

Antibiyotik maruziyetinin diyabet, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığının patogeneizindeki rolü

The role of antibiotic exposure in the pathogenesis of diabetes, obesity, inflammatory bowel diseases and coeliac disease

Öz

Antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal maddelere çevresel maruziyet; bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevlerini bozmakta, kronik inflamatuvar hastalıklar ile atopik alerjik hastalıklara yatkınlık oluşturabilmektedir. Bu derlemede; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit) ve çölyak hastalığının antibiyotik kullanımı/maruziyeti ile ilişkisi irdelenmiştir. Epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda elde edilen başlıca bulgular tartışılarak antibiyotik etkisi ile değişen bağırsak mikrobiyotasının bu hastalıkların gelişimine hangi patogenetik mekanizmalarla katkıda bulunabileceğine dair güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır. Yaşamın farklı evrelerinde, farklı gruplardan antimikrobiyallere farklı doz ve sürelerde maruz kalmak elbette bağırsak mikrobiyotası üzerinde birbirinden farklı etkiler oluşturacak ve farklı hastalık risklerine yol açacaktır. Bununla birlikte; mikrobiyotanın genel olarak hangi hasta gruplarında ne yönde bozulduğunu ve bu disbiyozun hangi sonuçlarla karşımıza çıktığını tanımlamak pek çok inflamatuvar hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması, tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik, çölyak hastalığı, disbiosis, diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, mikrobiota

Abstract

Antibiotic usage and exposure to antimicrobial substances disrupt the organisation and the function of the intestinal microbiota which causes predisposition to chronic inflammatory diseases and allergies. This review is about Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes, Inflammatory Bowel Diseases (Crohn Disease and Ulcerative Colitis) and Coeliac Disease and their association with antibiotic usage or exposure. This article aims to give the current knowledge by showing the findings of epidemiologic and clinical researches about the change in organisation of the intestinal microbiota by the effect of antibiotics and the pathogenetic mechanisms leading to aforementioned diseases. Exposure to antibiotics from different groups at various stages of life, with varying dosages and durations, affects the intestinal microbiome in diverse ways, increasing the risk of distinct diseases. This highlights the importance of identifying specific patient groups, understanding the typical disruptions in microbiota composition, and determining the effects of this dysbiosis to elucidate the pathophysiology of various inflammatory diseases and develop novel diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: Antibiotics, celiac disease, dysbiosis, diabetes mellitus, inflammatory bowel diseases, microbiota

Sena Uslu¹, Melike Doğru²,
Ümran Öztürk³, Merve
Urumdaş¹, Muhammet Bera
Balkan⁴, Mihriban Bozdemir⁵,
İlker İnanç Balkan⁶

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

² Yıldız Teknik Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

⁵ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik-Psikoloji

⁶ İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 07.05.2024

Kabul/Accepted: 28.12.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1478540

Yazışma yazarı/Corresponding author
Melike Doğru

Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul, Türkiye
E-posta: melike.dogru@std.yildiz.edu.tr

ORCID

Sena Uslu: 0009-0008-2493-658X
Melike Doğru: 0009-0001-6149-1590
Ümran Öztürk: 0009-0007-9914-3552
Merve Urumdaş: 0009-0006-6576-2067
M. Bera Balkan: 0009-0000-2747-7691
Mihriban Bozdemir: 0009-0005-8035-606X
İlker İnanç Balkan: 0000-0002-8977-5931

GİRİŞ

Antimikrobiyal maddelere maruz kalmanın, obezite, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ve çölyak hastalığı gibi kronik hastalıklarla nedensel bir ilişki oluşturup oluşturmadığı son yıllarda önemli bir araştırma konusu olmuştur. Mikrobiyom araştırmaları, bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotasının ve bağışıklık sisteminin etkileşimi, çeşitli hastalıkların gelişiminde belirleyici bir rol oynamaktadır.

İnsanlar ve diğer memeliler, mikrobiyal patojenlerin dış çevreye kıyasla daha az yoğunlukta bulunduğu güvenli bir rahimde gelişirler. Bebeğin mikroorganizmalarla tanışması ve kendi mikrobiyotasını oluşturması anne karnında başlamaktadır. Doğum sırasında annenin vajinal ve fekal mikrobiyotasına maruz kalmasıyla bebek dış çevreyle doğrudan etkileşimi gerçekleşmeden önce vücudun birçok sisteminin düzenlenmesinden sorumlu olan ve kendi hücre sayısından daha fazla mikroorganizma içeren mikrobiyotasının şekillenmesi başlar (1,2). Anneden alınan mikroorganizmalar, bebeğin cilt, oral, bağırsak gibi birçok florasının ilk temellerini atmasını sağlar ve bu süreç, vücudunun birçok bölümünde barındıracağı mikrobiyotasının olgunlaşmasında temel aşamalardandır (3,4).

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasında 400'den fazla bakteri türü ayrıştırılmıştır. Doğumu izleyen 1-2 sene içinde nihai şeklini alan mikrobiyota çoğunlukla dört majör filum içerir. Bu filumlar; Lactobacillus, Eubacterium, Clostridium türlerini içeren Firmicutes (%64), Bacteroidetes (%23), Proteobacteria (%8) ve Actinobacteria (%3) olarak adlandırılmaktadır. Diğer daha az yaygın gruplar arasında ise Verrucomicrobia (örneğin, Akkermansia) ve Fusobacteria gibi bakteriler bulunmaktadır (5).

Yaşamın özellikle ilk iki yılı, mikrobiyomun dinamik olduğu ve bağışıklık sistemi, metabolik denge ve bilişsel işlevlerin hızla olgunlaştığı bir dönemdir (6). Hayvan modelleriyle yapılan araştırmalar, bu erken dönemde mikrobiyomun geçici bozulmasının bile uzun vadeli ve kalıcı sağlık sorunlarına yol açabileceğini göstermektedir (7,8). Özellikle bu dönemde antibiyotik maruziyeti, bağırsak mikrobiyotasını bozarak disbiyoz (mikrobiyota dengesizliği) oluşumuna neden olabilir. Bu durum, bağışıklık sistemini otoim-

mün hastalıklar (örneğin tip 1 diyabet) veya oto-inflamatuvar hastalıklar (örneğin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) yönünde değiştirebilir. Ayrıca, bağırsaktan kaynaklanan nörotransmitterler, merkezi sinir sistemi üzerinde kritik bir rol oynar; bu da demans, Parkinson ve otizm gibi nörolojik hastalıkların gelişimini etkileyebilir. Bunun yanında, enerji metabolizması ve metabolik hastalıklar (obezite, tip 2 diyabet, ateroskleroz) da bu dengesizlikten olumsuz yönde etkilenebilir (9).

Bu derleme, antibiyotik maruziyeti ile bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz arasındaki ilişkinin, diyabet, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığının patogeneziindeki rolünü incelemeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda bu alandaki mevcut araştırmalar ve tedavi yöntemleri gözden geçirilerek gelecekte yapılacak çalışmalara dair yeni sorular ve hedefler ortaya koymak hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık alanında akademik okuryazarlık çalışması kapsamında bir araya gelen yazarların ilgi alanlarına göre konu paylaşımının ardında derleme çalışması için Temmuz 2023'te kapsamlı literatür taraması yapıldı. Türkçe ve İngilizce dillerinde yayımlanan araştırma makaleleri, sistematik derlemeler, uzman görüşleri, tezler, konferans özetleri; 'Mikrobiyota', 'Antibiyotik Maruziyeti', 'Disbiyoz', 'Obesite', 'Diyabet', 'İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları', 'Çölyak' terimleri ile bu terimlerin İngilizce karşılıkları anahtar kelime olarak kullanılarak "TR Dizin", "PubMed", "Google Scholar", "Web of Science" ve "Science Direct" veritabanlarında tarandı. Toplam 121 makale incelendi; güncellik, orijinallik ve araştırma konusuna katkı ölçütlerine göre seçilen 92 makale derlemeye dahil edildi. Antibiyotik maruziyeti ile ilişkisi irdelenen dört hastalık grubunda başlıca patogenetik özellikleri göstermek için şematik özet figürü (Şekil 1) oluşturuldu. İlgili alanda araştırma planlayanlar için anahtar kavramlar Tablo 1'de, açık uçlu araştırma soruları ise Şekil 2'de sunuldu.

Antibiyotik maruziyeti ve tip 1 diyabet

Antibiyotik kullanımı sonucunda bağırsak mikrobiyotasında oluşan disbiyoz, bağışıklık yanıtlarını etkileyebilir ve Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) gibi otoimmün hastalıkların gelişmesine sebep olabilir.

