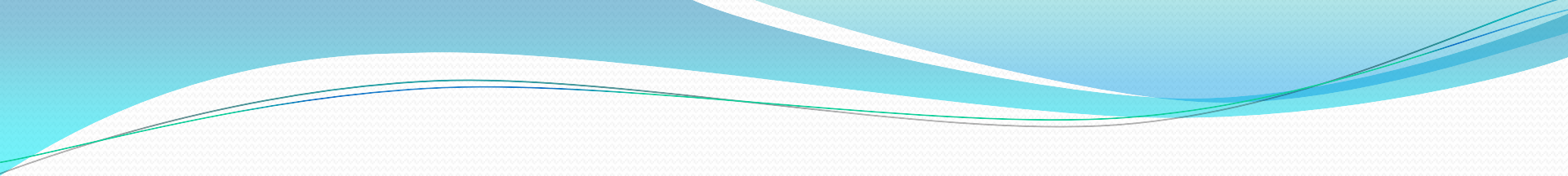


Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ve İmmün Sistem

Dr. Serhan Sakarya

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji A.D



Mikrobiyotanın ilk bakterileri



Konak epitelyumunda mukus yapı (adezyon bölgeleri)
farklılıkları



Mikrobiyotayı oluşturacak diğer mikroorganizmalar ve
kendisi için yaşanabilir bir ortam oluşturmak

- Neonatal dönemde çocuğun genetik yapısına bağılı olarak barsak epitel yüzey yapısındaki müsin bakteri için reseptör görevi yapmakta ve bu reseptörlere uygun kolonizasyon gelişmektedir = Her kişinin kendine ait mikrobiyota (parmak izi)
- Mikrobiyotanın oluşum süreci;
 - İlk kolonize olan bakterinin glikozidaz aktivitesine bağılı olarak yüzey yapıdaki düzenlenmeler oluşur= hangi mikroorganizmanın bu bölgede olacağına karar verir.
 - Diğer bir şekil konak ve bakteri arasındaki iletişimidir. Oluşmuş bakteriyel flora konak hücreye sinyal iletiminde bulunarak hücre glikoziltransferaz aktivitesini değiştirir ve müsin yapısındaki karbonhidrat değişimine bağılı olarak kolonize olacak bakteri belirlenir.
- Buradaki değişime bağılı olarak kommensal veya patojen mikroorganizma kolonizasyonu oluşur.

=

Kişinin hayat boyu oluşacak GIS ve İmmün fonksiyonlarının belirleyicisidir

Eriskin İntestinal Mikrobiyota

Sağlıklı konakta, çeşitli mikrop popülasyonları dengeli bir ekosistem oluştururlar.

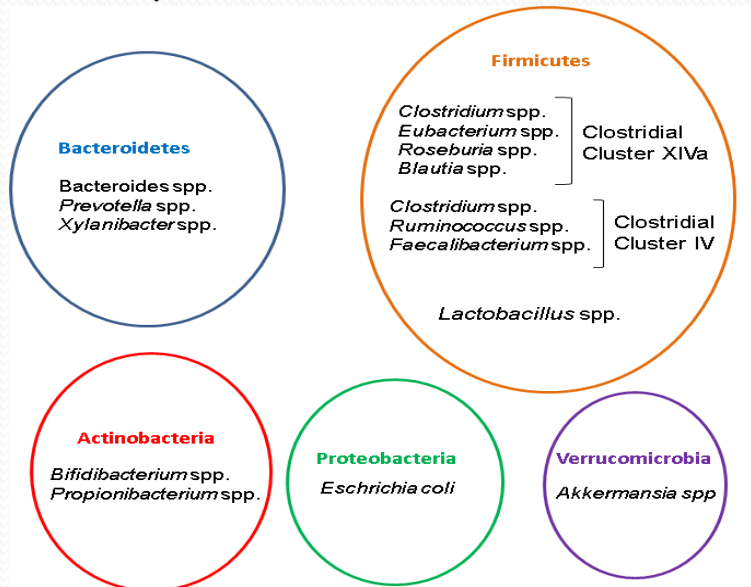
🔔 400 Tür (Yapılan RNA sekans sonucu 500-2000 tür)

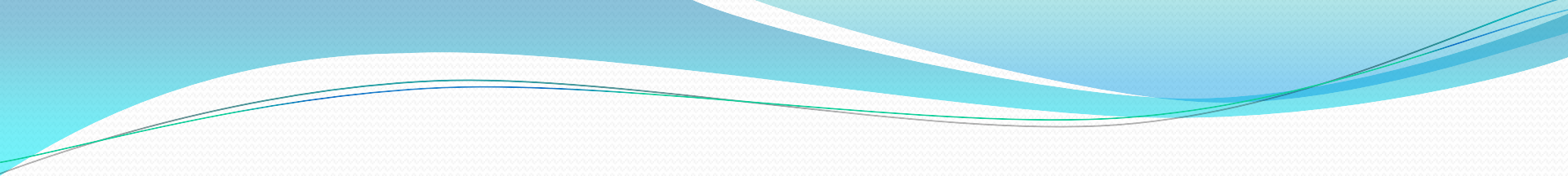
🔔 100 Trilyon -1 Katrilyon germ

🔔 1.5 kg Mikroorganizma

🔔 Gaita gramı için $> 10^8$ bakteri

🔔 GIS mikrobiyotası 5 bakteri ailesinden oluşur,





Mikrobiota gerekli midir,
ekosistemdeki davranış şekli?

