ***Akkermansia muciniphila***. türü için önemini doğrulamaktadır. Polifenoller, *Akkermansia'ya* önemli substratlar kazandırır, Bu da bakterinin hayatta kalma yararı ile sonuçlanır ve böylece stabilizasyonuna ve çoğalmasına katkıda bulunur.

*Literatür:*
** Anonye, B. O. 2017. Commentary: Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium Akkermansia muciniphila and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. Front Immunol. 8:850.*

## Probiyotikler

Probiyotikler, aside direncli olmaları nedeniyle mide asidinde yaşayabilen, bağırsakta spesifik ve nonspesifik etkilere neden olan, canlı, metabolik olarak aktif mikroorganizmalardır. Metabolik aktiviteleri ile hastanın kendi fizyolojik florasını güçlendirirler, böylece istenmeyen bakteri türleri bastırılabilir. Probiyotikler, histamin üreticileri gibi pütrikatif bakterileri, substrat rekabeti ve fizyolojik bağırsak ortamının stabilizazyonu ile inhibe ederler

**Mikrobiyom tedavisi sırasında probiyotiklerin uygulanması, çevre koşullarını optimize etmek için yukarıda bahsedilen prebiyotik önlemleri tamamlamaya yarar. Günümüzde mevcut olan çeşitli bakteri bileşimlerinin yardımıyla, bulgular ve klinik semptomlara bağlı olarak ölçümler değişebilir.**

*Etkili bir probiyotik etki elde etmek için; hem yüksek konsantrasyonda probiyotiklerin günlük kullanılması (en az 1x $10^9$) hem de* çok türlü probiyotiklerde *olduğu gibi, kullanılan bakteri türlerinin mümkün olduğunca yüksek çeşitliliği gereklidir.*