Hayvan çalışmalarında; geniş spektrumlu bir antibiyotikle tedavi edilen non-obez-diyabetik (NOD) farelerin bağırsak mikrobiyota bileşiminin değiştiği, bağırsak lamina propriasındaki regülatuar T hücrelerinin (Treg'ler) oranının azaldığı ve bu gibi değişikliklerin T1DM sıklığını arttırdığı saptanmıştır (10).

Bağırsak mikrobiyotasının T1DM gelişimindeki özgül rolü ile ilgili pek çok şey henüz keşfedilmemiştir. T1DM hastalarının bağırsak mikrobiyotaları üzerine yapılan bazı çalışmalarda tip 1 diyabet hastalarının bağırsak mikrobiyotasında, sağlıklı olan kontrol grubuna kıyasla Firmicutes/Bacteroidetes oranının anlamlı şekilde daha düşük ve bütirat üreten bakteri türlerinin oranının anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, Bacteroidetes grubu bakterilerin yapısında bulunan LPS gibi moleküller ile inflamatuvar bağışıklık yanıtını ve otoimmunitiyi tetikleyebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca Treg hücrelerinin oluşumunu artırarak antiinflamatuvar etkinlik gösteren ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını güçlendirmede önemli bir molekül olan bütirat miktarının azalması ile de bağırsakta inflamatuvar sürecin tetiklenebileceği öne sürülmektedir (11,12).

Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen disbiyozda; tedavi amacıyla kullanılmayan ancak tarımsal ve hayvansal gıdaların tüketimi ile oluşan çevresel antibiyotik ve insektisid (neonikotinoid) maruziyetinin de rolü olabileceği düşünülmektedir. Tip 1 diyabet tanısını yeni almış 51 çocuktan oluşan grup ile yaşları eşleştirilmiş 67 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada; bağırsak mikrobiyotası 16S rRNA dizileme profilleri ile 28 farklı antibiyotik ve 12 farklı neonikotinoidin kütle spektrometri yöntemi ile ölçülen idrar konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Çalışmada Tip 1 diyabetli çocukların idrarında antibiyotik ve neonikotinoid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bağırsak mikrobiyotalarında ise bütirat üreten bakterilerin miktarının kontrol grubuna göre daha düşük yoğunlukta olduğu ve bu disbiyotik durum ile T1DM gelişimi arasındaki ilişkinin anlamlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (13).

Antibiyotik maruziyeti ve çocukluk çağı obezitesi

Bağırsak mikrobiyotası bahsedilen bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde etkili olduğu gibi, metabolizmanın ve enerji dengesinin düzenlenmesinde de rol

oynamaktadır. Özellikle kritik gelişim dönemlerinde antibiyotik kullanımı yoluyla bağırsak mikrobiyotasının bozulması, potansiyel olarak kilo alımını ve obeziteyi tetikleyebilir. Hayvan çalışmalarında, bağırsak mikrobiyotasının antibiyotiklerle değiştirilmesinin metabolizmada değişikliklere ve yağ depolanmasında artışa yol açabileceğine yönelik bulgular elde edilmiştir (14). Bu bulguların insan obezitesi için de geçerli olup olmadığını göstermek için ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çocukta bağırsak mikrobiyotasının oluştuğu ilk birkaç yıl, özellikle antibiyotikler olmak üzere dış etkenlerin ciddi bozukluklara sebep olabileceği kritik dönemi temsil eder. Hamilelikte antibiyotik kullanımı/maruziyeti, yenidoğanın doğum sırasında anneden aldığı kurucu mikrobiyotasının bileşimini değiştirir. Yenidoğan mikrobiyotasında meydana gelen bozulmaların obezite gelişimine yol açtığı öne sürülmüştür. Doğum öncesi geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalmanın, erken çocukluk döneminde aşırı kilo alma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin sezaryen doğum ile yenidoğan, annenin vajinal florasına maruz kalmadığı aksine cilt florasına maruz kaldığı için yenidoğanın ağız ve bağırsak mikrobiyotası biyoçeşitliliğinde değişimler görülecektir. Bu durum tercih edilen doğum şekillerine göre bağırsak mikrobiyotasının değiştiğini göstermektedir (15).

Bağırsak mikrobiyotası, tip 2 diabetes mellitus ve obezite

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi organlarda meydana gelen insülin direnciyle birlikte yetersiz insülin salınımının da eşlik ettiği tip 1 diyabete göre daha yaygın olan diyabet türüdür (16). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 verilerine göre dünyada 537 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. IDF 2015 Diyabet Atlası'na göre Türkiye %12,8 oranla Avrupa'nın en yüksek diyabet prevalansına sahip ülkesidir (17). Tip 2 diyabetin sıklığındaki artışın başlıca sebepleri arasında obezite ilk sırada gelirken geniş spektrumlu antimikrobiyallerin yaygın kullanımı da bu sebepler arasında gösterilmektedir (14).

T2DM hastalarının bağırsağında kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA), lipitlerin, safra asitlerinin üretimi ve dağılımında bozulmalar ve çeşitli fırsatçı patojenle-

Tablo 1. Derlemede kullanılan bazı önemli terimler

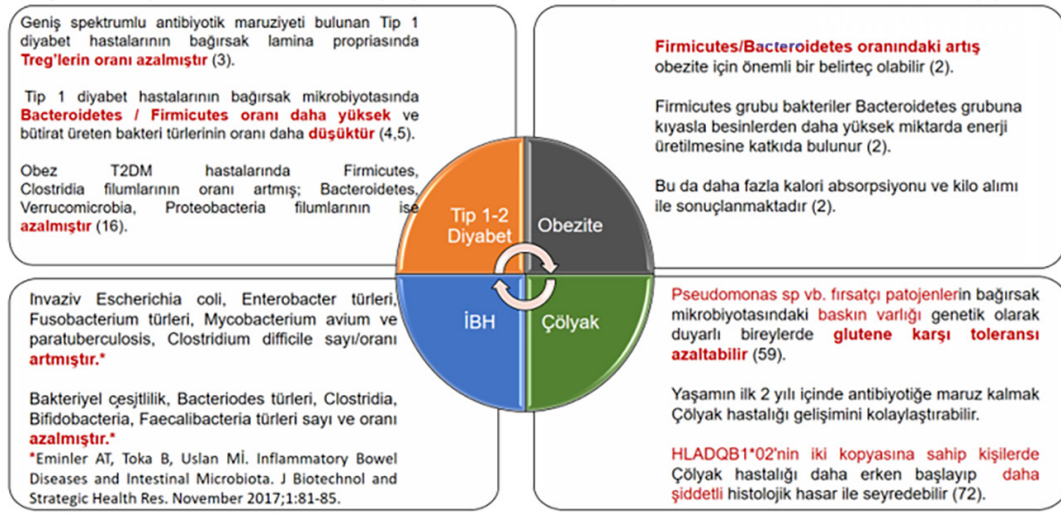
Disbiyoz: Bağırsak mikrobiyota bileşiminin homeostasinin bozulmasıdır. Bağırsağın işlevsel ve metabolik faaliyetlerinde değişikliklere yol açar.
Germ-free fare: Steril koşullarda doğup büyüyen dolayısıyla mikrobiyota (bakteri ve mantar) içermeyen fareler.
Kısa zincirli yağ asitleri: Ağırlıklı olarak bütirat, propiyonat ve asetat. Bağırsakta özellikle anaerobik bakteriler tarafından yürütülen kompleks karbonhidrat fermentasyonunun metabolik ürünleridir. Enerji kaynağı ve sinyal molekülleri olarak işlev görürler.
Lipopolisakkarit: Gram negatif bakterilerin dış zarlarında bulunan bir endotoksin.
Bakteriyel Lipopolisakkarit: CD44, LBP ve Toll-like reseptör 4' e bağlanarak doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin harekete geçirilmesinde kilit role sahiptir.
Prebiyotik: Bağırsak mikrobiyal bileşiminin yeniden oluşturulması, disbiyozun ve konak metabolizmasının tamiri üzerinde olumlu bir etki oluşturabilecek diyet bileşenleri. Çoğunlukla sindirilemeyen liflerden oluşur.
Probiyotik: Bağırsak mikrobiyal bileşiminin yeniden oluşturulması, disbiyozun ve konak metabolizmasının tamiri üzerinde olumlu bir etki oluşturabilecek canlı mikroorganizma.
Postbiyotik: Mikroorganizmaların ortama verdikleri kısa zincirli yağ asitleri (bütirat) ve bakteriyosin gibi küçük moleküllu metabolik yan ürünler.
Sinbiyotik: Prebiyotik ve probiyotikleri birlikte içeren sinerjik etkili besin takviyeleri.

rin sayısında artış olduğu, mikrobiyota kompozisyonu ve fekal metabolitlerin çeşitliliğinde önemli değişiklikler olduğu görülmüştür. Mikrobiyotamızdaki denge- nin en önemli göstergelerinden biri olan Firmicutes/ Bacteroidetes oranının T2DM hastalarında değiştiği, bazı araştırmalarda arttığı bazılarında ise azaldığı gösterilmiştir (18). Bir araştırmada obez T2DM hastalarında Firmicutes ve Clostridia filumlarının oranının arttığı; Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Proteobacteria filumlarının ise azaldığı gösterilmiştir. Bu bakterilerden Verrucomicrobia bağırsaktaki anti-inflamatuvar durumun korunmasında ve insülin duyarlılığında önemli bir filumdur. Verrucomicrobia'nın azalmasıyla oranı artan fırsatçı Proteobacteria'nın (Escherichia ve Shigella gibi) T2DM gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (19). Başka bir çalışmada bu bulgulardan farklı olarak Firmicutes'in de içinde olduğu bütirat üreten bakterilerin sayısında azalma görülmüştür. Aynı şekilde Bacteroidetes ve Verrucomicrobiae filumlarında da azalma ve patojen bakterilerin sayısında artma görülmüştür (20,21).