- İnsan mikroorganizmalardan oluşan bir çevrede yaşamaktadır.
- Mikrobiyotadan arı hayvanların yaşayabildikleri gösterilmiş olmasına karşın mikrobiyotası olan aynı türler arasında ciddi farklılıklar göstermektedir.
- Mikrobiyotadan arı hayvanlarda;
 - Çekum distande ve mukoza çok ince,
 - Epitel mitotik index ve hücre yenileme hızı belirgin azalmış,
 - İntestinal geçiş süresi azalmış,
 - Yaşamsal önemi olan birçok maddenin sentezi bozulmuş.
 - İmmün sistemde bozulma;
 - GALT ve antikor üretiminde defekt (Hücresel lenfoid folikül = payer plakları , mezenterik lenf nodlarında plazma hücrelerinde azalma).
 - Lamina propriada incelme

• Metabolik:

- Fermantasyon (büyük polisakkarid, bazı oligosakkaridler, emilmeyen şeker, konak tarafından oluşturulan karbohidratlar) → hidrojen, karbondioksit, etanol, kısa zincirli yağ asitleri = bütirik, propionik ve asetik asit
- Sentez (vitaminler),
- Absorbsiyon (kalsiyum, magnezyum ve demir)

• Trofik:

- Epitelyum hücrelerinin proliferasyon ve diferensiasyonu (Putresin, spermidin gibi poliaminler),

• Koruyucu:

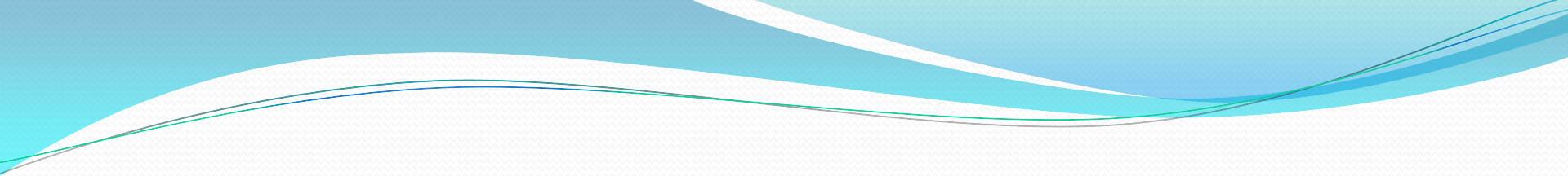
- Patojenlere karşı
- immün sistemin homeostazi

İmmün sistem üzerine etki

- İnsan immün sisteminin % 80 -85 i GIS de düzenlenmektedir.
- Mikrobiyota bakterileri GIS de birbiriyle içi içe geçmiş doğal ve edinsel immünitinin düzenlenmesinde etkilidirler.
 - Doğal immüniteyi intestinal epite hücreleri ve mukus tabaka oluştururken,
 - Edinsel immüniteyi T ve B hücre sentezi ve differansiasyonu oluşturmaktadır.

İntestinal Ekosistemde Dengelerin Bozulması (Disbiyosis)

- Patojen mikroorganizmalar hızla ürer.
 - İshal
 - Bağırsak duvarını musin yapıyı bozar
 - Bağırsağın geçirgenliğinin artmasına neden olur. '**leaky gut syndrom**'.
 - Barsak lümenindeki bakteri kolaylıkla transloke olur,
 - Paneth hücreleri tarafından üretilen terofil faktör ve defensin gibi anti bakteriyellerin yapımında bozulma.
 - Yeteri kadar sindirilmemiş yiyecek maddeleri ve nötralize edilmemiş toksinler kan dolaşımına geçer.
 - Bağışıklık sistemi yeteri kadar **sindirilmemiş protein parçacıklarına** karşı aşırı bir şekilde uyarılır = **otoimmün hastalıklar**
 - Sindirim yapıcı enzimler (amilaz, laktaz, lipaz vb) azalır, **yiyecek parçacıkları iyi sindirilemez.**
 - Birçok vitamin ve mineral ve aminoasitin bağırsaktan kana geçmesi bağırsak hücrelerinde bulunan taşıyıcı proteinlerin sayesinde olur = **besleyici maddelerin kana geçmesi bozulur**
 - Fizyolojik enflamasyon → patolojik enflamasyon



Mikrobiyotanın kronik bozuklukları ile birlikte görülebilen hastalıklar

GI sistem

- *C. difficile* enf. yatkınlık
- Kolelityazis
- İdiyopatik kabızlık
- Hepatik ensefalopati
- IBS
- IBH
- FMF
- Kolorektal ve gastirik kanser ve lenfomalar

GI sistem dışı

İmmünolojik

- Astım,
- Atopi ve egzama,
- Otoimmün hastalıklar
- Saman nezlesi
- ITP

Lokomotor sistem

- Artrit
- Fibromiyalji
- Myoklonus distoni

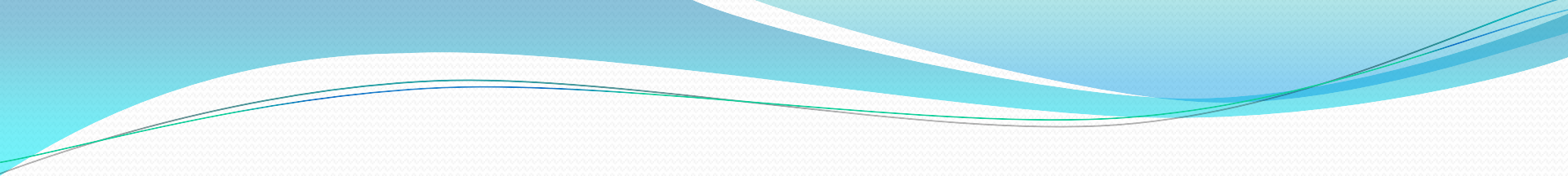
Metabolik

- Diabetes melitus ve insulin direnci
- Tiroidit
- Karaciğerde yağlanma
- Hiperkolesterolemi

- Metabolik sendrom
- Obesite
- Pankreas yetersizliği
- İskemik kalp hastalığı
- Böbrek taşı (Oxalic asit)

MSS

- Otizm,
- Kronik yorgunluk sendromu
- Emosyonel durum bozukluğu
- Multipl skleroz,
- Parkinson hastalığı
- Şizofreni,



Bozuk mikrobiyotanın
düzenlenmesi mümkün mü?

