



**"Death sits in
the bowels;
a bad digestion
is the root of
all evil"**

**Hippocrates
400 BC**

Probiyotikler;

Besinlerle alınan ve belirli miktarlarda alındığında bağırsak florasını dengeleyip konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir

Vücut boşluklarımızda ve yüzeyinde bulunan bakterilerin aktivite ve/veya kompozisyonundaki değişiklikler sağlığımızı olumsuz etkilemektedir.

Bağırsak florasının devamlılığının sağlanmasında **prebiyotik** ve **probiyotiklerin** önemli rolü vardır.

Bağırsak mikroflorasını desteklemenin bir yolu yararlı organizmaları doğrudan verme (**probiyotik**), diğeri ise **prebiyotik** kullanılarak yapılan düzenlemedir.

BAĞIRSAK BAKTERİLERİ

Probiotics



Vs

Bad Bacteria



Probiyotikler

Zararlı bakteriler



Patojen bakteriler

Probiyotik bakteriler

Bağırsak bakterilerinin denge halinde bulunmalarına

'eubiosis'

Bağırsak flora dengesinin bozulmasına da

'dysbiosis'

denilmektedir.

Mikrobiota

Bir organ veya vücudun bir bölümünde bulunan mikroskopik organizmalar...

Mikrobiom

Vücutta bulunan tüm mikroorganizma popülasyonu ve bunların tüm genetik elementleri...

Orijinal probiyotik tanımına bakıldığında “oral alım” şartı bulunmaktadır.

Oysa ki;

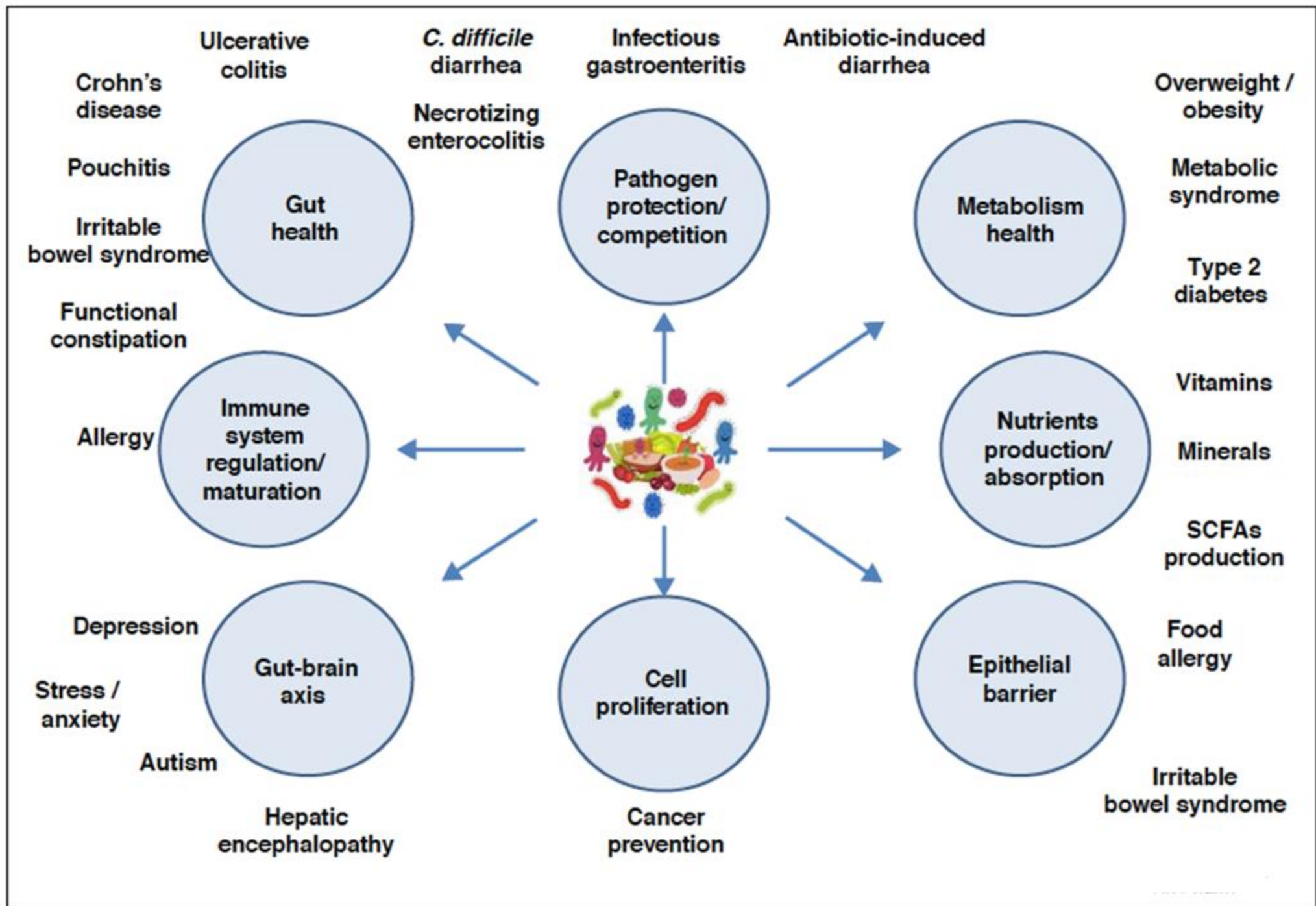
Kefir jel kontamine yanıkların tedavisinde topikal uygulama ile kullanılmaktadır.