## Tedavi tavsiyeleri

**Aşağıdaki ilaç tavsiyeleri sadece tedavi eden doktor veya terapist için öngörülmüştür ve hastaya yönelik değildir.**

| Preparatlar | İçerik maddeleri ve uygulama | Endikasyon |
|---|---|---|
| **ColonBalance®**<br>Üretici/Satıcı:<br>Biogens Naturprodukte GmbH & Co. KG<br>Dozajlama: günde 10 gr. Toz<br>Tedarik kaynağı: www.biogena com | İçerik maddeler:<br>Dirençli dekstrin, mumsu mısır nişastası (amilopektin) , akasya lifi, narenciye pektini)<br>**Uygulama:**<br>Günde (1 ölçü) yakl. 100 ml sıvıya karıştırılır ve hemen içilir. Veya isteğe bağlı müsli, yoğurt, vs. karıştırılır. | Genel lif alımını arttırmak içerdiği lif karışımı yararlı mukoza koruyucu florası için bir substrat görevi görür |
| **Darm Formula Plus**<br><br>**Üretici/Satıcı:**<br>Biogena Naturprodukte GmbH & Co. KG<br>**Dozaj:** günde 3 x 1 Kps.<br>**Tedarik noktası:** www.biogena.com | **İçerik maddeleri:**<br>Siyah kimyon tohumu özü, Curcuma longa özü, Karabiber özü, inülin (oligofruktoz), niasin ve B2 vitamini<br>**Uygulama:** Bol sıvı ile tüketilmeli | • normal bağırsak mukozasının korunması ve genel mikrobiyomun desteklenmesi için<br>• İnulin mikrobiyomun çeşitliliği üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve bütirat oluşturucuların aktivitesini desteklemektedir |
| **Yeşil Çay EpiVerde® 222**<br>Şirket / üretici:<br>Biogena Naturprodukte GmbH & Co. KG<br>**Doz:** 1 kapsül günlük<br>**Tedarikçi:** www.biogena.com | **Kapsül başına Malzemeler:**<br>yeşil çay yaprağı ekstresi 370 mg (222 mg epigallocatechin gallate dahil olmak üzere toplam 362 mg polifenol içerir), amla ekstraktından 15 mg C vitamini içerir<br>**Uygulama:**<br>yemekle birlikte ve bol miktarda sıvı ile | • Değerli bitki ekstrelerinin hedefli alımı için<br>• Yeşil çayda bulunan kateşinler, laktik asit üreticilerini (lactobacilli ve bifidobacteria) ve ayrıca mukosaprotektif bağırsak florasını destekler. |
| **Praelasan® Pulver**<br><br>**Üretici/Satıcı:**<br>Nutrimmun GmbH<br>**Dozaj:** ***günde 1 x 3 tam dolu TK,***<br>**Tedarik kaynağı**: Eczane<br>PZN 9922267<br>(420 g toz = 30 günlük porsiyon) | **İçerik maddeleri:**<br>prebiyotik mısır dekstrini, psyllium kabuğu, kalsiyum, baobab meyve tozu<br>**Uygulama:** Tozu 200 ml suya karıştırılarak yemekten önce içilmeli. | Lif alımının genel olarak arttırılması için 4 katlı lif kompleksi<br>• sindirimin düzenlenmesi için<br>• fizyolojik mikrobiyotanın beslenmesi için<br>• Divertküloz için düşük lifli beslenme |
| **Probiotik**® pur<br>Üretici/Satıcı:<br>Nutrimmen GmbH<br>**Dozajlama:**<br>Yetişkin ve 6 yaş üstü çocuklar: günde 1 x 1 paket<br>1-5 yaş çocuklar: haftada 1/2 torba<br>2. haftadan sonra günde 1 torba<br>**Tedarik kaynağı:** Eczane<br>PZN 3728498 (10 günl. Porsiyon)<br>PZN 7483697 (30 günl. Porsiyon)<br>PZN 0615718 (90 günl. Porsiyon) | İçerik maddeleri:<br>Kombine beş farklı bakteri içerir**:**<br>*Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W58 plus biotin and vitamin B2<br>**Uygulama:**<br>Paket içeriği bir miktar sıvıya eklenerek karıştırılır ve yemekten en az 15 dakika önce aç karnına alınır<br>**Kullanım süresi:**<br>Endikasyona bağlı olarak yakl. 3-6 ay<br>İzlem süresi: Flora durumu tedavi başlangıcından itibaren 4- 5 ay izlenir | • Bağışıklık fonksiyonunu düzenler (TH1 / TH2 dengesi)<br>• Alerjilerde ve atopik dermatitte<br>• Gıda intoleransları durumlarında kullanılır |

| | | |
|---|---|---|
| **Lactobiogen® Kapsül**<br>Üretici/Satıcı:<br>Laves-Arzneimittel GmbH<br>**Dozajlama:** günde 2-3 kapsül<br>**Tedarik kaynağı:** Eczane<br>**PZN 0200667** | İçerik maddeleri:<br>4 probiyotik bakteri içerir:<br>*Bifidobacterium BB-12®, Lactobacillus acidophilus LA-5®. Lactobacillus delbruecki subsp bulgaricus LBY-27™ ve Streptococcus thermophilus STY-31™*<br>**Uygulama**: Yemeklerde biraz su ile birlikte alınır<br>**Kullanım süresi**: ortalama 3 ay | • Disbiyozis<br>• Asitlendirici bağırsak florasının azalması<br>• Histamin üreten bakterilerin artması<br><br>durumlarında kullanılır |
| **1-5 yaş çocuklar: haftada 1/2 torba**<br>**2. haftadan sonra günde 1 torba**<br>**Tedarik kaynağı: Eczane**<br>**PZN 3728498 (10 günl. Porsiyon)**<br>**PZN 7483697 (30 günl. Porsiyon)**<br>**PZN 0615718 (90 günl. Porsiyon)** | W58 plus biotin and vitamin B2<br>**Uygulama:**<br>Paket içeriği bir miktar sıvıya eklenerek karıştırılır ve yemekten en az 15 dakika önce aç karnına alınır<br>**Kullanım süresi:**<br>Endikasyona bağlı olarak yakl. 3-6 ay<br>İzlem süresi: Flora durumu tedavi başlangıcından itibaren 4- 5 ay izlenir | |
| **Lactobiogen® Kapsül**<br>Üretici/Satıcı:<br>Laves-Arzneimittel GmbH<br>**Dozajlama:** günde 2-3 kapsül<br>**Tedarik kaynağı:** Eczane<br>**PZN 0200667** | **İçerik maddeleri:**<br>4 probiyotik bakteri içerir:<br>*Bifidobacterium BB-12®, Lactobacillus acidophilus LA-5®. Lactobacillus delbruecki subsp bulgaricus LBY-27™ ve Streptococcus thermophilus STY-31™*<br>**Uygulama:** Yemeklerde biraz su ile birlikte alınır<br>**Kullanım süresi:** ortalama 3 ay | • Disbiyozis<br>• Asitlendirici bağırsak florasının azalması<br>• Histamin üreten bakterilerin artması durumlarında kullanılır |

