

# SİNDİRİM SİSTEMİ MİKROBİYOTASI VE FEKAL TRANSPLANTASYON

**Kerem Yılmaz, Mustafa Altındış**

*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya*

## ÖZET

Son yıllarda mikrobiyom/mikrobiyota terimleri sıklıkla kullanılmaktadır. Mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların genlerini ifade etmektedir. Genom olarak üstünlükleri gibi, insan vücudundaki mikroorganizma sayısı da insan hücre sayısından 10 kat fazladır. İnsan mikrobiyotası başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır.

İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Sindirim sistemi, çok geniş yüzey alanı ve mikroorganizmaları için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. Doğum şekli,

beslenme ve çevresel faktörler gibi birçok faktöre bağlı olarak da şekillenmeye devam eder. Mevcut kültür yöntemleri ile sindirim sistemindeki tüm bakterilerin kültüre edilebilmesi gerçekleştirilememiştir. İntestinal mikrobiyota elemanlarının büyük çoğunluğu anaerobik ve kültürü çok güç olan bakteriler olduğu için analiz yöntemi olarak öncelikle "16S rRNA genleri" hedeflenmiştir. İntestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişimler; diyabet, allerji, otizm, obezite, gastrik kanser, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda saptanmıştır. Bu nedenle, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, hastalıkların kontrolünde güncel bir tedavi alternatifidir. Yakın bir gelecekte mikrobiyota, bir belirteç olarak tanıda veya Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir tedavi yöntemi olarak sıklıkla kullanılacaktır. Bu derlemede; intestinal mikrobiyotanın oluşumu, gelişimi, hastalıkların patogenezi ile ilişkisi ve fekal transplantasyonda güncel durum tartışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** İntestinal mikrobiyota, mikrobiyom, fekal transplantasyon. Nobel Med 2017; 13(1): 9-15

## GASTROINTESTINAL MICROBIOTA AND FECAL TRANSPLANTATION

### ABSTRACT

The terms microbiome/microbiota have frequently been used lately. Microbiota includes all special species while microbiome includes genes of microorganisms which live commensally with human. Likewise genomic superiority, quantity of microorganisms in human body is 10 times more than human cell quantity. Human microbiota consists of mainly bacteria and viruses, fungi and many eukaryotic microorganisms. Most of human microbiota is colonized particularly in gastrointestinal system but also in skin, genitourinary and respiratory system. Gastrointestinal system provides the most convenient environment with a large surface area and rich nutritional elements for colonization of microorganisms. Thus gut shelters more than 70% of all microorganisms in our body. In humans, intestinal microbiota starts to form right after birth and it continues to form according to many factors like type of birth, nutrition and environmental factors.

Not all of bacteria in intestinal microbiota could be cultured by current culturing methods. Because majority of intestinal microbiota members are anaerobic bacteria which are very difficult to culture, primarily "16S rRNA genes" are targeted as analysis method.

Differences in intestinal microbiota composition are detected in many cases like diabetes, allergy, autism, obesity, gastric cancer, hypertension and autoimmune diseases. Thus, regulation of healthy intestinal microbiota is a current treatment alternative in disease control. In immediate future, microbiota will frequently be used as a marker in diagnosis or as an approved treatment method by Food and Drug Administration (FDA). In this review formation and development of intestinal microbiota, its relationship with pathogenesis of diseases and current situation of fecal transplantation will be discussed.

**Keywords:** Intestinal microbiota, microbiome, fecal transplantation. Nobel Med 2017; 13(1): 9-15

## GİRİŞ

### Mikrobiyota

İnsanlar, mikroorganizmaların 3,8 milyon yıldır varlığını sürdürdüğü bir biyosferde yaşamakta ve 10 bin yıldır biyosferi etkilemektedir. Aynı zaman periyodunda iç biyosferimizi, yani mikrobiyotamızı oluşturan mikroorganizmaları da etkilemekteyiz.<sup>1</sup>

Son yıllarda mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir.<sup>2</sup> Mikroorganizmalar arası ve mikroorganizma ile konak arasındaki ilişkiler, mikrobiyom çalışmaları ile incelenilmektedir.<sup>3-5</sup> 2007 yılında 300 gönüllü ile başlatılan insan mikrobiyom projesi ile insan vücudundaki tüm mikroorganizmaları belirlemek, insan mikrobiyom değişikliklerinin hastalıklarla ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini araştırmak hedeflenmiştir.<sup>6</sup>