Probiyotiklerin kozmetik amaçlı deriye uygulamaları da söz konusudur.

Bu nedenle, en azından uygulama yolu açısından probiyotik tanımının yeniden gözden geçirilmesine gereksinim vardır.

Huseini EF, et al. Burns 2012; 38: 719-723.

Simmering R, Breves R. Nutrition for healthy skin: Strategies for clinical and cosmetic practice 2011: 137-147.





Bir probiyotik suş; her hastalık ya da durumda etkili değildir!

Belirli suşlar belirli durumlarda kullanılmalıdır!!

REVIEW ARTICLE

Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups

Iva Hojsak^{1,2}, Valentina Fabiano³, Tudor Lucian Pop⁴, Olivier Goulet⁵, Gian Vincenzo Zuccotti³, Fugen Cullu Çokuğraş⁶, Massimo Pettoello-Mantovani^{7,8}, Sanja Kolaček (sanja.kolacek@gmail.com)¹

ABSTRACT

Aim: The use of probiotics has been covered by many guidelines, position papers and evidence-based recommendations, but few have referred to specific patient groups or clinical indications. This review summarises recommendations and scientifically credited guidelines on the use of probiotics for children with selected clinical conditions and provides practice points.

Methods: An expert panel was convened by the European Paediatric Association in June 2017 to define the relevant clinical questions for using probiotics in paediatric health care and review and summarise the guidelines, recommendations, position papers and high-quality evidence.

Results: The panel found that specific probiotic strains were effective in preventing antibiotic-associated and nosocomial diarrhoea, treating acute gastroenteritis and treating infantile colic in breastfed infants. However, special caution is indicated for premature infants, immunocompromised and critically ill patients and those with central venous catheters, cardiac valvular disease and short-gut syndrome. This review discusses the safety of using probiotics in selected groups of paediatric patients and the quality of the available products providing practice points based on proved findings.

Conclusion: Efficacy of probiotics is strain specific. Their benefits are currently scientifically proven for their use in selected clinical conditions in children and not recommended for certain patient groups.

Belirli suşlar kullanılmak kaydı ile probiyotikler;

- Gündüz bakımevlerine devam eden çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi için
- Nozokomial ishallerin önlenmesinde
- Antibiyotik ilişkili ishallerin önlenmesinde
- Akut gastroenterit tedavisinde
- Anne sütü alan bebeklerde infantil kolik'in önlenmesinde

önerilmektedir.