Mikrobiyotayı düzenleyen girişimler

- Probiyotik

Canlılarda İntestinal eko sistemin kurulmasında ve korunmasında, Patojen mikroorganizma enfeksiyonlarına karşı koruyucu veya tedavi edici amaçla verilen yaşayan mikroorganizmalardır.

- Prebiyotik

GI mikrobiyata kompozisyonu ve/veya aktivitesi üzerine olumlu yönde değişiklikler oluşturabilen seçilmiş fermente edilmiş maddelerdir.

- Simbiyotik

Prebiyotik ve Probiyotiklerin kombinasyonu ile oluşturulmuş GIS fonksiyonları üzerine etkili karışım

- Antibiyotik

Selektif olarak parazit, anaerop, gr. (-) ve Gr. (+) bakterilere etkin antimikrobiyal tedeavi

- Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu

Fekal mikrobiyata transplantasyonu



Bu kadar sinek yanılıyor olamaz!...

Tanım

- Sağlıklı bireylerden alınan gaitanın süspansiyon haline getirilerek lavman, nazoduodenal/nazojejunal sonda veya endoskopik yöntem ile hasta bireyin intestinal lümenine verilmesi işlemi.

(Fekal bakteriyoterapi, Fekal mikrobiyata transplantasyonu,
Gaita transfüzyonu)

Tarihçe

- 4. yüzyılda
 - Gaita materyali ilk kez, gıda zehirlenmesi ve ciddi diyareli hastalarda, ağız yoluyla "Sarı Çorba" adıyla Çin'de verilmiştir .
- 17. yüzyılda
 - Veteriner tıbbında kullanılmıştır
- 20. yüzyılda
 - İnsanda modern tıpta ilk kez 1958 yılında Eiseman ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır.

Donor nasıl seçilmeli

Hikaye

1. Son 3 ay içinde antibiyotik ve PPI kullanmış mı?
2. Son 3 ay içinde sağlıklı koşullarda piercing veya dövme yaptırılmış mı?
3. Flora düzensizliğini göstercek;
 - a) Kronik ishal
 - b) IBD, IBS
 - c) Kolorektal polip veya kanser
 - d) İmmünyetmezlik
 - e) Morbid obez
 - f) Metabolik sendrom
 - g) Atopi
 - h) Kronik yorgunluk sendromu
4. Gıda allerjisi olan donör allerjisi olduğu gıdaları 5-7 gün öncesinde yemiş mi?

Dışkı testi

1. *C. difficile* toksin
2. Dışkı kültürü
3. Dışkıda parazit
4. *Gierdia* antijen
5. *H. pylori* dışkı antijen
6. *Cryptosporidium* antijen
7. *Isospora* (asit fast)
8. *Rotavirus*

Serolojik test

1. HAVIgM
2. HBsAg, Anti HBs
3. HCVAg
4. HIV tip1-2
5. Sifiliz

FT protokol nasıl olmalı?

Alıcı

- işlem öncesinde laksatif ve/veya purgatiflerle yüksek lavman yapılması
- 2-3 gün öncesinde antibiotik kullanılmalı
- Bazı olgularda PPI verilir
- İşlem öncesi loperamid başlanmalı

Donör

- İşlemden önceki gece hafif bir laksatif alması önerilir
- Alınan feçesin ilk 8 saat içinde alıcıya verilmesi gerekir

Transplantasyon basamakları



En ideal sulandırıcı
%0.09 NaCl

Süzülmeli



50-60 gr
feçes
250 ml SF

Tercihan taze
olmalı.
Donmuşla arasında
ciddi bir fark yok

200-300 gr feçes
250 ml SF



Transplantasyon
sonrasında en az 6 saat
süreyle feçes
lümende kalmalı !!!

Kullanım yolu ve sıklığı

- Kullanım yolu
 - %75'inde lavman ve kolonoskopi
 - %25'inde nazogastrik/duodenal sonda yöntemi
 - Kullanılacak yol tedavi endikasyonuna göre belirlenebileceği gibi kolon yolu en kullanışlısıdır.
- Kullanım sıklığı hastalığın ciddiyetine göre 1 kez, haftada 1 kez olmak üzere 5-6 kez

Avantajları

- Bozulan mikrobiyotanın hızla düzeltilmesi
- Maliyetin düşük olması
- Etkinliği %90'a kadar
- Hızlı bir şekilde etki göstermesi

Dezavantaj

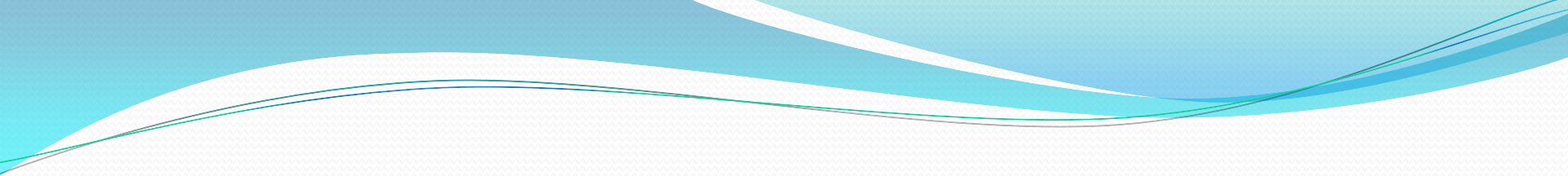
- Estetik olmayan bir işlem
- Enfeksiyon bulaş riski
- Kolonskopi ve NG komplikasyonları
- Distansiyon
- Bulantı

Yan etkileri

- Erken dönemde
 - Hafif
 - Abdominal huzursuzluk
 - Şişkinlik
 - Gaz geçirtili
 - İshal
 - Kabızlık
 - Kusma
 - Geçici ateş
 - Ciddi
 - Endoskopi komplikasyonları
 - Sedasyon sırasında aspirasyon
 - Translokasyon
 - Periton diyalizili hastalarda peritonit
 - IBD alevlenmesi
- İleri evre
 - Latent enfeksiyonların bulaşması
 - Mikrobiyata ilişkili kronik hastalıkların (obesite, diabet, ateroskleroz, IBD, kolon kanseri, nonalkolik KC. Hst.,
 - IBS, astım, otizm gibi) tetiklenmesi

FMT yi diğer replasman tedavisinden üstün kılan nedir?