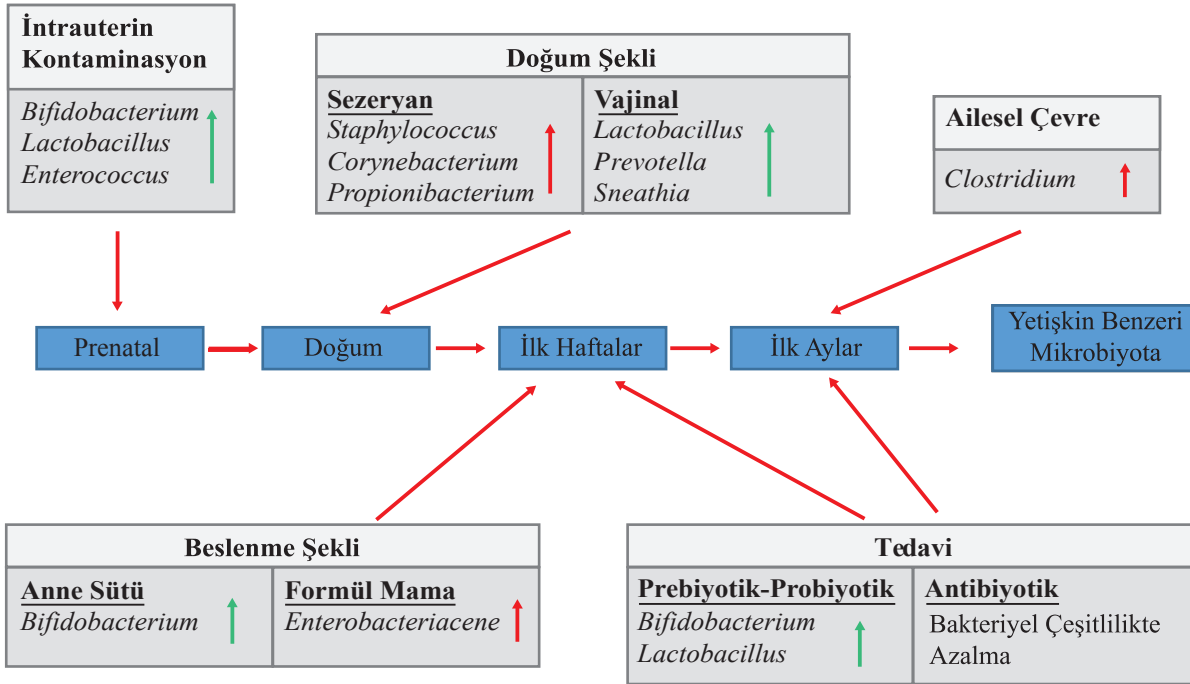
İnsan mikrobiyotası; başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır.<sup>6</sup> Ayrıca insan vücudundaki bakteri genomu, insan genomundan 150 kat daha fazladır.<sup>3,5</sup> İnsan ve mikrobiyal genomun bu birlikteliği hologenom olarak adlandırılmaktadır.<sup>7</sup> Tıpkı genom olarak üstünlükleri gibi, insan vücudundaki mikroorganizma sayısı da insan hücre sayısından 10 kat fazladır.<sup>8</sup> Yani insan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir holobiont (süperorganizma)'tur.<sup>7</sup>

Mikrobiyotanın insanda, hastalık ve sağlık durumlarında önemli rolü mevcuttur. Bu durumda mikrobiyota, gözardı edilmiş bir organ gibi düşünülebilir. Başta intestinal mikrobiyota olmak üzere insanda mikrobiyota, hastalık ve sağlık durumlarını, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik etmek için gerekli sinyalleri sağlayarak, sindirilmemiş karbonhidratları adsorbe ederek, fermentasyon yaparak ve birçok karmaşık diğer mekanizmalar ile düzenlemektedir.<sup>9</sup>

İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı, başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitouriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Sindirim sistemi çok geniş yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır.<sup>8</sup>

### İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır.<sup>10</sup> Fetal dönemde intestinal sistem steril kabul edilmektedir.<sup>11</sup> Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri varlığı gösterilmiştir. Bu kolonizasyonun da mekonyum kolonizasyonu ile olabileceği varsayılmaktadır. Mekonyumdaki bakteri varlığı anneden bebeğe annenin bağırsak mikrobiyotasından transfere bağlanmaktadır. Bu da doğumdan önce infantın mikrobiyotasının şekillenmesinde katkıda bulunmaktadır.<sup>12</sup>



**Şekil.** İntestinal mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi.<sup>12</sup>

Bebeklerde doğum şekli de intestinal mikrobiyotanın şekillenmesinde son derece önemlidir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde, yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak bebeğin intestinal mikrobiyotası oluşurken, sezaryen ile doğumda, bebeğin intestinal sistem mikrobiyota kompozisyonunun deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür.<sup>10</sup>

İlk kolonize olan türler, *Escherichia coli*, *Streptococcus* sp. gibi fakültatif anaeroplardır. Daha sonra bağırsaktaki oksijen oranı düştükçe, zorunlu anaeroplarda kolonize olmaya başlar.<sup>13</sup> Doğumdan sonraki erken kolonizasyon döneminde mikrobiyotanın şekillenmesinde diyet (anne sütü, formül mama), infantil dönemdeki antibiyotik kullanımı ve hijyenik çevre şartları oldukça etkilidir.<sup>11</sup>

Yapılan birçok çalışma göstermektedir ki; anne sütü ile beslenen infantlarda mikrobiyotanın çoğunu Bifidobakteri'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*'lar baskın haldedir.<sup>14</sup>

Bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota, genç bir insanın sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir. Üç yaşına doğru değişiklik göstererek modifiye olmaya devam eder. İntestinal mikrobiyotanın bu oluşum ve gelişim süreci Şekil'de özetlenmiştir.<sup>12</sup>

Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteroides*'ler oluşturur.<sup>15,16</sup> Mikrobiyota üzerine diyetin de önemli

rolü vardır. Diyet ile alınan besinler enzimlerce parçalanır ve bağırsaktan emilir. Ancak bağırsak mikrobiyotasının, diyet içeriğindeki enzimlerce parçalanamayan liflerin metabolizmasında önemli rolü vardır.<sup>17</sup> Birçok araştırma ile kırmızı et ağırlıklı beslenenler ile sebze ağırlıklı beslenenlerde yapılan sekans analizleri ile mikrobiyota farklılıkları gösterilmiştir. Kırmızı et tüketenlerde nitrojen asimile eden genler fazla iken, sebze tüketenlerde bitkisel polisakkaritlerin daha karmaşık ve zahmetli degradasyonuna uygun bakteriler tespit edilmiştir.<sup>18</sup>

### Öbiyozis ve Disbiyozis

Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu henüz tartışma konusu olmakla beraber, sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda hastalık durumunda oluşan "sağlıksız" mikrobiyotaya "disbiyozis" terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Sağlıklı mikrobiyotaya ise "öbiyozis" denilmektedir.<sup>8,19</sup>

### İntestinal Mikrobiyotanın Kompozisyonu

İnsanlarda intestinal mikrobiyota çok sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizma tarafından oluşturulmuş karmaşık bir sistemdir. Mevcut kültür yöntemlerinin sindirim sistemindeki tüm bakterileri kültüre edemedeki yetersizliği, tüm araştırmacılarca kabul edilen bir gerçektir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda sindirim sisteminde 400 kadar bakteri izole edilebilmişse de toplamda 35.000'den fazla bakteri türünün olduğu tahmin edilmektedir.<sup>20</sup>

İntestinal mikrobiyota, tipik olarak *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* türlerinin hakim olduğu çoğunlukla

**Tablo 1.** İntestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler ve ilişkili oldukları hastalıklar.<sup>30-33</sup>