Aşağıdaki durumlarda probiyotik kullanımı önerilmemiştir

- Gündüz bakımevlerinde gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi
- Nozokomial solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi
- Atopik hastalığın önlenmesi
- İnfantil kolik'in önlenmesi
- Fonksiyonel karın ağrısı bozukluklarının tedavisi

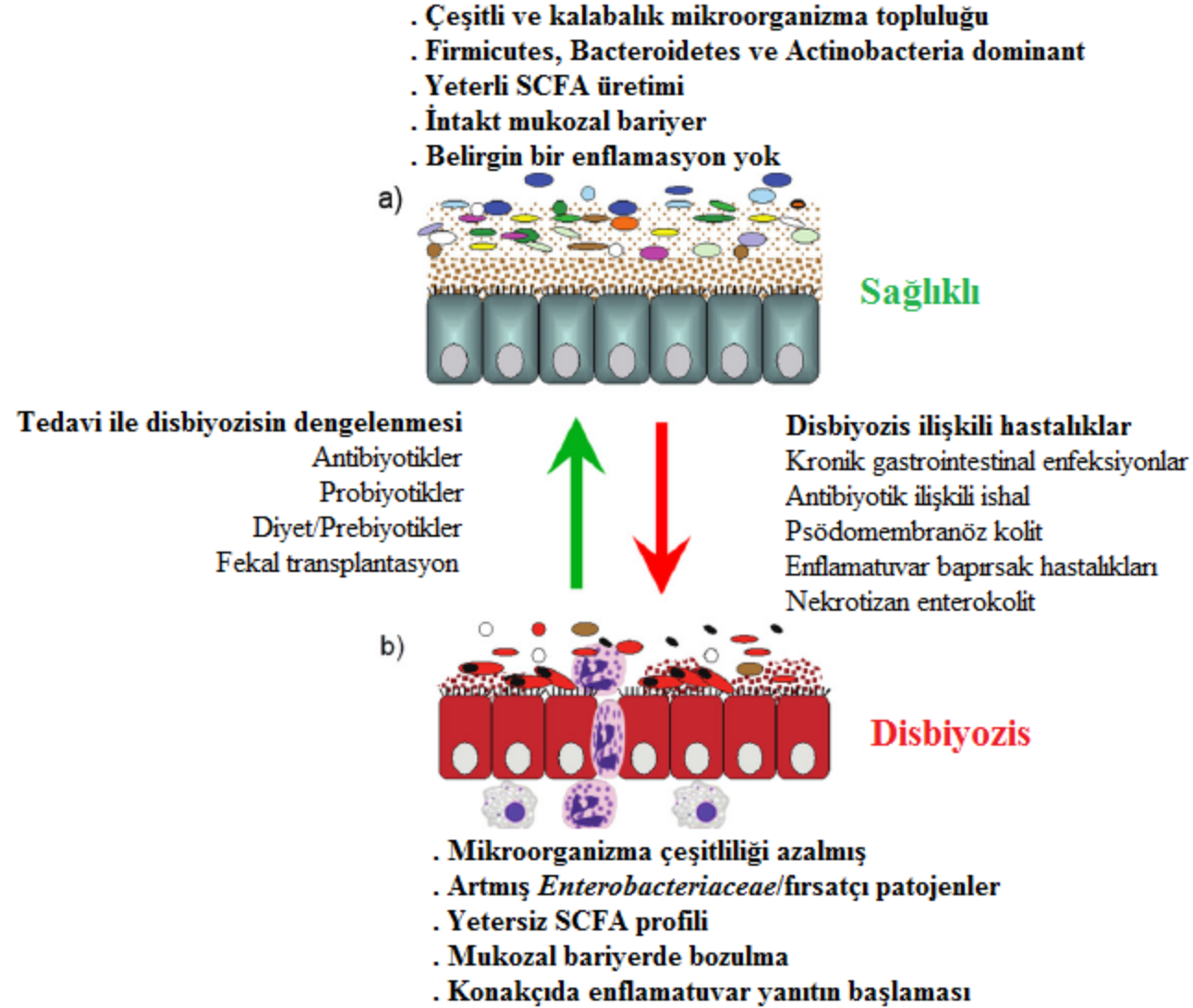
What are the indications for using probiotics in children?