- Doğal mikrobiyata ile uyumlu kombinasyon
- Protein, safra tuzları ve vitamin gibi ek maddeleri içermesi



GIS Hastalıklarında kullanımı

C. Difficile enfeksiyonları

SYSTEMATIC REVIEW

Faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection

M. Dodin, D. E. Katz

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Editor's
Choice

SUMMARY

Purpose: To review the current clinical literature regarding the use of fecal microbiota transplantation (FMT) for severe and recurrent *Clostridium difficile* disease (CDAD). **Background:** *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is a gram positive, spore forming bacteria, and an important nosocomial pathogen causing healthcare associated diarrhoea in hospitalized patients in developed and developing countries. During the past several years, CDAD has become more frequent, severe, refractory, and more likely to relapse. It has become apparent that *C. difficile* is no longer just a nosocomial infection, with a rising rate of infection in populations not previously affected. Standard treatment regimens and new medications exist, but recurrence rates are high. **Methods:** Using PubMed, we conducted a Boolean search with the following medical subject headings (MeSH): *Clostridium difficile* infection and fecal transplantation or recurrent *C. difficile* infection. We restricted the search to human studies, published in English, between 2011 through June 1, 2013. **Results:** There were 104 publications identified. Of those related to FMT, there were 20 clinical reviews, 6 case reports, 3 clinical trials (one, a randomized control trial), and 1 meta-analysis. Since 1958 there have been 36 published reports of FMT for *C. difficile* infection (CDI) representing 583 patients. **Success rates were higher when FMT was administered via colonoscopy (representing the majority of patients, 79.2%). The overall success rate for FMT, regardless of administration method, was 80–98%. Conclusion:** Fecal microbiota transplantation attempts to restore the normal microbiome of the colon, and has achieved a cure rate reaching more than 90%. Mounting evidence supports the utility of FMT for severe and recurrent cases of CDI. Barriers that will need to be addressed are patient perceptions and fears, standard protocol development, and further clinical trials.

Review criteria

Clostridium difficile infection and fecal transplantation or recurrent *C. difficile* infection, human studies, published in English, between 2011 through June 1, 2013.

Message for the clinic

Fecal microbiota transplantation should be considered for patients with severe recurrent *Clostridium difficile* infection.

Internal Medicine Department,
Shaare Zedek Medical Center,
Jerusalem, Israel

Correspondence to:
David E. Katz, Internal Medicine
Department, Shaare Zedek
Medical Center, Jerusalem,
Israel
Tel.: +97226464124
Fax: +97226464489
Email: dkatz@szmc.org.il

Disclosure
None.

•2011-2013 yılları arasında FMT ile tedavi edilen immün kompetan hastaların tümünde % 80-98 başarı

Studies reporting FMT in immunocompromised patients.

Author/Year	Total number of IC patients treated	Reason for immunosuppression
Aas <i>et al.</i> 2003 [74]	1	Cancer
Rubin <i>et al.</i> 2003 [101,112]	8	
Pathak <i>et al.</i> 2013 [112]	2	
Trubiano <i>et al.</i> 2014 [106]	1	
Kelly <i>et al.</i> 2014 [107]	7	
Neemann <i>et al.</i> 2012 [100]	1	HSCT SOT
Ehlermann <i>et al.</i> 2014 [105]	1	
Firedman-Moraco <i>et al.</i> 2014 [103]	2	
Kelly <i>et al.</i> 2014 [107]	19	
Pathak <i>et al.</i> 2014 [112]	2	
Elopre <i>et al.</i> 2013 [102]	2	HIV
Kelly <i>et al.</i> 2014 [107]	3	
Schunemann <i>et al.</i> 2014 [104]	1	
Aas <i>et al.</i> 2003 [74]	1	IBD
Duplessis <i>et al.</i> 2012 [113]	1	
Hamilton <i>et al.</i> 2012 [94]	14	
Zainah <i>et al.</i> 2012 [114]	1	
Wettstein <i>et al.</i> 2013 [115]	28	
Pathak <i>et al.</i> 2014 [112]	1	
Kelly <i>et al.</i> 2014 [107]	36	
Quera <i>et al.</i> 2014 [111]	1	

İmmün suprese hastalarda fulminan ve rekürren CD enfeksiyonlarında aynı etkinlik elde edilmesine karşın donör seçimi, komplikasyon ve yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections

Christina M. Surawicz, MD¹, Lawrence J. Brandt, MD², David G. Binion, MD³, Ashwin N. Ananthakrishnan, MD, MPH⁴, Scott R. Curry, MD⁵, Peter H. Gilligan, PhD⁶, Lynne V. McFarland, PhD^{7,8}, Mark Mellow, MD⁹ and Brian S. Zuckerbraun, MD¹⁰
Am J Gastroenterol 2013; 108:478–498;