Hastalık	Mikrobiotadaki Değişiklik	Etki
Allerji	<i>Lactobacillus</i> spp. azalma	Erken kolonizasyon, allerjik mediyatörlerin oluşumunda/azalmasında önemlidir.
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> azalma	
	<i>Clostridium difficile</i> azalma	
	<i>Helicobacter pylori</i> azalma	
Çölyak Hastalığı	<i>Bacteroides vulgatus</i> artış	Erken yaşta kolonizasyon oranları, glutene oral toleransa sebep olabilmektedir.
	<i>Escherichia coli</i> azalma	
	<i>Clostridium coccooides</i> azalma	
Gastrik Kanser	<i>Helicobacter pylori</i> artış	Adenokarsinom gelişiminde önemli etkiye sahiptir.
Otizm	<i>Bacteroidetes</i> artış	Kontrol grubuyla karşılaştırma sonucu azalmış bakteriyel çeşitlilik mevcuttur.
	<i>Proteobacteria</i> artış	
	<i>Actinobacteria</i> azalma	
	<i>Firmicutes</i> azalma	
Obezite	<i>Bacteroidetes</i> azalma	Bağırsakta artan Gram negatif bakteri oranı, dolaşımda lipopolisakkarit artışına sebep olur. Bu da kronik endotoksemi ve insülin direncini doğurur.
	<i>Lactobacillus</i> artış	
	<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> oranı azalma	
	<i>Methanobrevibacter smithii</i> azalma	
Tip 2 Diabet	<i>Firmicutes</i> azalma	Bağırsakta artan Gram negatif bakteri oranı, dolaşımda lipopolisakkarit artışına sebep olur. Bu da kronik endotoksemi ve insülin direncini doğurur.
	<i>Clostridium</i> azalma	
	<i>Bacteroides-Prevotella</i> artış	
	<i>Clostridia coccooides-Eubacterium rectale</i> azalma	
	<i>Betaproteobacteria</i> artış	
	<i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> oranı artış	
Romatoid Artrit	<i>Bifidobacteria</i> azalma	Bağırsak sistemi üzerine etkilidir. Bazı bakteriyel metabolitler, pro-inflamatuvar moleküllerin üretilmesini tetikleyebilir.
	<i>Bacteroidetes</i> azalma	
Tip 1 Diabet	<i>Bacteroides</i> artış	Azalmış intestinal permeabilite ve inflamasyon sonrası pankreas beta hücre hasarı oluşur.
	<i>Firmicutes</i> azalma	
	<i>Akkermansia</i> azalma	
Hipertansiyon	<i>Veillonellaceae</i> azalma	Artmış plazma asetat ve heptanoat seviyeleri ile mikrobiyota kompozisyonu, kan basıncı artışı ile ilişkilidir.

bakterilerden oluşuan bir sistemdir.<sup>21</sup> Bu kompozisyon yaş, ırk, cinsiyet, beslenme durumu gibi birçok faktöre göre değişiklikler içerebilmektedir.

### Sindirim Sistemi Mikrobiyotasındaki Mikroorganizmaların Fizyolojik İşlevleri

Yapılan araştırmalar sonucunda sindirim sistemi mikrobiyotası elemanlarının birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir “organ” gibi davrandığı anlaşılmıştır.

## 1. Bağışıklık Sistemi Gelişimi Üzerine Etkileri

Gram negatif bakteriler, peptidoglikanlar ve lipopolisakkaritler üzerinden sekretuar IgA ve intestinal alkalin fosfataz üretimini artırarak bağışıklık sistemi gelişimine katkıda bulunurlar. Diğer yandan, *Bacteriodes fragilis* polisakkarit A sayesinde, *Bacteriodes thetaiotaomicron* ise Nükleer Faktör Kapa B (NFkB) inaktivasyonu ile hücreli bağışıklık, lenfoid organogenez ve mukozal bağışıklık üzerinde etkili olur. Bunların dışında Laktobasiller ve *Escherichia coli* ise hem mukozal bariyerin oluşumuna katkıda bulunurken, hem de dendritik hücrelerin immün toleransını artırarak özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığında önemli rol oynayan immün toleransın oluşmasını sağlarlar.