Hania Szajewska

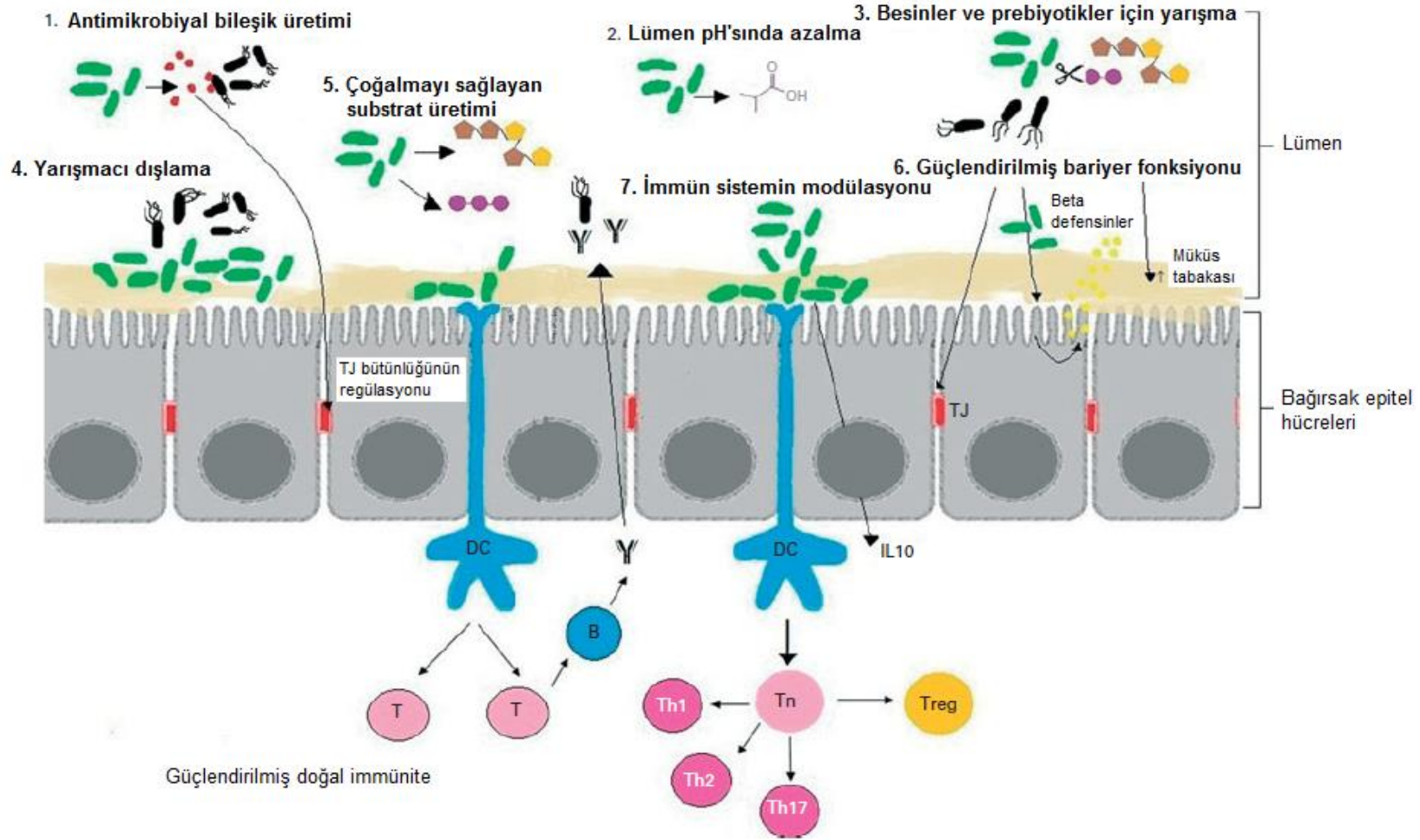
ABSTRACT

The health benefits of probiotics have been the subject of extensive research. Still, some questions are being repeatedly asked: should one use or not use probiotics? If yes, how and when should probiotics be used? The purpose of this review is to summarise current evidence on specific probiotics' efficacy and safety to help healthcare professionals make evidence-based decisions on the indications for using specific probiotic strains or combinations in children. To identify relevant data, searches of MEDLINE and the Cochrane Library databases were performed in July 2015 to locate randomised controlled trials or their meta-analyses published in the last five years. The MEDLINE database also was searched for evidence-based clinical practice guidelines, developed by scientific societies. Considering that probiotics have strain-specific effects, the main focus was on data on individual probiotic strains, not on probiotics in general.

Szajewska H. Arch Dis Child 2016; 101: 398-403.



Sağlıklı bir intestinal sistem – disbiyozis ilişkisi



Probiyotiklerin bağırsak bakterileri etkileme ve sağlığımız üzerinde olumlu etkiler yaratma mekanizmaları

MINIREVIEW

Probiotics in human health and disease: from nutribiotics to pharmabiotics

Eun-Sook Lee¹, Eun-Ji Song^{1,2}, Young-Do Nam^{1,2},
and So-Young Lee^{2,3*}

¹Research Group of Healthcare, Korea Food Research Institute, Wanju 55365, Republic of Korea

²Department of Food Biotechnology, Korea University of Science and Technology, Daejeon 34113, Republic of Korea

³Research Group of Natural Materials and Metabolism, Korea Food Research Institute, Wanju 55365, Republic of Korea