Bağırsak mikrobiyotası çeşitli mekanizmalarda glukoz homeostazisini etkiler. Bu mekanizmalardan bazıları fermentasyonla sekonder etkileri olan metabolitlerin üretimi, inflamatuvar kaskadın aktivasyonu ile bağırsak geçirgenliğinin artması ve inkretin gibi çeşitli hormonların üretimidir. Sindirilemeyen karbon-

hidratlar bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek KZYA üretilir. KZYA'nın GPR reseptörleriyle birlikte glukoz metabolizmasında önemli rolleri vardır. Tokluk hormonlarının salınımını arttırarak iştahı bastırırlar ve insülin sekresyonunda artışa sebep olurlar (22). Ayrıca GLUT4 reseptörünün sayısını arttırarak periferde glukozun hücre içine alınmasını arttırırlar (5). KZYA'dan olan asetat, propionat, bütirat sadece bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda sinyal molekülleri. Bacteroidetes daha çok asetat ve propiyonat üretirken Firmicutes çoğunlukla bütirat üretmektedir (20). Sistemik dolaşıma katılarak perifer dokulardaki metabolizma ve fonksiyonu etkilerler (23). Özellikle bütiratın bağırsak immün dengesinin sürdürülmesinde, bağırsağın inflamasyondan ve karsinogenezden korunmasında önemli rolü vardır. Örneğin LPS'nin dolaşıma katılıp inflamatuvar etki oluşturmasını engeller (21).

Bazı çalışmalarda Firmicutes/Bacteroidetes oranındaki artışın obezitede önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Firmicutes grubu bakteriler Bacteroidetes grubuna kıyasla besinlerden daha yüksek miktarda enerji üretilmesine katkıda bulunur. Bu da daha fazla kalori absorpsiyonu ve kilo alımı ile sonuçlanmaktadır (6). Bağırsak mikrobiyotası bulunmayan (germ-free) fareler yağdan ve şekerden zengin diyetle beslense de besinden enerji üretme verimi düşük oldu-



Şekil 1. Diyabet, obezite, İBH ve çölyak hastalıklarının bağırsak mikrobiyotasında görülen değişimler

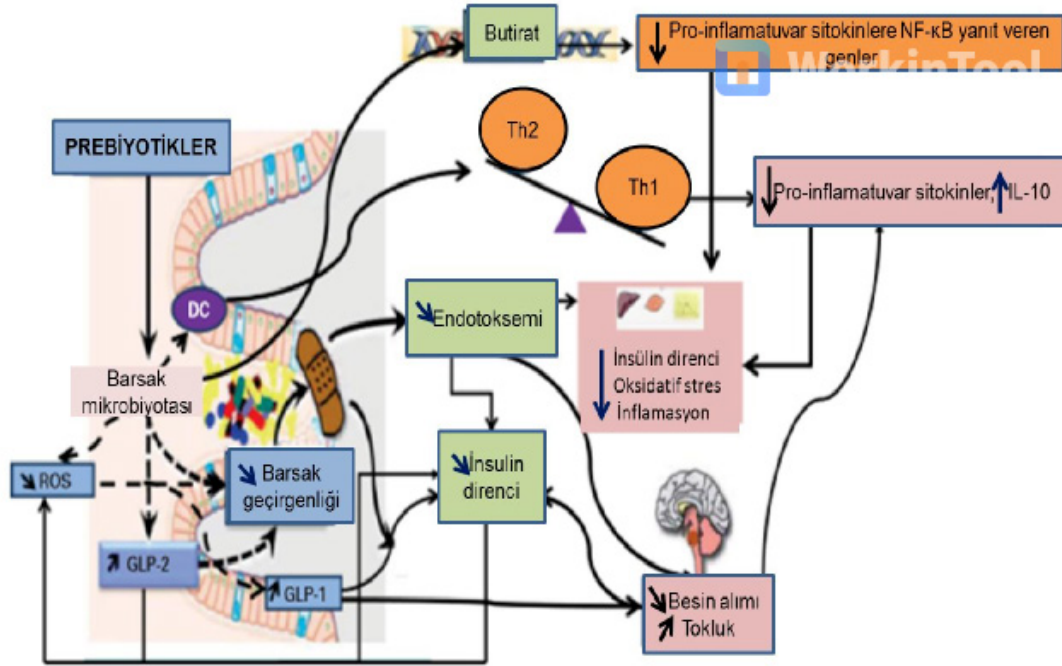


Şekil 2. Açık uçlu araştırma soruları

ğu için zayıf kalmakta ve ihtiyacı olan kaloriyi elde edebilmek için daha fazla beslenmektedir (24).

Obez T2DM hastalarının bağırsak mikrobiyotasında Gram negatif bakteri sayı ve oranının arttığı belirlenmiştir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) endotoksiktir, bağırsak geçirgenliğini artırır ve lipopolisakkarit bağlayan proteine (LBP'ye) bağlanarak dolaşıma katılır. Dolaşıma katılan LPS, başlıca makrofajlarda bulunan TLR4 reseptör kompleksine bağlanarak proinflamatu-

var sinyal yolağını aktifleştirir. Bir çalışmada LPS'nin insan kas hücrelerinde janus kinaz (JNK) fosforilasyonunu ve MCP-1 ile IL-6 gen ekspresyonunu artırdığı böylece inflamatuvar cevaba yol açtığı, bu inflamatuvar cevabın insülinle stimüle olan IRS-1, Akt ve AS160 genlerinin fosforilasyonunu bozduğu ve böylece glukoz transportunu bozarak insülin direncine sebep olduğu vurgulanmıştır (25). Ayrıca TLR4 reseptörünün bloke edilmesiyle inflamatuvar yanıtın baskılandığı ve dolayısıyla LPS nedenli insülin direncinin oluşmadı-



Şekil 3. Prebiyotiklerin etki mekanizmaları

ğı görülmüştür (25). Başka bir çalışmada ise LPS gibi endotoksinlere maruziyetin hipotalamustaki JNK aktivitesini arttırdığı ve insülin direncine sebep olduğu belirtilmiştir (26). Sonuç olarak inflamasyon kaskadının aktifleşmesi insülin metabolizmasını bozmakta; obezite, insülin direnci gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (19,21). Bu nedenle bağırsak bariyerinin sağlamlığı LPS geçişinin engellenmesi ve T2DM gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesi açısından önemlidir.

Antibiyotik maruziyeti ve T2DM

T2DM çoğunlukla yetişkinleri etkilediğinden, antibiyotik kullanımı ile T2DM tanısı arasındaki ilişkiye dair veriler yetişkinleri kapsayan kohort çalışmalarından elde edilmiştir. Bununla birlikte epidemiyolojik araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde en önemli dönem olan yaşamın ilk üç yılında antibiyotiğe maruz kalmanın T2DM gelişiminin önemli nedenlerinden olan çocukluk obezitesi ve santral yağlanma ile ilişkisine dikkat çekmektedir (17,24,27). Örneğin yaşamın ilk yılında birden fazla kez antibiyotik tedavisi alan bebeklerde 12 yaşına geldiğinde obezite görülme prevalansı antibiyotik almayan bebeklere göre yaklaşık iki kat fazladır. Bebeğin ilk antibiyotik tedavisini

yaşamın ilk üç ayında alması bu riski üç katına kadar çıkarmaktadır (17,24,27).