## 2. Gastrointestinal Epitelin Matürasyonu Üzerine Etkileri

*B. thetaiotaomicron*, bağırsak epitel hücrelerine glikoz girişini artırarak intestinal epitelin beslenmesinde rol oynarken, aynı zamanda bağırsak peristaltizminin matürasyonuna da katkıda bulunur. *Bifidobacterium infantis* ise bu matürasyon sürecine anjiogenezini indükleyerek destek verir. İntestinal mikrobiyota, bu şekilde doğumdan itibaren sindirim sisteminin epitelizasyonunda ve fonksiyonel matürasyonunda görev yapmaktadır.

## 3. Beslenme Üzerine Etkileri

*B. thetaiotaomicron* ve *Bifidobacterium* cinsi, kısa zincirli yağ asitlerinin metabolizmasında ve linoleik asitin konjugasyonunda rol almaktadır. Lipid metabolizmasındaki bu etkileri ile intestinal mikrobiyota, yağ asitlerinin sindiriminde önemli rol oynamaktadır.

## 4. Ksenobiyotik ve İlaç Metabolizması Üzerine Etkileri

*Oxalobacter formigenes*'in oksalat ekskresyonunu azaltarak ve *Clostridium*'un linoleik asitin konjugasyonunu sağlayarak ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasına katkı oluşturur.

## 5. Hormonal Etkileri

*B. infantis*, hipotalamo-pitüiter aksın strese verdiği kortikotropin salıcı hormon ve adrenokortikotropik hormon yanıtını normalize ederek vücudun strese verdiği yanıtı düzenler ve dolayısıyla insan davranışları üzerinde etkili olur.<sup>22</sup>

## Antibiyotiklerin Mikrobiyotaya Etkileri

Bireylerin mikrobiyota içeriği, genellikle sabittir. Bu sabitlik, birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Mikrobiyota kompozisyonunu değiştiren temel faktörlerden biri de antibiyotik kullanımudur.

Aşırı antibiyotik kullanımının, antibiyotiklere dirençli patojenleri artırma yönünde de olumsuz etkileri mevcuttur.<sup>23-25</sup>

Antibiyotik tedavisi sonucu mikrobiyotada etkilenen türler, bireyler arasında değişiklik gösterebilir. Ayrıca bazı türlerin antibiyotik tedavisinden sonra tekrar toparlanması için aylar gerekirken, genellikle bakteriyel çeşitliliğin azalması çok uzun sürede gerçekleşir.<sup>26</sup>

Antibiyotik tedavisinden sonra intestinal mikrobiyota yeniden şekillenirken, kommensal yabancı bakterilerin ya da dirençli türlerin kolonizasyonuna izin verebilir. Tüm bunlar mikrobiyotada kalıcı değişikliklere ve hastalıklara neden olabilecek durumlardır. Ayrıca antibiyotiklerin tekrar tekrar kullanımı, mikrobiyotayı antibiyotik dirençli genlerle rezervuar haline getirmektedir.<sup>26</sup>

### İntestinal Mikrobiyotanın Hastalıklarla İlişkisi

İntestinal mikrobiyota; sindirim sistemi hastalıkları üzerine bağırsak epiteli, peristaltizmi gibi birçok kilit noktadaki rolü ile etkilidir. Bunun dışında inflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogenezinde etkilidir.<sup>27-29</sup>

İntestinal mikrobiyotadaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiş hastalıklardan en sık araştırmalarda yer verilmiş olanlar ve mikrobiyotadaki değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>30-33</sup>

### Mikrobiyota Analizleri

İntestinal mikrobiyota elemanlarının büyük çoğunluğu, anaerobik ve kültürü çok güç olan mikroorganizmalardır. Bu zorluğu ortadan kaldırmak için moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bakteri analizi için moleküler yöntemlerde öncelikle 16S rRNA genleri hedeflenmiştir.<sup>34,35</sup> 16S rRNA seçilme nedeni, bütün bakterilerde var olması, fonksiyonel olarak korunmuş olması ve yeterli hiper değişken veri tabanı içermesidir.<sup>1</sup>

Analiz için ilk aşama, biyolojik örnekten bakteriyel DNA izolasyonudur. Daha sonra uygun primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu ile bakteriyel 16S rRNA amplifikasyonu gerçekleştirilir. Oluşan ampikonlar, elektroforez veya hibridizasyon yöntemleri ile içerdikleri hiper değişken bölgelere göre ayrıştırılır.<sup>36</sup>