(Received May 31, 2018 / Revised Jun 27, 2018 / Accepted Jun 28, 2018)

Probiotics are the most useful tools for balancing the gut microbiota and thereby influencing human health and disease. Probiotics have a range of effects, from those on nutritional status to medical conditions throughout the body from the gut to non-intestinal body sites such as the brain and skin. Research interest in probiotics with nutritive claims (categorized as nutribiotics) has evolved into interest in therapeutic and pharmacological probiotics with health claims (pharmabiotics). The concept of pharmabiotics emerged only two decades ago, and the new categorization of probiotics to nutribiotics and pharmabiotics was recently suggested, which are under the different regulation depending on that they are food or drug. Information of the gut microbiome has been continuously accumulating, which will make possible the gut microbiome-based healthcare in the future, when nutribiotics show potential for maintaining health while pharmabiotics are effective therapeutic tools for human diseases. This review describes the current understanding in the conceptualization and classification of probiotics. Here, we reviewed probiotics as nutribiotics with nutritional functions and pharmabiotics with pharmaceutic functions in different diseases.

Keywords: gut microbiome, probiotics, nutribiotics, pharmabiotics

Probiyotikler; beslenme durumumuz üzerinde etkili oldukları gibi bağırsaklar ve bağırsak dışı (beyin ve deri gibi) vücudumuzun çeşitli bölgelerini ilgilendiren tıbbi durumlar üzerinde de etkilidir.

Bu nedenle,

Beslenme üzerindeki etkileri belirgin probiyotikler;

Nütribiyotikler

ve

Terapötik ve farmakolojik etkileri belirgin probiyotikler;