Table 1. Summary and strength of recommendations

Diagnostic tests

1. Only stools from patients with diarrhea should be tested for *Clostridium difficile*. (Strong recommendation, high-quality evidence)
2. Nucleic acid amplification tests (NAAT) for *C. difficile* toxin genes such as PCR are superior to toxins A+B EIA testing as a standard diagnostic test for CDI. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
3. Glutamate dehydrogenase (GDH) screening tests for *C difficile* can be used in two- or three-step screening algorithms with subsequent toxin A and B EIA testing, but the sensitivity of such strategies is lower than NAATs. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
4. Repeat testing should be discouraged. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
5. Testing for cure should not be done. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)

Management of mild, moderate, and severe CDI

6. If a patient has strong a pre-test suspicion for CDI, empiric therapy for CDI should be considered regardless of the laboratory testing result, as the negative predictive values for CDI are insufficiently high to exclude disease in these patients. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
7. Any inciting antimicrobial agent(s) should be discontinued, if possible. (Strong recommendation, high-quality evidence)
8. Patients with mild-to-moderate CDI should be treated with metronidazole 500 mg orally three times per day for 10 days. (Strong recommendation, high-quality evidence)
9. Patients with severe CDI should be treated with vancomycin 125 mg four times daily for 10 days (Conditional recommendation, moderate-quality evidence)
10. Failure to respond to metronidazole therapy within 5–7 days should prompt consideration of a change in therapy to vancomycin at standard dosing. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
11. For mild-to-moderate CDI in patients who are intolerant/allergic to metronidazole and for pregnant/breastfeeding women, vancomycin should be used at standard dosing. (Strong recommendation, high-quality evidence)
12. In patients in whom oral antibiotics cannot reach a segment of the colon, such as with Hartman's pouch, ileostomy, or colon diversion, vancomycin therapy delivered via enema should be added to treatments above until the patient improves. (Conditional recommendation, low-quality evidence)
13. The use of anti-peristaltic agents to control diarrhea from confirmed or suspected CDI should be limited or avoided, as they may obscure symptoms and precipitate complicated disease. Use of anti-peristaltic agents in the setting of CDI must always be accompanied by medical therapy for CDI. (Strong recommendation, low-quality evidence)

Management of severe and complicated CDI

14. Supportive care should be delivered to all patients and includes intravenous fluid resuscitation, electrolyte replacement, and pharmacological venous thromboembolism prophylaxis. Furthermore, in the absence of ileus or significant abdominal distention, oral or enteral feeding should be continued. (Conditional recommendation, low-quality evidence)
15. CT scanning of the abdomen and pelvis is recommended in patients with complicated CDI. (Conditional recommendation, low-quality evidence)
16. Vancomycin delivered orally (125 mg four times per day) plus intravenous metronidazole (500 mg three times a day) is the treatment of choice in patients with severe and complicated CDI who have no significant abdominal distention. (Strong recommendation, low-quality evidence)
17. Vancomycin delivered orally (500 mg four times per day) and per rectum (500 mg in a volume of 500 ml four times a day) plus intravenous metronidazole (500 mg three times a day) is the treatment of choice for patients with complicated CDI with ileus or toxic colon and/or significant abdominal distention. (Strong recommendation, low-quality evidence)
18. Surgical consult should be obtained in all patients with complicated CDI. Surgical therapy should be considered in patients with any one of the following attributed to CDI: hypotension requiring vasopressor therapy; clinical signs of sepsis and organ dysfunction (renal and pulmonary); mental status changes; white blood cell count $\geq 50,000$ cells/ μ l, lactate ≥ 5 mmol/l; or failure to improve on medical therapy after 5 days. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)

Management of recurrent CDI (RCDI)

19. The first recurrence of CDI can be treated with the same regimen that was used for the initial episode. If severe, however vancomycin should be used. The second recurrence should be treated with a pulsed vancomycin regimen. (Conditional recommendation, low-quality evidence)
20. If there is a third recurrence after a pulsed vancomycin regimen, fecal microbiota transplant (FMT) should be considered. (Conditional recommendation, moderate-quality evidence)
21. There is limited evidence for the use of adjunct probiotics to decrease recurrences in patients with RCDI. (Moderate recommendation, moderate-quality evidence)
22. No effective immunotherapy is currently available. Intravenous immune globulin (IVIG) does not have a role as sole therapy in treatment of RCDI. However, it may be helpful in patients with hypogammaglobulinemia. (Strong recommendation, low-quality evidence)

Management of patients with CDI and co-morbid conditions

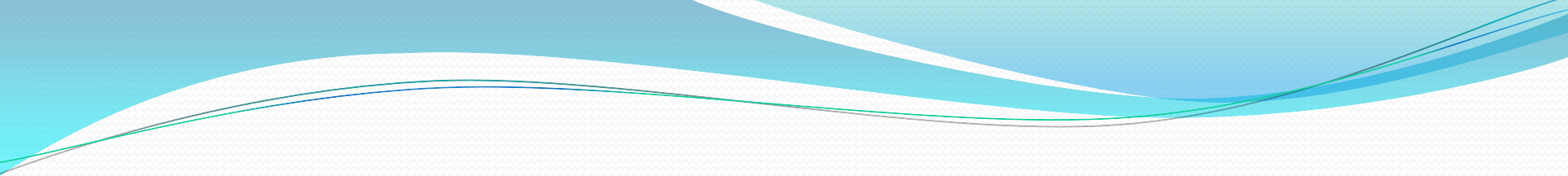
23. All patients with IBD hospitalized with a disease flare should undergo testing for CDI. (Strong recommendation, high-quality evidence)
24. Ambulatory patients with IBD who develop diarrhea in the setting of previously quiescent disease, or in the presence of risk factors such as recent hospitalization, or antibiotic use, should be tested for CDI. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)
25. In patients who have IBD with severe colitis, simultaneous initiation of empiric therapy directed against CDI and treatment of an IBD flare may be required while awaiting results of *C. difficile* testing. (Conditional recommendation, low-quality evidence)