Antibiyotik maruziyetinin de etkili olduğu mikrobiyota değişiminin insülin direncinin ve diyabetin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin değildir (24). Yapılan araştırmalar yüksek gelirli ülkelerde çocukların %70'inden fazlasının 2 yaşına kadar en az 1 kere antibiyotik tedavisine maruz kaldığını göstermektedir (28). Ayrıca bu oran düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksektir (29). Günümüzde yenidoğanların %5'inden fazlasına antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Toplam 13 çalışmanın bir arada incelendiği bir meta-analizde 527.504 çocuk değerlendirilmiş ve çocukluk çağında birden fazla kez antibiyotik tedavisine maruz kalmanın ve özellikle ilk altı aydaki maruziyetin çocukluk çağında obeziteyle yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Antibiyotiğe bir kez ve 6-24 ay arasındaki dönemde maruz kalanlarda obezite sıklığında anlamlı bir artış gözlenmemiştir (30,31). İnfant dönemindeki antibiyotik maruziyetinin sebep olduğu etkilerden korunmada emzirme, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite gibi geleneksel koruyucu faktörlerin yetersiz kaldığı bildirilmektedir (27).

Sistemik bir derlemenin verilerine göre hamile kadınların %25'ine antibiyotik reçete edilmektedir.

Hamileliğin son haftalarında, özellikle vajinal kolonizasyon taraması pozitif saptananlarda, neonatal invaziv B grubu streptokok enfeksiyonunu önlemek amacıyla genellikle amoksisilin ve penisilin gibi betalaktam grubu antibiyotikler reçete edilmektedir. Antibiyotik, plaseenta aracılığıyla neonatal kan dolaşımına katılmakta ve bebeğin bağırsağındaki mikrobiyota yapılanmasını bozmaktadır. Annenin doğum sırasında ve öncesinde antibiyotik kullanması vajinal ve intestinal mikrobiyotasını da etkilediğinden bebeğe doğum kanalından geçiş sırasında anneye ait mikrobiyal floranın aktarımını bozmaktadır (28,32). Doğum sonrası ise özellikle 0-6 aylık ve 15-24 aylık bebeklerde antibiyotik maruziyeti (dozdan bağımsız olarak) beden kütlesinin ve yağlanmanın antibiyotik almayanlara göre artışına sebep olmaktadır (28). Erken yaşta obezite ve santral yağlanma insülin direncine ve T2DM'ye yol açmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonunun şekillendiği kritik infantil dönemde maruz kalan antibiyotikler obezite ve insülin direncinin yanısıra alerjik rinit, atopik dermatit hatta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (28). Yetişkin kohort çalışmalarından elde edilen verilerde ise, diyabet hastalarında tanıdan en az 6 ay önce antibiyotik maruziyeti öyküsünün bulunması antibiyotik diyabet riskini artırmasıyla ilişkilendirmekte, bu risk antibiyotik kullanım süresine ve tipine göre değişmektedir (14).

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite: Deneysel çalışmalar

Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu kişinin nasıl ve neye göre kilo alıp verdiğini etkilemekte, bu kompozisyonun değişmesi ise kişide obeziteye eğilim yaratabilmektedir. Fare ve insan bağırsağındaki en önemli dört filumun benzerliği hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Germ-free farenin normal bir fareden zayıf olması mikrobiyotanın verimli enerji kullanımındaki önemli rolünü göstermektedir (33). Yapılan bir çalışmada farelere uygulanan subteröpatik antibiyotik tedavisinin (STAT) kontrol farelere kıyasla kilo artışına ve glukoz intoleransına sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca STAT, yağ asidi metabolizmasında, hepatik yağlanmada rol oynayan genlerin ekspresyonunu da değiştirmektedir. Germ-free farede ise STAT'ın herhangi bir etki oluşturmaması antibiyotik kilo artışına olan etkisinin mikrobiyotanın

varlığına bağlı olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, STAT uygulanmış ve mikrobiyotasındaki denge bozulmuş olan fareye sağlıklı fareden fekal transplantasyon yapıldığında fare sağlıklı beslenirken kilo alımında iyileşme olduğu, yağlı beslenmeye geçince olumlu etkinin kaybolduğu ve kilo alımının tekrardan arttığı görülmüştür. Yüksek yağlı diyet, bağırsak bakterilerinde ZO-1 ile okludin gibi sıkı bağlantı proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonlarını azaltarak bağırsak permeabilitesinde artışa yol açmaktadır (34). Tam tersi şekilde, STAT faresinin fekal içeriği germ-free fareye oral yolla verildiğinde aynı STAT faresi gibi obez olmuştur (17). STAT faresinin fekal içeriğinde yoğun miktarda KZYA bulunur. KZYA, intestinal enteroendokrin hücrelerden peptid YY adlı hormonun salgılanmasını artırır. Peptid YY hormonu intestinal emilim süresini uzatarak ve diyetten enerji eldesini artırarak obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (35). Bu bulgular, obezitenin ortaya çıkmasına antibiyotik maruziyetinin hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğuna ışık tutmaktadır. Antibiyotik maruziyeti, mikrobiyotada geçici bozulmaya sebep olsa da yağ dokusu ve metabolik hormonlar üzerindeki etkisi uzun süreli olmakta ve T2DM'ye sebep olabilmektedir. Maruziyet sonrası antibiyotik kesildiğinde bağırsak mikrobiyotası normal kompozisyonuna dönse de antibiyotik sebep olduğu metabolik etkiler sürmektedir (36).

Antibiyotik tedavisinin yararını gösteren deneysel ve klinik çalışmalar

Obezite ve T2DM'de TNF, IL-6, IFN γ ve LPS gibi inflamatuvar moleküller etkileriyle öne çıkmakta; kas, karaciğer ve yağ dokusunda düşük dereceli ve persistan bir inflamasyonun yanı sıra intestinal geçirgenliğin artmasına ve mikrobiyal ürünlerin dolaşıma katılmasında artışa sebep olmaktadır. Bir çalışmada obez ya da yüksek yağlı diyetle beslenen ve disbiyotik bağırsak mikrobiyotası nedeniyle plazma LPS düzeyi yüksek olan farelerde antibiyotik verilmesinin ardından yüksek plazma LPS seviyesinin düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak antibiyotik yüksek yağlı diyetle beslenen farenin yağ dokusunda meydana gelen inflamasyonu, oksidatif stresi, makrofaj infiltrasyonunu ve artan bağırsak permeabilitesini azalttığı, yağlı diyetle indüklenen adiposit hipertrofisini önlediği, diyabet ile obezitenin metabolik parametrelerini iyileştirdiği

ve kandaki LPS seviyelerini düşürerek endotoksemiye azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak antibiyotik tedavisinin bu gibi durumlarda olumsuz sekonder etkileri azaltarak fayda sağlayabileceği görülmüştür (34).

Antibiyotik direnci gelişme riski nedeniyle çocuklarda antibiyotik maruziyetinin kilo alımına olan etkisinin araştırıldığı klinik deneyler çok azdır. Değişen antibiyotik dozlarıyla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise düşük ve orta gelirli ülkelerde antibiyotiğin 1 ay-12 yaş arasındaki çocukların boy ve kilosunda artışa sebep olduğu görülmüştür. Çocuklardaki kilo artışı en çok Afrika ülkelerinde görülmüştür. Bunun nedeni; yetersiz su, gıda ve çevre hijyeni nedeniyle sık geçirilen enfeksiyonların büyümeye olan olumsuz etkisinin antibiyotikler ile kısmen düzeltilmiş olması olabilir (37). Bununla birlikte malnütrisyona çocuklarda kilo alımına destek amacıyla antibiyotiğin rutin olarak kullanımı antibiyotik direncinin oluşturacağı riskler öngörülerek önerilmemiştir. Başka bir klinik çalışmada infantlara ve küçük çocuklara iki yıl boyunca günde bir defa trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi verilmiş ancak plasebo verilen kontrol grubuyla kıyaslandığında kilo alma ya da obezite açısından anlamlı etki oluşturmadığı gösterilmiştir (38).

T2DM gelişimini engellemek için yapılan antibiyotik çalışmaları az sayıdadır. Bir araştırmada, bozulmuş glukoz toleransı bulunan 12 erkek gönüllüye 4 günlük geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (vankomisin 500 mg, gentamisin 40 mg, meropenem 500 mg kokteyli günlük bir kez) uygulanmış; uygulamadan hemen önce, hemen sonra ve 6 hafta sonra post-prandiyal glukoz toleransı, post-prandiyal insülin salınımı ve bağırsak hormonları ölçülmüştür. Antibiyotik tedavisi uygulandıktan hemen sonrasında bağırsak mikrobiyotaya yoğunluklarında ciddi azalma görülmüştür. Ancak post-prandiyal glukoz toleransında, insülin sekresyonunda, plazma lipid konsantrasyonunda bir farklılık görülmemiştir. Akut ve reversibl peptit YY sekresyonundaki artış dışında post-prandiyal bağırsak hormon üretiminde farklılık gözlenmemiştir (39).