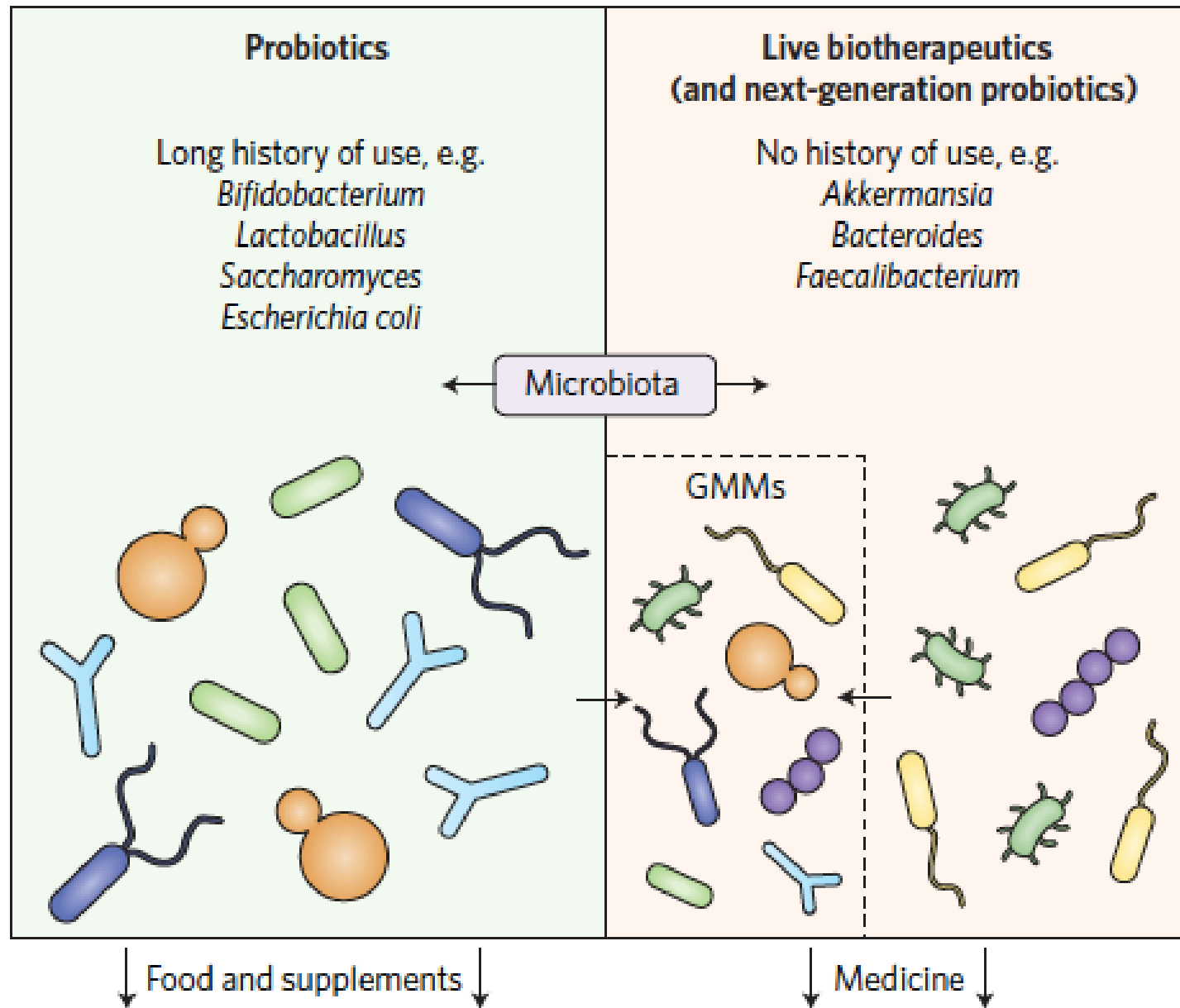
Farmabiyotiklerden

bahsedilebilir

Bu şekilde kategorize edildiğinde “besin mi?”, “ilaç mı?” tartışmaları bir sonuca ulaşabilecektir.

Bağırsak mikrobiyotası konusunda bilgilerimizin her geçen gün artmasıyla;

Gelecekte bağırsak mikrobiyotası bazlı sağlık yaklaşımı önem kazanacaktır; burada nütribiyotikler sağlığımızı devam ettirmemize yardımcı olurken, farmabiyotikler önemli bir tedavi aracı olarak yerini alacaktır.