Kabızlık

- Kr. Konstipasyonlu hastada kolonoskopik veya lağman ile FMT sonrasında;
 - %89 unda defakasyon periyodu, şişkinlik ve abdominal ağrıda düzelme
 - %60 ında laksatif kullanmadan normal dışkılama (9-19 ay sonra)

IBS

- Kabızlığın baskın olduğu IBS hastalarında
 - Sulfat tüketen bakteri↑
 - Metanojen bakteri (*Methanobrevibacter Smithii*)↑
(Chassard, C. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(7):828-38)
(Kim, G. Dig Dis Sci. 2012;57(12):3213-8)
- 55 IBS hasta;
 - 20 (36%) Tam tedavi
 - 9 (16%) semptomlarda azalma
 - 26 (47%) yanıtızsız
(Borody, T.J. Med J Aust. 1989;15:150(10):604)
- Refrakter IBS (9 IBS-diare, 3 IBS-kabız, 1 IBS-miks),
 - %70 hastada semptomlar kaybolmuş;
 - %72% abdominal ağrı,
 - %69% barsak alışkanlığında düzelme
 - %67 dispepsi
 - %50 şişkinlik
 - %42 gaz çıkarma şikayetleri
 - %46 yaşam kalitesinde düzelme
(Pinn, D.M. Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1831-2)



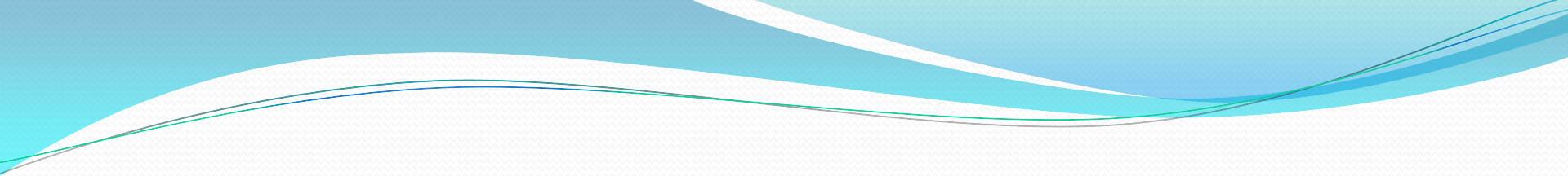
İmmün sistem ilişkili GIS hastalıkları ile flora bakteri ilişkisi

IBH

- IBH ları ağızdan rektuma kadar herhangi bir bölgeyi tutabilen Chron veya sadece kolonu tutan Kolitis ülseroza şeklinde ortaya çıkmaktadır.
- Son yıllarda gelişmiş ülkelerde insidansı $\uparrow$ = Çevresel faktörler $\rightarrow$ barsak florasında bozulma.
 - Antibiyotik kullanımının aktivasyon oluşturmaları
 - Florada patojen bakteri/kommensal bakteri oranlarında değişme;
 - *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* miktarının $\downarrow$, *E.coli*, *Campylobacter* ve *M. avium* $\uparrow$
 - *Faecalibacterium prausnitzii*, inflamatuvar sitokin miktarı $\downarrow$ anti-inflamatuvar etki $\rightarrow$ aktif kolit $\downarrow$
 - *Bacteriodes fragilis*; Simbiyozis faktör (Polisakkarid A), TLR 2 yolunun aktivasyonu ile IL-10 üretim ve T_{reg} indüksiyonu

Study	Disease	Patients (n)	Disease Severity	FMT Delivery	FMT Frequency	Follow-Up
Bennet et al ⁵⁶	UC	1	Severe	Enema	Multiple times	6 months
Borody et al ⁵⁷	UC, CD	2	Active	–	–	1-12 months
Borody et al ⁵⁸	UC	3	In remission	Enema	Daily for 5 days	8-28 months
Borody et al ⁵⁹	UC	6	Severe	Enema	Daily for 5 days	1-13 years
Borody et al ⁶⁰	IBD	3	Refractory disease	Enema	Daily and weekly	1-4 years
Borody et al ⁶¹	UC	1	Relapsing	–	–	–
Vermeire et al ⁵⁰	CD	4	Refractory disease	NJT	3 times within 36 hours	2 months
Kunde et al ⁴²	UC	10	Mild-moderate	Enema	Daily for 5 days	6 weeks
Kellermayer et al ⁶²	UC	4	Refractory disease	Colonoscopy	–	>5 months
Kump et al ⁴⁹	UC	6	Refractory disease	Colonoscopy	Once	1 year
Angelberger et al ⁴⁶	UC	5	Severe	NJT, enema	Daily for 3 days	>1 year
Kao et al ⁶³	IBD	1	Moderate-severe	Colonoscopy	3 times at weeks 0, 4, and 10	2 months
Landy et al ⁶⁴	UC	5	Refractory pouchitis	NGT	Once	4 weeks
Zhang et al ⁶⁵	CD	16	Refractory disease	Gastroscopy	Once	1 month
Suskind et al ⁶⁶	CD	9	Mild-moderate	NGT	Once	6 weeks
Damman et al ⁴⁷	UC	8	Mild-moderate	Colonoscopy	Once	12 weeks
Vaughn et al ⁴⁴	CD	9	Active	Colonoscopy	Once	12 weeks
Suskind et al ⁴³	CD	9	Mild-moderate	NGT	Once	12 weeks
Moayyedi et al ³⁷	UC	75	Active	Enema	Weekly for 6 weeks	7 weeks
Rossen et al ³⁸	UC	37	Mild-moderate	Nasoduodenal	2 times at weeks 0 and 3	12 weeks