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler ile tedavi

Obezite ve T2DM hastalarının disbiyotik bağırsaklarını yeniden yapılandırmak için farklı prebiyotikler, probiyotikler ve sinbiyotiklerin yeni tedavilerde kul-

lanılması planlanmaktadır (40). Probiyotikler patojen olmayan canlı mikroorganizmalardır ve bozulan Firmicutes/Bacteroidetes oranının ve bütirat üreten bakterilerin sayısının artmasını sağlar. Aynı zamanda probiyotikler bağırsak bariyerinin geçirgenliğini ve LPS geçişini azaltır, inflamasyonu engeller. Probiyotiklerden *Lactobacillus reuteri* bakteri türünün bozulmuş glukoz toleranslı bireylere 4 hafta boyunca verilmesi insülin duyarlılığında bir değişim olmadan insülin sekresyonunda artışa sebep olduğu görülmüştür. İnsülin alan T2DM'li hastalara 12 hafta boyunca *Lactobacillus reuteri* verildiğinde ise insülin duyarlılıklarını arttırmış ancak HbA1c değerlerinde bir değişiklik oluşturmamıştır. Probiyotikler için besin kaynağı olan prebiyotikler kolonda fermente edilerek KZYA'yı oluştururlar ve glukoz metabolizmasıyla iştahın regülasyonunu sağlarlar. İnsülin T2DM ile en çok ilişkili olan prebiyotiktir. Prebiyotiklerle probiyotiklerin birlikte kullanımı ise tek başlarına kullanımlarına göre daha etkilidir (18). Örneğin insülin ile *Lactobacillus acidophilus*'un birlikte alınması bütirat üretiminde tek başlarına yarattıkları etkiden 14,5 kat daha fazladır (18). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsakın immün homeostazisi üzerindeki olumlu etkileri Şekil 3'te gösterilmiştir (41).

Fekal mikrobiyota transplantasyonu

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) metabolik sendromlu ya da T2DM'li hastalarda insülin duyarlılığını arttırmak için ve disbiyotik bağırsakın iyileştirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Sağlıklı donörden fekal mikrobiyota nakli alan metabolik sendromlu hastaların bir kısmında bütirat üreten mikrobiyota miktarı ile birlikte insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (42). Obez donörden yapılan FMT kilo alımına sebep olurken zayıf donörden yapılan FMT'nin obez metabolik sendromlu hastalarda insülin direncini azalttığı görülmüştür (42). Bu nedenle prebiyotik ve probiyotikler gibi FMT; obezite ve T2DM'nin yol açtığı disbiyozun tedavisinde etkili bir yöntem olarak görülmüştür.

Antibiyotik maruziyeti ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), mukozal immün sistemin uygunsuz aktivasyonundan kaynaklanan bağırsakların kronik iltihabi bir durumudur (43).

Başlıca Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki alt tipi bulunur. İBH her yaşta görülebilmekle birlikte en sık yaşamın ikinci ile dördüncü dekadı arasında ortaya çıkar ve nükslerle giden, kronik bir seyir gösterir (44).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları: epidemiyoloji, patogenezi ve klinik

Türkiye'nin de üyesi olduğu Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü'nün (OECD) 34 ülke/bölgede İBH ile ilişkili hastane yatışlarını (hastalık şiddetinin göstergesi) kaydeden ve 1990-2016 yılları arasını kapsayan veri tabanına göre hastalık prevalansı Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'da en yüksek; Asya, Karayipler, Latin Amerika ve Güney Avrupa'da ise en düşük oranlarda gözlenmiştir (45). Yıllar içinde, düşük prevalanslı ülkelerde İBH ile ilişkili hastane yatışlarında büyük artış kaydedilmiştir. Türkiye, OECD ülkeleri içinde üçüncü en düşük hospitalizasyon oranına (100.000'de 10,8) ve en yüksek ortalama yıllık artış yüzdesine sahiptir (%10,4, %95 CI: 5,2-15,9) (44). Son yıllarda çocuk hasta sıklığında artış görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 0-18 yaş arasında İBH tanısı alan 53 olgu irdelenmiş, olguların 18'inde CH, 35'inde ÜK tanısı bulunduğu, olguların üçte ikisinde ÜK gözlenmesinin İBH'nin güney ülkelerindeki epidemiyolojik dağılımı ile uyumlu bulunmuştur. Hastalığın erken başlangıçlı olması iştahsızlık ve kronik malnutrisyona bağlı büyüme geriliğine yol açabilmektedir (46).

ÜK ve CH arasındaki ayrım büyük oranda etkilenen bağırsak bölgelerinin dağılımına ve morfolojik değişimlerin özelliklerine göre yapılır. ÜK, kolon ve rektumla sınırlıdır, mukoza ve submukozayı etkiler. Diğer taraftan CH, gastrointestinal kanal boyunca herhangi bir bölgeyi tutabilir ve sıklıkla transmural gelişir. CH ve ÜK'de en sık yakınma karın ağrısı ve ishaldir. ÜK'de rektal kanama, CH'de ise kilo kaybı ve perianal hastalık daha sık görülür. CH'nin tedavi sürecinde cerrahi girişim (kolektomi), ÜK hastalarına kıyasla daha sık gerekli olabilmektedir (47).

Antibiyotik maruziyeti ve insanlarda İBH riski

İBH'nin kesin etiyolojisi halen bilinmemekle birlikte, antibiyotik maruziyetinin mikrobiyomu etkileyerek İBH gelişiminde bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının derinlemesine analiz edil-

diği çalışmalarda, antibiyotik kullanımının mikrobiyom üzerinde uzun süreli etkileri olduğu saptanmıştır (48). Antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan prospektif tasarımlı bir klinik araştırmada, sağlıklı gönüllülere 7 gün süreyle Klindamisin verilip takibinde 2 yıl boyunca mikrobiyom yapılarındaki değişim incelenmiş, Bacteriodes cinsi bakterinin 2 yıl sonra bile eski kompozisyonuna dönemediği tespit edilmiştir (48).

Antibiyotik kullanımı ile İBH riski arasındaki ilişkiyi gösteren birçok kohort çalışması bulunmaktadır. İngiltere'de yürütülen ulusal veri tabanı çalışmasında, çocukluk döneminde anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotik maruziyetinin doza bağımlı bir şekilde İBH riski ile ilişkili olduğu ve 1 yaşından önce antibiyotiğe maruz kalanlarda bu riskin 5,5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Anaerobik mikroorganizmalara etkili her bir antibiyotik kürü İBH riskinde %6'lık artışla ilişkilendirilmiştir (49). Bu bulgular; özellikle İBH açısından aile öyküsü bulunan çocuklarda anaerobik mikroorganizmalara etkili antibiyotik kullanımının kanıta dayalı endikasyonlar ile sınırlandırılmasının, toplumdaki İBH insidansını azaltıcı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür (49).

Hijyen hipotezi

Enfeksiyonlar bağırsak mukoza geçirgenliğini arttırıp immün homeostazisi inflamasyon yönünde bozarak İBH gelişim riskinin artmasına yol açabileceği gibi İBH'ye karşı koruyucu bir faktör de olabilir. Aşırı yoksulluk nedeniyle kişisel temizlik, yeterli beslenme ve tedavi olanaklarından yoksun şekilde yaşayan kişilerde İBH gelişim oranının düşüklüğü, 'Hijyen Hipotezi' olarak bilenen yaklaşımı desteklemektedir (49). Belirli mikroorganizmaların bağırsakta yerleşik bulunmasının İBH'ye karşı koruma sağladığı görülmüştür. Antibiyotik maruziyeti, bu koruyucu organizmaları ortadan kaldırır ve İBH gelişim riskine sebebiyet verebilir.

Hayvan modellerinde antibiyotik maruziyeti ve İBH ilişkisi

Hayvan çalışmaları, antibiyotik tedavisi ile bağırsaktaki inflamatuvar değişiklikler arasında nedensel ilişkilerin kurulmasında yardımcı olmuştur. Günümüzden 70 yıl önce yapılan bir çalışmada yüksek dozda (50 mg) streptomisin uygulanan farelerin bağırsak mik-

roflorasının bozulduğu, *Salmonella enteritidis* enfeksiyonuna daha duyarlı hale geldikleri ve streptomisin dozu arttıkça duyarlılığın arttığı tespit edilmiştir (50).