16S rRNA gen bölgelerinin klonlanması ve sekans analizleri, bakteriyel filogenetik araştırmalar için oldukça duyarlıdır. Bu teknikte, Sanger sekans yöntemleri kullanılır ve tür ve cins düzeyinde bakteriyel filogenetik analiz yapılabilmesini sağlar.<sup>36,37</sup>

Anamnez	Laboratuvar Testleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilinen bulaşıcı hastalık öyküsü,</li> <li>• Son birkaç gün içinde alıcının allerjisi olan gıda (fıstık, balık gibi) ve ilaç tüketimi,</li> <li>• Son üç ay içerisinde antibiyotik ya da proton pompa inhibitörü kullanımı,</li> <li>• Son 3 ay içerisinde yüksek riskli cinsel aktivite, piercing, dövme yapma öyküsü,</li> <li>• Malignansi immünyetmezlik durumu, immünsüpresif ya da antineoplastik ilaç alma durumu,</li> <li>• Gastrointestinal hastalıklar (kronik konstipasyon ya da diyare),</li> <li>• Son altı ay içinde endemik ishal bölgesine ziyaret,</li> <li>• Dışkı içeriğinde değişiklik bildirilmiş diğer hastalıklar [metabolik sendrom, morbid obezite, kronik yorgunluk sendromu, atopik hastalık öyküsü (egzema, astım, gastrointestinal sistemin eozinofilik bozuklukları)]</li> <li>• Gastrointestinal cerrahi girişim öyküsü,</li> <li>• Ailesinde ve kendisinde otoimmün hastalık (multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal polip/kanser, tip 1 diabetes mellitus, hashimoto hipotiroidizm, Graves, ipertiroidizm, romatoid artrit) öyküsü,</li> <li>• Beden kitle indeksi (18–25 kg/m<sup>2</sup> arasında olmalı)</li> </ul>	<p><b>Dışkı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>C. difficile</i> toksini</li> <li>• Enterik patojenler; bakteriler (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Cryptosporidium</i>, Enteropatojenik <i>E. coli</i>, <i>H. pylori</i>), virüsler (Rotavirus, adenovirus, enterovirus, norovirus, astrovirus gibi), parazitler (<i>Giardia</i> gibi)</li> </ul> <p><b>Kan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatit A, B, C virüsleri</li> <li>• Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus</li> <li>• HIV tip 1-2</li> <li>• Sifiliz</li> <li>• Amöbiyazis</li> </ul> <p><b>Diğer kan tetkikleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon zamanı, C-reaktif protein</li> <li>• Metabolik panel</li> <li>• Karaciğer fonksiyon testleri arasında olmalı</li> </ul>

Endikasyonlar*	Kontrendikasyonlar
<i>C. difficile</i> enfeksiyonu	İmmünsüpresif tedavi
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Sindirim sistemi maligniteleri
İrritabl bağırsak sendromu	Kemoterapi/Radyoterapi
Kronik diyare	Aktif HIV, HBV, HCV enfeksiyonu
Kronik konstipasyon	İV ilaç bağımlıları
Kronik kolon ülserleri/Soliter rektal ülser	Dövme/piercing yaptıran olgular
Obezite	Multipl cinsel partneri olanlar
Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı	Homoseksüelite
*: En sık kullanılan endikasyonlar	

### İntestinal Mikrobiyota Manipülasyonları

#### Fekal Transplantasyon

İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyota manipülasyonunun bu hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür.<sup>38</sup> İntestinal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı vericiden alınan gaitanın süspanse hale getirilerek tedavi amacıyla alıcının sindirim sistemine nakledilmesi işlemidir.<sup>39</sup> Fekal transplantasyon (FT), ilk kez 1958'de Eiseman ve arkadaşları tarafından tedavide kullanılmıştır. Eiseman ve arkadaşları, sağlıklı bireylerden aldıkları fekal mikrobiyotayı dört kritik psödomembranöz enterokolitli hastaya, transplante ederek bugünkü FT'nin temellerini atmışlardır.<sup>38</sup>