- Remission %45
- %61 CD,
- %22 UC



GIS dışı hastalıklar ve flora ilişkisi

Extra-intestinal disorders	Ref.	Publication year	Study type
Metabolic diseases			
Metabolic syndrome	Vrieze <i>et al</i> ^[61]	2012	RCT ¹
Obesity	Turnbaugh <i>et al</i> ^[54]	2009	Observational study
	Armougom <i>et al</i> ^[56]	2009	Observational study
	Schwartz <i>et al</i> ^[55]	2010	Observational study
	Greenblum <i>et al</i> ^[53]	2012	Observational study
	Parks <i>et al</i> ^[52]	2013	Experimental study
Type 2 diabetes mellitus	Qin <i>et al</i> ^[59]	2012	Observational study
Cardiovascular diseases	Wang <i>et al</i> ^[62]	2011	Experimental study
	Tang <i>et al</i> ^[65]	2013	Experimental study
	Koeth <i>et al</i> ^[66]	2013	Experimental study
Non-alcoholic fatty liver	Rabot <i>et al</i> ^[73]	2010	Experimental study
	Le Roy <i>et al</i> ^[68]	2013	Experimental study ¹
Neuropsychiatric disorders			
Parkinson's disease	Ananthaswamy ^[74]	2011	Case report ¹
Multiple sclerosis	Borody <i>et al</i> ^[76]	2011	Case report ¹
Myoclonus dystonia	Borody <i>et al</i> ^[78]	2011	Case report ¹
Autism	Finegold <i>et al</i> ^[79]	2002	Observational study
	Song <i>et al</i> ^[82]	2004	Observational study
Chronic fatigue syndrome	Borody <i>et al</i> ^[84]	2012	Cohort study ¹
	Frémont <i>et al</i> ^[83]	2013	Observational study
Autoimmune disorders			
ITP	Borody <i>et al</i> ^[85]	2011	Case report ¹
Arthritis	Scher <i>et al</i> ^[88]	2013	Observational study
	Abdollahi-Roodsaz <i>et al</i> ^[86]	2014	Experimental study
SS and SLE	Szymula <i>et al</i> ^[91]	2014	Experimental study
Hashimoto's thyroiditis	Corapçioğlu <i>et al</i> ^[93]	2002	Observational study
	Strieder <i>et al</i> ^[92]	2003	Observational study
	Sasso <i>et al</i> ^[96]	2004	Observational study
	Effraimidis <i>et al</i> ^[95]	2011	Observational study
Allergic disorders			
Atopy	Dotterud <i>et al</i> ^[107]	2010	RCT
	Herbst <i>et al</i> ^[101]	2011	Experimental study
	Schabussova <i>et al</i> ^[105]	2012	Experimental study
Asthma	Jang <i>et al</i> ^[104]	2012	Experimental study
	Stensballe <i>et al</i> ^[102]	2013	Observational study
Extra-intestinal tumors	Gold <i>et al</i> ^[115]	2004	Observational study
Mammary tumors	Rao <i>et al</i> ^[111]	2006	Experimental study
	Rao <i>et al</i> ^[112]	2006	Experimental study
Hepatocellular carcinoma	Fox <i>et al</i> ^[114]	2010	Experimental study
Lymphoma	Yamamoto <i>et al</i> ^[115]	2013	Experimental study

Metabolik hastalıklar

- Diyabetik hastalarda;
 - Bütirat üreten intestinal mikrobiyata (*Roseburia intestinalis*, *Eubacterium ballii*, *Faecalibacterium prausnitzii*) miktarının artması ile insülin duyarlılığı arasında doğru orantı var.
- Kardiyovasküle hastalıkların önlenmesi
 - Enterohepatik dolaşım üzerine etki ile plazma serbest safra asit miktarının artması
 - İntestinal lipid uptake ↓ sonucu plazma kolesterol seviyesinin azalması
- Obesite;
 - *Firmicutes/Bacteroidetes* oranlarındaki değişim
 - Kısa zincirli yağ asit miktarını arttırarak,
 - Hipotalamüs-hipofiz-adrenal aksına mikrobiyata norepinefin ve triptofan üzerinden etkileyerek kalori alımını etkilemektedir.
- Non alkolik yağlı karaciğer;
 - İntestinal disbiyozis sonucu bozulan bariyer ile oluşan translokasyon, kronik hepatik hasar oluşmaktadır.

Astım ve atopi ile GIS mikrobiota ilişkisi

Asthma and lower airway disease

Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy

Frederika A. van Nimwegen, MSc,^a John Penders, PhD,^{a,b} Ellen E. Stobberingh, PhD,^b Dirkje S. Postma, MD, PhD,^c Gerard H. Koppelman, MD, PhD,^d Marjan Kerkhof, MD, PhD,^e Naomi E. Reijmerink, MD, PhD,^{e,f} Edward Dompeling, MD, PhD,^g Piet A. van den Brandt, PhD,^h Isabel Ferreira, PhD,^{i,j} Monique Mommers, PhD,^a and Carel Thijs, MD, PhD^a Maastricht and Groningen, The Netherlands

Background: Both gastrointestinal microbiota composition and cesarean section have been linked to atopic manifestations. However, results are inconsistent, and the hypothesized intermediate role of the microbiota in the association between birth mode and atopic manifestations has not been studied yet. **Objectives:** We sought to investigate the relationship between microbiota composition, mode and place of delivery, and atopic manifestations. **Methods:** The Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution Birth Cohort Study included data on birth characteristics, lifestyle factors, and atopic manifestations

odds ratio, 0.52; 95% CI, 0.35-0.77) and asthma (adjusted odds ratio, 0.47; 95% CI, 0.29-0.77) among vaginally home-born infants was only found for children with atopic parents. Mediation analysis showed that the effects of mode and place of delivery on atopic outcomes were mediated by *C. difficile* colonization. **Conclusion:** Mode and place of delivery affect the gastrointestinal microbiota composition, which subsequently influences the risk of atopic manifestations. (J Allergy Clin Immunol 2011;128:948-55.)