# KAYNAKLAR


1. Everard A, Matamoros S, Geurts L, Nathalie M. Delzenne NM, Cani PD: Saccharomyces boulardii administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. mBio 10;5(3)e01011-01014, 2014

2. Ciorba MA: Gastroenterologist's Guide to Probiotics. Clin Gastroenterol Hepatol. 10(9): 960–968, 2012

3. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al.: Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. Nature 474:327–336, 2011

4. Macpherson AJ, Harris NL: Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. Nat Rev Immunol. 4:478–485, 2004

5. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, et al.: Mechanisms of action of probiotics: recent advances. Inflamm Bowel Dis. 15:300–310, 2009

6. Madsen KL.: Interactions between microbes and the gut epithelium. J Clin Gastroenterol. 45(Suppl):S111–114, 2011

7. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al.: Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med. 13:35–37, 2007

8. Ciorba MA, Riehl TE, Rao MS, et al.: Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclo-oxygenase-2-dependent manner. Gut 2011

9. Yan F, Cao H, Cover TL, et al.: Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. J Clin Invest. 121:2242–2253, 2011

10. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al.: Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 90:859–904, 2010

11. Martin L Pall, Stephen Levin.: Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, antiinflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. Acta Physiologica Sinica 67(1): 1–18, 2015

12. Shanahan F.: Probiotics in perspective. Gastroenterology 139:1808–1812, 2010

13. Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, et al.: Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. PLoS ONE. 4:e7056-, 2009

14.Ana A. Weil, Elizabeth L Hohmann.: Fecal Microbiota Transplant: Benefits and Risks. Open Forum Infect Dis. 2(1), 2015

15. Abraham C, Cho JH.: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 361:2066–2078, 2009

16. Sartor RB.: Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. Gastroenterology 139:1816–1819, 2010

17. Khor B, Gardet A, Xavier RJ.: Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 474:307–317, 2011

18. Sartor RB.: Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. Gastroenterology 126:1620–1633, 2004

19. Danese S, Fiocchi C.: Ulcerative colitis. N Engl J Med. 365:1713–1725, 2011

20. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al.: Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. BMC Gastroenterol. 4:5-, 2004

21. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al.: A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 11:833–839, 2005

22. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al.: Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. Gut 51:405–409, 2002

23. Meijer BJ, Dieleman LA.: Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases. J Clin Gastroenterol. 45:S139–144, 2011

24. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al.: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 53:1617–1623, 2004

25. Guandalini S.: Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol. 45:S149–153, 2011

26. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al.: Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhoea. Int J Clin Pract. 54:568–571, 2000

27. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al.: Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. J Pediatr. 138:361–365, 2001

28. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, et al.: Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 23:247–253, 2006

29. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al.: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. CD003048, 2010

30. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al.: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 11:CD004827, 2011

31. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A.: Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr. 149:367– 372, 2006

32. McFarland LV.: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol. 101:812–822, 2006

33. Lo Vecchio A, Zacur GM.: Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol. 28:1–9, 2012

34. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al.: A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA 271:1913–1918, 1994

35. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al.: The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis. 31:1012–1017, 2000

36. Na X, Kelly C.: Probiotics in clostridium difficile Infection. J Clin Gastroenterol. 45:S154–158, 2011

37. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 31:431–455, 2010

38. Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al.: Recommendations for probiotic use. J Clin Gastroenterol. 45:S168–171, 2011

39. Ringel Y, Ringel-Kulka T.: The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 45:S145–148, 2011

40. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al.: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 60:571–607, 2011

41. Kei E. Fujimura1, Alexandra R. Sitarik, Suzanne Havstad et al.: Neonatal gut microbiota associates with childhood multi–sensitized atopy and T–cell. Nat Med. 22(10): 1187–1191, 2016

42. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núnez G: Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. Allergology International 66:539-544, 2017

43. Kyle J. Wolf and Robin G. Lorenz.: Gut Microbiota and Obesity. Curr Obes Rep. 1(1): 1–8, 2012

44. Cani PD, Delzenne NM.: The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 15(13):1546-1558, 2009

45. Musso G, Gambino R: Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. Diabetes Care 33(10): 2277–2284, 2010

46. Anne L. Dunlop et al.: The Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes that Impact Infant Health: A Review. Adv Neonatal Care 15(6): 377–385, 2015

47. Li Q, Han Y, Dy ABC and Hagerman RJ: The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. Frontiers in Cellular Neuroscience 11:1-14, 2017

synevo
LABORATUVARLARI

# ŞUBELERİMİZ

## İSTANBUL

**Synevo Etiler / İstanbul**
Selçuklar Sok. No:17 Akat Mah.
Etiler, Beşiktaş
(Akmerkez Karşısı Kervan Apt.)

**Synevo Nişantaşı / İstanbul**
Teşvikiye Mah. Güzelbahçe Sok.
Yonca Apt. No:25 D:6
Nişantaşı, Şişli
(Amerikan Hastanesi Karşısı)

**Synevo Bakırköy / İstanbul**
Zuhuratbaba Mah. İncirli Cad.
Bayrak Apt. No:89/2 (B1) Bakırköy

**Synevo Ataşehir 1 / İstanbul**
Küçükbakkalköy Mah. Şenlik Sok.
No:7/1 Ataşehir
(Ataşehir Şifa Hastanesi Yanı,
Ataşehir Memorial Hastanesi Arkası)

**Synevo Ataşehir 2 / İstanbul**
Atatürk Mahallesi, Ataşehir Bulvarı,
No:16, D:12, Ataşehir

**Synevo Feneryolu / İstanbul**
Bağdat Cad. Dilman Apt.
No:147 D:2 Feneryolu
(Med Amerikan ve
Dünyagöz Hastanesi Çaprazı)

**Synevo Şişli / İstanbul**
Piyalepaşa Bulvarı, Ortadoğu Plaza
No:73 K:4 Okmeydanı
(Şişli Memorial Hast. Yanı)

**Medicover Genetik / İstanbul**
Piyalepaşa Bulvarı, Ortadoğu Plaza
No:73 K:4 Okmeydanı
(Şişli Memorial Hast. Yanı)

## ANKARA

**Synevo Çukurambar / Ankara**
Ufuk Üniversitesi Caddesi, Farilya İş Merkezi No:8
Dükkan:11 Çankaya

**Synevo Patoloji / Ankara**
Ufuk Üniversitesi Caddesi, Farilya İş Merkezi No:8
Dükkan:11 Çankaya

## İZMİR

**Synevo Alsancak / İzmir**
Kültür Mahallesi Talatpaşa Bulvarı
Berin Blok No: 70A Konak

## BURSA

**GVN Tıp Laboratuvarı / Bursa**
İhsaniye Mahallesi, Ahmet Vefik Paşa Caddesi,
No:3-A, Nilüfer I 444 0 224

## BODRUM

**Synevo Bodrum / Muğla**
Konacık Mahallesi, Atatürk Bulvarı,
No:49, Bodrum

**Medicover Görüntüleme Bodrum / Muğla**
Konacık Mahallesi, Atatürk Bulvarı,
No:49, Bodrum

## FETHİYE

**Synevo Fethiye / Muğla**
Babataşı Mah. Mustafa Kemal Bulvarı
No:111 Zemin Kat Fethiye

## ANTALYA

**Synevo Antalya**
Demircikara Mah., Dr Burhanettin Onat Cad.
Şanlılar Sitesi, 73/A, Muratpaşa / Antalya

synevotr

MEDICOVER | synevo kids | MEDICOVER GENETİK | synevo PATOLOJİ | gvn tıp laboratuvarı | MEDICOVER GÖRÜNTÜLEME BODRUM

synevo LABORATUVARLARI

**0850 420 20 20**

**www.synevo.com.tr**