## Fekal Transplantasyon Uygulamaları

Hasta için uygun donör seçimi yapılır. Bu seçim için belli bir standart bulunmamaktadır. Fakat eski çalışmalarda donörlerin genellikle hastanın birinci derece akrabalarından veya yakın akrabalarından seçildiği görülmektedir.<sup>39</sup>

Günümüzde genel bir kabul olarak FT donör adaylarının; kan biyokimyasal analizi, gaita mikroskopisi, gaita kültürü, gaitada parazit yumurtası, gaitada *C. difficile* toksin A ve B aranması gibi tetkiklerinin rutin olarak yapılması önerilmektedir. Ayrıca donör adayları viral enfeksiyonlar, maligniteler konusunda da taranmalıdır. Bunların dışında donör adaylarının son üç ay içerisinde intestinal mikrobiyota kombinasyonunu bozabilecek tedaviler açısından dikkatli şekilde sorgulanması önerilmektedir.<sup>39</sup> FT için donör taramasında anamnez ve laboratuvar incelemeleri Tablo 2'de özetlenmiştir.<sup>40</sup>

Tercihen fekal örnek altı saat içinde transplante edilmelidir. Süspansiyonun hazırlanmasında fekal örnek, tuzlu su ile ya da %4 süt ile karıştırılarak perfüze çözelti hazırlanır.<sup>41</sup> -20°C'de dondurularak 1-4 hafta saklanmış gaita örneklerinin transplantasyonu ile de benzer sonuçlar alınmıştır.<sup>42</sup>

Transplante edilecek gaita miktarı net bir prosedür olmamakla birlikte, genellikle yapılan çalışmalarda 50 ile 200 gram arasında kullanılmıştır. FT materyali, enema, kolonoskopi, nazogastrik/duodenal sonda veya özofagogastroduodenoskopi yöntemi ile uygulanabilir.<sup>43</sup>

Tedavi prosedürleri incelendiğinde gastroskop veya nazojejunal tüp aracılığı ile yapılan infüzyonlarda etkinlik daha düşük iken, yakın bir donörden yapılan dışkı lavmanı transplantasyonlarında etkinliğin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>44</sup>

Rohlke ve ark. 2010 yılında yayınladıkları çalışmada; rekürren *C. difficile* enfeksiyonu olan 19 hastaya kolonoskop aracılığı ile donör dışkısı infüze ettiklerini ve altı ay ile beş yıl arasındaki takiplerinde tüm hastalarında tedavide başarı sağladıklarını bildirmişlerdir.<sup>44</sup>

Sindirim sistemi hastalıkları dışında yapılan çalışmalarda FT'nin, otizmlı çocuklarda hem nörolojik hem de gastrointestinal semptomlarda başarılı sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

## Fekal Transplantasyon İçin Hasta Hazırlık Süreci

Hastalara transplantasyondan dört gün öncesinde antibiyotik kullanımı bırakmaları ve polietilen glikol bağırsak preparatı kullanmaları söylenir.<sup>43</sup> Nazoduodenal veya nazojejunal sonda ile FT yapılacak hastalarda özel bir hazırlık yöntemine gerek yoktur. Yapılan çalışmalara bakıldığında, kolon

peristaltizmini azaltarak transplantasyon materyalinin kolon mukozasına daha çok temas etmesini sağlamak amacıyla FT'nin hemen sonrasında loperamid tedavisi kullanılmış, bunun dışında, ülseratif kolitli olgulara FT öncesinde 7-10 gün boyunca metronidazol, vankomisin ve rifampisin uygulandığı bildirilmiştir.<sup>22</sup>

## Fekal Transplantasyonun Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

FT uygulanan birçok çalışma değerlendirildiğinde iki ile 90 yaş arası birçok olguda başarı ile uygulandığı görülmektedir. FT'nin çocukluk çağına ve geriatric popülasyonda en sık endikasyon psödomembranöz enterokolit iken; sindirim sistemi dışında da birçok hastalıkta kullanımı bulunmaktadır. Günümüzde FT'nin en sık yapıldığı endikasyonlar ve kontrendikasyonlar, Tablo 3'de özetlenmiştir.<sup>22,45</sup>