C. Difficile kolonizasyonu ile astım ve atopi arasında doğrudan ilişki

INFECTION AND IMMUNITY, July 2005, p. 30-38
DOI:10.1128/IAI.75.120-38.2005
Copyright © 2005, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 75, No. 1

Development of Allergic Airway Disease in Mice following Antibiotic Therapy and Fungal Microbiota Increase: Role of Host Genetics, Antigen, and Interleukin-13

Mairi C. Noverr,¹ Nicole R. Falkowski,¹ Rod A. McDonald,¹ Andrew N. McKenzie,² and Gary B. Huffnagle^{1,2*}

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,¹ and Department of Microbiology and Immunology,² University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, and Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom²

Received 21 June 2004/Returned for modification 23 July 2004/Accepted 10 September 2004

Lending support to the hygiene hypothesis, epidemiological studies have demonstrated that allergic disease correlates with widespread use of antibiotics and alterations in fecal microbiota ("microflora"). Antibiotics also lead to overgrowth of the yeast *Candida albicans*, which can secrete potent prostaglandin-like immune response modulators, from the microbiota. We have recently developed a mouse model of antibiotic-induced gastrointestinal microbiota disruption that is characterized by stable increases in levels of gastrointestinal enteric bacteria and *Candida*. Using this model, we have previously demonstrated that microbiota disruption can drive the development of a CD4 T-cell-mediated airway allergic response to mold spore challenge in immunocompetent C57BL/6 mice without previous systemic antigen priming. The studies presented here address important questions concerning the universality of the model. To investigate the role of host genetics, we tested BALB/c mice. As with C57BL/6 mice, microbiota disruption promoted the development of an allergic response in the lungs of BALB/c mice upon subsequent challenge with mold spores. In addition, this allergic response required interleukin-13 (IL-13) (the response was absent in IL-13^{-/-} mice). To investigate the role of antigen, we subjected mice with disrupted microbiota to intranasal challenge with ovalbumin (OVA). In the absence of systemic priming, only mice with altered microbiota developed airway allergic responses to OVA. The studies presented here demonstrate that the effects of microbiota disruption are largely independent of host genetics and the nature of the antigen and that IL-13 is required for the airway allergic response that follows microbiota disruption.

- *C. albicans* hakimiyeti allerjik hastalıkların ciddiyetini ↑, *Clostridiumlar* kan IgE seviyesini ↑, *Mycobacterium vaccae* ↓
- Vancomycin kullanımı ↑, streptomycin etkilememekte

- TLR 4 ve kısa zincirli yağ sit reseptör GPR43 defektli farelerde oluşturulan astım modellerinde enflamasyonun artmış olması =direk mikrobiyal etkinlikden daha çok mikrobiyal metabolit veya ürünlerin allerjik yanıt üzerine etkin olabileceğini düşündürmekte

Nöropisikiatrik hastalıklar

- Parkinson hastalığı;
 - Parkinson hastalığının başlangıcında ve devamında kronik konstipasyon
 - Uzun süre antibiyotik kullanan hastalarda parkinson gelişimi ve semptomların şiddetlenmesi
 - Disbiyozise neden olan durum ortadan kalkınca semptomların düzelmesi veya kaybolması
- Multipl skleroz
 - Disbiyozise bağlı kronik ishal veya diyareli MS hastaların floranın düzenlenmesi sonrasında MS semptomlarının azaldığı veya kaybolduğu gösterilmiştir.
- Otizm;
 - Florada *Clostridium* ve *Ruminococcus spp.* baskın olması ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
 - FMT veya probiyotik takviyesi ile semptomların düzeldiği görülmüştür.
- Kronik yorgunluk sendromu
 - *E. coli* lerin ciddi miktarda azaldığı gösterilmiştir
 - FMT den uzun dönemde ciddi yarar sağlanmıştır (%70)

Romatooid Artrit

- Periodontitis ile ilişkili *Porphyromonas gingivalis* in baskın olduğu oral flora ile erken dönem RA arasında ilişki bulunmuştur.

(de Pablo, P. J Rheumatol.2008;35(1):70-6)

(Scher, J. U.Arthritis Rheum.2012;64(10):3083-94)

(de Aquino, S. G. J Immunol.2014 May 1;192(9):4103-11)

- RA lı hastaların mikrobiom analizleri sonucunda *Lactobacillus spp.* baskın olarak bulunmuştur.

(Vahtovuo, J.J Rheumatol.2008;35(8):1500-5)

(Rogier, R.J Immunol Res.2015;2015:527696)

(Liu, X. Curr Microbiol.2013 Aug;67(2):170-6)

Antibiyotik direnci üzerine etki

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Braden Millan,^{1,a} Heekuk Park,^{1,a} Naomi Hotte,¹ Olivier Mathieu,² Pierre Burguiere,² Thomas A. Tompkins,² Dina Kao,^{1,b} and Karen L. Madsen^{1,b}

¹Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, and ²Lallemand Health Solutions, Montreal, Quebec, Canada

Tekrarlayan CD enfeksiyonlarında artan çoklu antibiyotik gen artışı FMT sonrasında düşerken buna Bacteroidetes ve Firmicutes artışı ve Proteobacteria azalışı eşlik etmesi patojen bakteri eradikasyonunun rolünün önemli olduğunu düşündürmektedir.

Jouhten H¹, Mattila E², Arkkila P³, Satokari R¹. Reduction of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota of Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection After Fecal Microbiota Transplantation. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):710-1.

DNA microarray ile 354 olan antibiyotik direnç geni 85 e inmiştir.



BHK (Bilim Hükmünde Kararname) 1: "Ağzına Sığarım" artık küfür değil bir tedavi yöntemidir .