Antiinflatuvar etkinlik gösteren IL-10 geninin silindiği farelerde ve İBH modeli farelerde bağırsak iltihabının spontane şekilde geliştiği görülmüştür. IL-10 geninin silindiği farelerde, standart koşullarda muhafaza edilmeleri halinde kendiliğinden enterokolit geçirdikleri, SPF (spesifik patojen free) olan bir ortamda tutulduklarında da kolit geliştirdikleri gözlenmiştir (51). Bu modeldeki çalışmalar, belirli antibiyotik sınıflarının farklı bağırsak bölgelerinde koliti iyileştirdiğini göstermiştir. Bu da belli mikrobiyom popülasyonlarının bağırsak inflamasyonunu düzenlemede rol oynadığını düşündürmektedir (52). Her iki modelde yapılan çalışmalar, antibiyotik tedavisinin hastalığı önleme amacıyla veya tedavi stratejilerinde kullanıldığında inflamasyonu iyileştirdiğini göstermiştir (53).

Anneden bebeğe vertikal yolla aktarılan mikrobiyomun bebeklerde İBH gelişimini nasıl etkileyebileceğini modelleyen deneylerde IL-10 eksikliği olan anne fareler kullanılmıştır. Farelerin bir kısmına antibiyotiğe maruz kalmış vahşi tip farelerin fekal mikrobiyomu verilmiş, diğer kısmına ise verilmemiştir (kontrol mikrobiyom grubu) (51). Bozulmuş mikrobiyoma maruz kalan annelerden doğan yavrularda, kontrol mikrobiyom grubundan doğanlara göre çok daha ciddi seyirli kolit geliştiği belirlenmiştir. Bu veriler, yavru farelerde doğrudan antibiyotiğe maruziyet bulunmamasına rağmen anneden geçen antibiyotiğe maruz kalmış mikrobiyomun hastalık riskini arttırmak için yeterli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, mikrobiyotanın kuşaklar arası aktarımının anlaşılmasına da olanak sağlamıştır (51).

İBH tedavisinde fekal mikrobiyota transferi

Fekal Mikrobiyota Transferi (FMT), sağlıklı vericiden alınan gaytanın disbiyozlu alıcının gastrointestinal sistemine aktarılması işlemidir. Bu şekilde alıcının bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi veya yeniden dengelenmesi amaçlanır. FMT'deki temel gaye, hastanın bozulmuş mikrobiyotasını sağlıklı flora ile tamir etmektir. Günümüzde bu işlemin kullanıldığı yaygın endikasyonlar; *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu ve kronik yorgunluk sendromudur (52).

Halen deneysel bir çalışma olan FMT ile, 70 ülseratif kolitli hastanın tamamladığı randomize bir çalışma konuya ilişkin önemli sonuçlar ortaya koymuştur (53). Altı hafta süren bu deneyde haftada bir kez 36 kişiye lavman yoluyla FMT, 34 kişiye aynı yöntemle su verilmiştir. Yedinci haftada remisyon oranlarında anlamlı fark oluşmuş (%24 vs %5), 1 yıldan az hastalık öyküsü olanlarda daha yüksek etki gözlenmiştir (53). Başka bir çalışmada anti-inflatuvar ve immünsupresif tedaviye yanıt vermeyen refrakter ülseratif kolit tanılı 30 hastaya FMT uygulanmış ve tedavi yanıtı 12 hafta sonra yapılan endoskopik inceleme ile değerlendirilmiştir (54). Hastaların %43,3'ünde klinik ve endoskopik remisyon, %23,3'ünde FMT sonrası ishal, bulantı, kusma gibi hafif advers etkiler, %30'unda ise tedaviye yanıtızsızlık gözlenmiştir. Tedavi için yüksek öneri gücü oluşturmamakla birlikte bu sonuç, refrakter ülseratif kolit tanılı hastalarda cerrahi girişim kararı öncesi kurtarma tedavi yöntemi olarak FMT'nin düşünülebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca FMT, immünsupresif tedaviden daha güvenli ve tolere edilebilir görünmektedir (55).

Hafif-orta şiddette ülseratif kolit tanılı 12 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir başka çalışmada; FMT ile tedavi edilen grupta remisyon daha fazla görülmekle birlikte plasebo grubuna anlamlı üstünlük gösterememiştir (54). İBH tedavisinde gelecek vadede bir yöntem gibi görünmekle birlikte FMT ile tedavinin rutin uygulama önerileri arasına girebilmesi için daha fazla deneyime ihtiyaç bulunmaktadır.

Probiyotikler ile tedavi

Probiyotiklerin tedaviye olası katkılarını gösteren pek çok pre-klinik çalışma bulunmakla birlikte gerçek yaşam verisi içeren klinik araştırma sayısı henüz yeterli değildir. Probiyotiklerin rotavirus ishalinde, antibiyotik ilişkili ishalde hatta laktoz intoleransında iyileşmeye katkıda bulunduğu bilinmektedir. Probiyotiklerin ayrıca bağırsakta kanser gelişimini indükleyen enzim ve bakteri ürünlerinin miktarını azaltıcı; İBH'de, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda ve bakteriyel aşırı büyüme ile ilişkili mikrobiyal dengesizlikleri ve inflamasyonu azaltıcı; kabızlık ve irritabl kolonda önemli olan pasaj geçiş hızını düzenleyici; bebeklerde alerji ve atopik hastalıkları önleyici; tekrarlayıcı soğuk algınlığı, grip ve hatta ürogenital enfeksiyonları önleyici etkileri bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır

(56). İntestinal flora dengesizliğinde ve kronik enfeksiyonlarda probiyotiklerin faydalı olup olmayacağını belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış; *Bifidobacterium longum* HB25 ve *Lactobasillus acidophilus* HL9 probiyotikleri ile tedavi edilen enfeksiyöz etkenli bağırsak hastalarında fekal analiz sonucunda yararlı bakteri miktarında artış gözlenmiş, ishal ve mukozal ödemin azaldığı saptanmıştır (56,57). Bu bulgular dan yola çıkılarak antibiyotik maruziyetiyle oluşan intestinal flora bozuklukları ve ilişkili enfeksiyöz/non-enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde probiyotik/sinbiyotiklerden yararlanılabileceği söylenebilir.

Antibiyotik maruziyeti ve çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı, duodenumu etkileyen kronik inflamatuvar, otoimmün aracılı bir hastalıktır. Bu otoimmün enteropatiden buğday, çavdar ve arpada bulunan gluten proteininin sorumlu olduğu bilinmektedir (12,58). Her yaşta ortaya çıkabilen ve kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülen çölyak hastalığının dünya genelinde seroprevalansı %1,4, biyopsi ile doğrulanan çölyak hastalığının prevalansı ise %0,7'dir (58). Çölyak hastalığı; gluten maruziyeti ile tetiklenen kronik ishal ve bağırsak kramplarının yanı sıra –önlem alınmazsa– villöz atrofi ve besin malabsorbsiyonu sonucunda anemi ve osteoporoza yol açabilir, intestinal lenfoma riskini artırabilir (58). Dahası, çölyak hastalığının şizofreni ve tip 1 diyabet gibi ruhsal bozukluklarla birlikteliği de rapor edilmiştir (58). Çölyak hastalığı dünya çapında nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. (59,60). 2019'da yayınlanan bir meta-analiz, çölyak hastalığının görülme sıklığının son birkaç on yılda (1990'lardan beri) her yıl %8,4 (%95 CI %6,0-10,8) arttığını ve kadınların çoğunlukta olduğunu ortaya koymuştur (61). Çölyak hastalığı her yaşta ortaya çıkabilir ve çalışmalar, yetişkinlik döneminde gluten toleransında bir kaybın meydana gelebileceğini göstermiştir (62).

Çölyak hastalığı, DQ2 ve DQ8 gibi HLA varyantlarıyla güçlü bir şekilde bağlantılı olmakla birlikte hastalığın gelişiminde çevresel faktörler önemini korumaktadır (63). Çölyak hastalarının bağırsak mikrobiyotasında disbiyozun varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş, *Escherichia coli* ve *Bacteroides* türlerinin bu hastalarda oransal olarak arttığı ve *Bifidobacterium* oranının azaldığı tespit edilmiştir (64,65).

Galipeau ve arkadaşları 2015 yılında çölyak hastalığına genetik yatkınlığı bulunan (yani insan HLA-DQ8 genini eksprese eden) farelerde antibiyotiğe maruz kalma sonucunda seçilerek çoğalan bazı bakteri türlerinin gluten kaynaklı immünopatojeniteyi artırdığını göstermiştir (66). Bu bulgular; geçtiğimiz on yıllar içinde artan çölyak hastalığı sıklığının, sezaryen doğum ve proton pompası inhibitörüne maruz kalma gibi mikrobiyom bozukluklarına yol açtığı belirlenen diğer risk faktörleri ile ilişkili olduğunu gösteren kohort çalışmaları ile tutarlıdır (67,68).