## Yeni Tedavi Modeli Olarak, Probiyotik, Prebiyotik ve Simbiyotikler

Günümüzde, intestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek tedavide yer bulan yöntemlerdir. Probiyotikler, konak için yararlı canlı mikroorganizmalardır, Prebiyotikler ise *Bifidobacterium* gibi yararlı flora elemanlarının gelişmesini stimüle eden ve bağırsaktan emilmeyen karbonhidrat molekülleridir. Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotik kombinasyonuna verilen addir.<sup>7,46</sup> Obezitede yapılan çalışmalardan Lee ve ark. yaptıkları araştırmada, probiyotik olarak *Lactobacillus rhamnosus*'u obez farelere sekiz hafta süre ile vermiş, süre sonunda farelerde kilo kaybı ve beyaz adipoz dokuda azalma olduğunu göstermiştir.<sup>7</sup>

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın önemi daha iyi anlaşılmış, bu karmaşık sistemin aydınlatılması ile çok ciddi sonuçlar ortaya çıkarılmıştır. Normal doğum, yenidoğanın anne sütü ile beslenmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmanın öbiyozis gelişimi açısından önemi büyüktür. Disbiyozis tablosunun eşlik ettiği hastalıkların araştırılması ve intestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilmesi, patogenezi tam olarak açıklanamamış birçok hastalığın tedavisi için de umut vericidir. İntestinal mikrobiyotanın etkileri ve önemi anlaşıldıkça, mikrobiyota manipülasyonunun ve özellikle de FT'nin bir tedavi modeli olarak kullanılabilirliği gün geçtikçe kabul görmektedir. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki; yakın bir gelecekte mikrobiyota bir belirteç olarak tanıya veya ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir tedavi yöntemi olarak tedavide kullanılacaktır.

\*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

## KAYNAKLAR

1. DeLong EF, Pace NR. Environmental diversity of bacteria and archaea. *Syst Biol* 2001; 50: 470-478.
2. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113: 1-5.
3. Cénit MC, Matzaraki V, Tighelehar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1981-1992.
4. Kim BS, Jeon YS, Chun J. Current status and future promise of the human microbiome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 71-79.
5. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; 69: 75-86.
6. Tuğ A, Hancı İH, Balseven A. İnsan genom projesi: Umut mu, kabus mu? *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002; 11: 56-57.
7. Yıldırım AE, Altun R. Obezite ve mikrobiyota. *Güncel Gastroenterol Derg* 2014; 18: 106-111.
8. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6578-6583.
9. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010; 107: 243-274.
10. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota cross multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971-11975.
11. Wall R, Ross RP, Ryan CA, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45-54.
12. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon, F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013; 21: 167-173.
13. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-227.
14. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-521.
15. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
16. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 4586-4591.
17. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-1651.
18. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970-974.
19. Karakan T. Erişkinlerde mikrobiyota. 8. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 4-7 Haziran 2014 Ankara. Kongre kitabı 18.
20. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-13785.
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031.
22. Celebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenterol Derg* 2013; 17: 148-157.
23. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *Plos Biol* 2008; 6: 280.
24. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66.
25. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-114.
26. Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009; 325: 1128-1131.
27. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-613.
28. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-520.
29. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 6-16.
30. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270.
31. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett* 2014; 588: 4244-4249.
32. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients* 2015; 7: 6900-6923.
33. Mall B, Jala VR, Mathew AV, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics* 2015; 47: 187-197.
34. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev* 1987; 51: 221-271.
35. Clarridge JE. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 840-862.
36. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1203-1206.
37. Cole JR, Chai B, Farris RJ, et al. The ribosomal database project (RDP-II): introducing myRDP space and quality controlled public data. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 169-172.
38. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-458.
39. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803.
40. Yalçın SS, Kanatlı MÇ. İntestinal mikrobiyota transplantasyonu; neden, kime, nasıl? *Pamukkale Tıp Derg* 2015; 8: 148-154.
41. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-1049.
42. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 79-84.
43. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
44. Korkut E, Özden A. Fekal Transplantasyon. *Güncel Gastroenterol Derg* 2012; 16: 143-146.
45. Demirci H, Uygun A. Fekal transplantasyon kime ve nasıl uygulanmalı?. *Güncel Gastroenterol Derg* 2014; 18: 444-447.
46. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 699-711.