Hayvan çalışması ve pre-klinik çalışmalarda gösterildiği gibi bağırsak mikrobiyotasında fırsatçı patojenlerin artması, bakteriyel elastazın bağırsak translokasyonunu artırması nedeniyle veya moleküler taklit yoluyla glutene özgü T hücrelerinin immün aktivasyonunu indükleyebilmektedir (69-71).

Caminero ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bir grup steril fare çölyak hastalarından alınan ince bağırsak biyopsi örneklerinden elde edilen fırsatçı patojenler ile (*Pseudomonas aeruginosa* dahil), diğer bir grup steril fare ise sağlıklı kontrol bireylerinden alınan *Lactobacillus* spp. türleri ile kolonize edilmiş ve *P. aeruginosa*'nın fare bağırsağında mukozal translokasyonu artırdığı, gluten peptidlerini modifiye ederek glutene spesifik T hücreleri tarafından tanınmasını yani "immünojenitesini" artırdığı gösterilmiştir (70). Buna karşılık *Lactobacillus* spp. oranı uygun olan sağlıklı farelerde gluten peptidleri parçalanarak immünojenitesinin azaltıldığı gösterilmiştir (70). Bu bulgular birlikte ele alındığında bazı spesifik fırsatçı patojenlerin bağırsak mikrobiyotasındaki baskın varlığının genetik olarak duyarlı bireylerde glutene karşı toleransı azaltabildiği sonucuna ulaşılabılır.

Antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalığı gelişim riskini artırdığını gösteren pek çok çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz bulunmaktadır (72,73). Jiang ve ark. antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalığı riskini artırdığını (Odds oranı=1,2 %95 CI 1,04-1,39), özellikle çocukluk döneminde antibiyotik maruziyetinin anlamlı olduğunu (Odds Oranı=1,15, %95 CI 1,02-1,29) göstermiştir (72). Kamphorst ve ark. yaşamın ilk 2 yılında antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalığı riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (74). Ocak 2003 ile Aralık 2011 arasında Minnesota'nın Olmsted bölgesinde doğan 14.000'den fazla çocuğun dahil edildiği

kohort çalışmasında, yaşamın ilk 2 yılında antibiyotik maruziyetinin, çocukluk çağında başlayan çölyak hastalığı dahil 10 farklı rahatsızlığın gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı incelenmiştir. Daha sonra çölyak hastalığı tanısı alan 45 çocuğun yer aldığı kohortta, doza bağımlı olarak antibiyotik maruziyeti anlamlı ilişki göstermiş, bu ilişki kızlarda erkeklere göre daha güçlü bulunmuştur (74).

Antibiyotik maruziyetinin zamanlaması

Antibiyotik maruziyeti ile çölyak hastalığı riskinin arttığını gösteren çalışmaların çoğunda tanımlanan maruziyet yaşamın ilk 2 yılı içinde idi (75-77). Bağırsak mikrobiyotasının 3 yaşına kadar iyice yerleştiği göz önüne alındığında, bu bulguları nedensel bir ilişkiyi destekleyecek şekilde yorumlamak biyolojik olarak akla yatkındır (78). Annenin (doğum öncesi) antibiyotik maruziyetini değerlendiren iki çalışmada, doğum öncesi antibiyotik maruziyeti ile hiç maruz kalmama arasında çocuklarda çölyak hastalığı riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (79,80). Birlikte ele alındığında bu bulgular, antibiyotiğe hayatın hangi evresinde maruz kalındığının çölyak hastalığı gelişme riski açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte; özellikle çölyak hastalığına yatkınlık oluşturan HLA alellerine (HLADQB1*02 alelleri) sahip T1DM'li çocuklarda çölyak hastalığı ile antibiyotik maruziyeti arasındaki ilişkileri değerlendiren iki büyük kohort çalışmada; ebeveynlerden alınan antibiyotik maruziyetine ilişkin öyküler ile doku transglutaminaz IgA dahil olmak üzere pozitif çölyak serolojilerinin gelişimi ve histolojik olarak kanıtlanmış çölyak hastalığının gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (81,82).

Çölyak hastalığı tedavisinde probiyotik ve postbiyotikler

Gluten maruziyeti çölyak hastalığının başlıca çevresel belirleyicisi olmakla birlikte, glutensiz beslenme ile bağırsak dizbiyozunun bütünüyle düzeltilemediği gösterilmiştir (64,65). Yapılan çeşitli araştırmalarda gluten metabolizması ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki ortaya konulmuş, bakterilerin gluteni parçalayarak immünojenitesini azaltabileceği öne sürülmüştür (83,84). *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* ve *Eubacterium hallii* türlerinin, bağırsak geçir-

genliğinde iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (85). Ek olarak oral yoldan uygulanan *Lactococcus lactis*'in deneysel hayvan modelinde antijen-spesifik toleransı indüklediği, dış plağı bakterilerinin ise gluteni hidrolize edebildiği gösterilmiştir (86,87). Elde edilen bu deneysel verilerden konağın yerli bakterilerinin gluteni hidrolizleyebileceğini göstermektedir. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının yenilenmesinde ve modülasyonunda önemli bir role sahiptir (88). Marasco ve ark. çölyak hastalığında tedavi amacıyla Bifidobacterium ve Lactobacilli içeren probiyotik suşlarının uygulanması sonrasında bağırsak mikrobiyotasının onarıldığını, bağırsak lümeninde gluten peptitlerinin parçalanarak sindirildiğini, böylece gluten alımıyla ilişkili inflamasyonun ve bağırsak geçirgenliğinin azaldığını göstermişlerdir (89).

Postbiyotikler "hayalet probiyotikler" olarak adlandırılır. Konağa sağlık yararı sağlayan cansız mikroorganizmaların ve/veya bileşenlerinin hazırlanması için çalışır (90). Bunlar, probiyotik bakterilerin prebiyotikleri veya canlı bakteriler tarafından üretilen ürünleri tükettiklerinde ya da lizislerinden sonra oluşan biyoaktif bileşiklerdir (91). Postbiyotiklere laktik asit ve biyoaktif peptitler örnek verilebilir. Probiyotiklere kıyasla postbiyotiklerin bazı avantajları vardır. Bunlar daha yüksek stabilite ve güvenlik profilleri, canlı bakteri olmadıkları için mikrobiyal enfeksiyon veya translokasyon riski taşımaması gibi özelliklerdir. Çölyak hastası ve çölyak hastası olmayan deneklerden alınan organoidlerin in vitro modelinde, Freire ve ekibi, *B. fragilis* kaynaklı postbiyotik olarak bütirat, laktat ve polisakkarit A kullanmış ve bunların klaudin-18 molekülünü kapatan sıkı bağlantının ifadesinin artması sayesinde bağırsak geçirgenliğini azaltabileceğini göstermişlerdir (92). Postbiyotikler arasında yer alan gastrointestinal proteazlar, in vitro ve in vivo ortamlarda, gluteni parçalayabilir. Böylelikle ince bağırsağa ulaşan gluten peptit kalıntılarının sayısını azaltır (90). Peptidazlar, laktobasil ya da *B. tequilensis* suşu gibi mikroorganizmalar içeren probiyotik sübatlarından elde edilebilir. *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulate* ve *Myxococcus xanthus*'tan gelen diğer prolin endopeptidazlar, immünojenik gluten amino asit dizilerini parçalayarak çölyak hastalarındaki toksisitesini düşürür (90). Postbiyotikler, çölyak hastaları için umut verici yeni bir terapötik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Antibiyotik

maruziyeti sonucu gerçekleşen mikrobiyota bozukluklarının onarımına yönelik veriler içi yeni çalışmaların planlanması gerekmektedir.

SONUÇ

Yaşamın özellikle ilk 2 yılında ve sonrasında antibiyotiğe maruz kalmak; bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu yol açarak Tip 1 ve 2 Diabetes Mellitus, çölyak hastalığı, İBH gibi inflamasyonla seyreden hastalıkların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu tür hastalıkların yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmasında antibiyotik maruziyeti dışında başka risk faktörlerinin daha belirleyici olabileceği de belirtilmektedir. Genetik yatkınlığın mikrobiyota disbiyozu üzerindeki etkisi ve çevresel etmenler ile etkileşime katkısının daha iyi ortaya konulabilmesi için çalışmalarda HLA genotiplemesinin göz ardı edilmemesi önem arz etmektedir. Farklı miktar ve sürelerde antibiyotik maruziyeti sonucunda ortaya çıkan bağırsak disbiyozunun immüno-metabolik denge üzerindeki etkilerini içeren patogenetik süreçler ile bozulan mikrobiyotanın yeniden denge koruyucu biyoçeşitliliğe kavuşturulması için gerekli etkin tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için uygun hayvan modellerinin geliştirilmesine ve iyi planlanmış kapsamlı klinik çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Teşekkür

Hipotez ve kaynak önerileri ile derleme fikrinin doğmasına katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Recep Öztürk'e ve makale hazırlık süreçlerinde her türlü desteği sunan Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı'na teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and Immune Tolerance in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2995.
2. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes

the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):133-145.e5.

3. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82.
4. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852.
5. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):50.
6. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
7. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012;488(7413):621-6.
8. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
9. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*. 2020;12(5):1474.
10. Candon S, Perez-Arroyo A, Marquet C, et al. Correction: Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147888.
11. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3043.
12. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-50.
13. Xu ZR, Yuan XX, Chen RM, et al. Association between new onset type 1 diabetes and real-world antibiotics and neonicotinoids' exposure-related gut microbiota perturbation. *World J Pediatr*. 2022;18(10):671-9.
14. Fenneman AC, Weidner M, Chen LA, Nieuwdorp M, Blaser MJ. Antibiotics in the pathogenesis of diabetes and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(2):81-100.
15. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138(9):1796S-1800S.
16. World Health Organization Fact Sheets, Diabetes [homepage on the internet], [updated 2023 Apr 5, cited 2023 Aug 20], available from: <https://www.who.int/>

- news-room/fact-sheets/detail/diabetes
17. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet Hastalığının Ekonomik Yüku. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2018;3(1):24-41.
 18. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
 19. Ahmad A, Yang W, Chen G, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226372.
 20. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):480.
 21. Özsaç G, Özpak ÖA. Bağırsak Mikrobiyotası ve Tip 2 Diyabetes Mellitus. *JFNG*. 2023;2(1):65-77.
 22. Cingöz AB. Bağırsak Mikrobiyotası, İnsulin Direnci ve Diyabet İlişkisi. *DYT*. 2022;4(2):31-9.
 23. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3):526-37.
 24. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):639-48.
 25. Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A, Tantiwong P, Musi N. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PLoS One*. 2013;8(5):e63983.
 26. Rorato R, Borges BC, Uchoa ET, Antunes-Rodrigues J, Elias CF, Elias LLK. LPS-Induced Low-Grade Inflammation Increases Hypothalamic JNK Expression and Causes Central Insulin Resistance Irrespective of Body Weight Changes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1431.
 27. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1290-8.
 28. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):16-23.
 29. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, et al. Use of antibiotics in children younger than two years in eight countries: a prospective cohort study. *Bull World Health Organ*. 2017;95(1):49-61.
 30. Yıldız SS, Öztaş D. Antibiyotik Kullanımı ve Obezite Arasındaki Köprü: Mikrobiyota mı? *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2019;76(1):99-108.
 31. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1508-14.
 32. Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *J Infect*. 2020;81(2):190-204.
 33. Schuler AF, Schluter J, Zhang Y, et al. The impact of early-life sub-therapeutic antibiotic treatment (STAT) on excessive weight is robust despite transfer of intestinal microbes. *ISME J*. 2019;13(5):1280-92.
 34. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
 35. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829.
 36. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705-21.
 37. Gough EK, Moodie EE, Prendergast AJ, et al. The impact of antibiotics on growth in children in low and middle income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g2267.
 38. Edmonson MB, Eickhoff JC. Weight Gain and Obesity in Infants and Young Children Exposed to Prolonged Antibiotic Prophylaxis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(2):150-6.
 39. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI, et al. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142352.
 40. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7.
 41. Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2015;113(2):321-30.
 42. Hanssen NMJ, de Vos WM, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in human metabolic diseases: From a murky past to a bright future?. *Cell Metab*. 2021;33(6):1098-110.
 43. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, Editör. Bağırsağın İnflamatuvar Hastalıkları. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, Robbins SL. editors. *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013;p.587.
 44. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflam-

- matory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673-92.
45. King JA, Underwood FE, Panaccione N, et al. Trends in hospitalisation rates for inflammatory bowel disease in western versus newly industrialised countries: a population-based study of countries in the Organisation for Economic Co-operation and Development. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(4):287-95.
 46. Beşer ÖF, Kutlu T, Çokuğraş FÇ, Erkan T. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Çocukların Uzun Süreli İzlemi: 53 Olgunun Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 2015;13(2):81-8.
 47. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
 48. Kılıç Ü, Altındış M. Antibiotic Use and Microbiota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1:39-43.
 49. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794-e803.
 50. Bohnhoff M, Drake BL, Miller CP. Effect of Streptomycin on Susceptibility of Intestinal Tract to Experimental Salmonella Infection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;86(1):132-7.
 51. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun*. 1998;66(11):5224-31.
 52. Demirci H. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Tip Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2019;2(4):127-9.
 53. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-109.e6.
 54. Crothers JW, Chu ND, Nguyen LTT, et al. Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):281.
 55. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6479.
 56. Koca T. Bağırsak mikroflorasının inflamatuvar hastalık patogenezindeki yeri. *aktd*. 2015;24(1):78-91.
 57. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679.
 58. Wagh SK, Lammers KM, Padul MV, Rodriguez-Herrera A, Dodero VI. Celiac Disease and Possible Dietary Interventions: From Enzymes and Probiotics to Postbiotics and Viruses. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11748.
 59. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587-95.
 60. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.
 61. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(4):507-25.
 62. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42(7):530-8.
 63. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal E, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*. 1989;169(1):345-50.
 64. Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. Differences between the fecal microbiota of coeliac infants and healthy controls. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2007;8(1):9-14.
 65. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol*. 2011;11:219.
 66. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol*. 2015;185(11):2969-82.
 67. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012;142(1):39-45.e3.
 68. Lebowitz B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014;46(1):36-40.
 69. Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(2):G161-G170.
 70. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151(4):670-83.
 71. Petersen J, Ciacchi L, Tran MT, et al. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27(1):49-61.
 72. Jiang HY, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Shi YD. Infec-

- tion, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(4):557-66.
73. Kołodziej M, Patro-Gołąb B, Gieruszczak-Białek D, et al. Association between early life (prenatal and postnatal) antibiotic administration and coeliac disease: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2019;104(11):1083-9.
 74. Kamphorst K, Van Daele E, Vlieger AM, Daams JG, Knol J, van Elburg RM. Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e001028.
 75. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, et al. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):66-77.
 76. Canova C, Zabeo V, Pitter G, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol.* 2014;180(1):76-85.
 77. Bittker SS, Bell KR. Potential risk factors for celiac disease in childhood: a case-control epidemiological survey. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:303-19.
 78. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7.
 79. Mårild K, Ludvigsson J, Sanz Y, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:75.
 80. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Maternal Infections, Antibiotics, and Paracetamol in Pregnancy and Offspring Celiac Disease: A Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):730-6.
 81. Simre K, Uibo O, Peet A, et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: the prospective DIABIMMUNE study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(11):1296-301.
 82. Kemppainen KM, Vehik K, Lynch KF, et al. Association Between Early-Life Antibiotic Use and the Risk of Islet or Celiac Disease Autoimmunity. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):1217-25.
 83. Elsouiri K, Arboleda V, Heiser S, Kesselman MM, Demory Beckler M. Microbiome in Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease: A Friend or Foe. *Cureus.* 2021;13(6):e15543.
 84. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):497-506.
 85. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients.* 2018;10(8):988.
 86. Huibregtse IL, Marietta EV, Rashtak S, et al. Induction of antigen-specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic Abo Dq8 transgenic mice. *J Immunol.* 2009;183(4):2390-6.
 87. Helmerhorst EJ, Wei G. Experimental Strategy to Discover Microbes with Gluten-degrading Enzyme Activities. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2014;9112:91120D.
 88. Tremblay A, Xu X, Colee J, Tompkins TA. Efficacy of a Multi-Strain Probiotic Formulation in Pediatric Populations: A Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients.* 2021;13(6):1908.
 89. Di Biase AR, Marasco G, Ravaoli F, et al. Gut microbiota signatures and clinical manifestations in celiac disease children at onset: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(2):446-54.
 90. Saviano A, Petruzzello C, Brigida M, et al. Gut Microbiota Alteration and Its Modulation with Probiotics in Celiac Disease. *Biomedicines.* 2023;11(10):2638.
 91. Raju SA, Sanders DS, Penny HA. Coeliac Disease and Probiotics: Clinicians Need to Provide the Evidence Base for this Unmet Need. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021;30(4):423-6.
 92. Freire R, Ingano L, Serena G, et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):7029.