Probiyotikler ile yeni nesil probiyotikler, canlı biyoterapötik ürünler arasındaki tarihsel ve pazara uzanan yoldaki farklılıklar

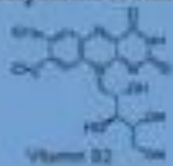
PROBIOTICS

Nutribiotics

Nutritive claim



Biosynthetic of vitamins



Vitamin B2

Short Chain Fatty Acids



Bioactive compounds
Gastrin - Quol

- Benefits in the forms of foods or dietary supplements
- Treatment for nutritional problems
- Maintenance of human health

Pharmabiotics

Health claim



- Physiological & pharmacological benefits in health and diseases
- Prevention & treatment for medicinal conditions

**Gut microbiome-based healthcare
using nutribiotics and pharmabiotics in the future**

Önceki yıllarda probiyotiklerin besin veya besin bileşeni olarak işlevleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmışken;

Günümüzde probiyotikler konusundaki çalışmalar daha çok terapötik işlevleri ve tıbbi amaçlı kullanımları alanlarına yönelmiştir

Some probiotics categorized as nutribiotics

Strain	Mode of action / Target condition	Reference
• <i>B. adolescentis</i> MB 227, <i>B. adolescentis</i> MB 239, and <i>B. pseudocatenulatum</i> MB 116-added diet	Folate production <i>in vivo</i> and an increase in folate status	Pompei <i>et al.</i> (2007b)
• <i>L. acidophilus</i> • <i>L. fermentum</i> KTLF1 • <i>L. fermentum</i> MTCC8711 • <i>L. fermentum</i> PBCC11.5 • <i>L. plantarum</i> CRL 725	Riboflavin production in foods	Jayashree <i>et al.</i> (2010), Guru and Viswanathan (2013), Juarez del Valle <i>et al.</i> (2014), Thakur and Tomar (2015)
• <i>L. acidophilus</i> N1 • <i>L. acidophilus</i> 4356 • <i>B. longum</i> B6 • <i>L. bulgaricus</i> 448 • <i>L. bulgaricus</i> 449 • <i>S. thermophilus</i> MC • <i>S. thermophilus</i> 573	Folate production in foods	Lin and Young (2000)
• <i>L. reuteri</i> Lb2 BM	Selenium production in foods	Cristina <i>et al.</i> (2011)
• <i>B. bifidum</i> LMG 10645 • <i>B. breve</i> LMG 11040 • <i>B. breve</i> LMG 11084 • <i>B. breve</i> LMG 11613 • <i>B. breve</i> LMG 13194 • <i>B. pseudolongum</i> LMG 11595	Conjugated linoleic acid and conjugated linolenic acid production in culture media	Gorissen <i>et al.</i> (2010)
• <i>L. plantarum</i> S48 and P1201	Conjugated linoleic acid production in foods	Kim <i>et al.</i> (2015)
• Bacterial mixture of <i>Lactobacillus mucosae</i> EPI2, <i>Enterococcus faecium</i> EPI1, and <i>Finnegoldia magna</i> EPI3	Conversion of dietary isoflavone daidzein to bioactive nonsteroidal estrogen equol	Decroos <i>et al.</i> (2005)
• <i>B. animalis</i> IM386 + <i>L. plantarum</i> MP2026	Lactose intolerance	Roškar <i>et al.</i> (2017)
• <i>S. thermophilus</i> LMG18311	Lactose intolerance	Rul <i>et al.</i> (2011)

Hill ve arkadaşları listeria ile enfekte farelere *L. salivarius* UCC118'yi oral yolla verdiklerinde bu suşun listeria'ya karşı bakteriyosin ürettiğini ve farelerin hayatta kaldıklarını gözlemlemişlerdir.

Böylece *L. salivarius* UCC118'nin farmabiyotik bir ajan olduğu ortaya konulmuştur.

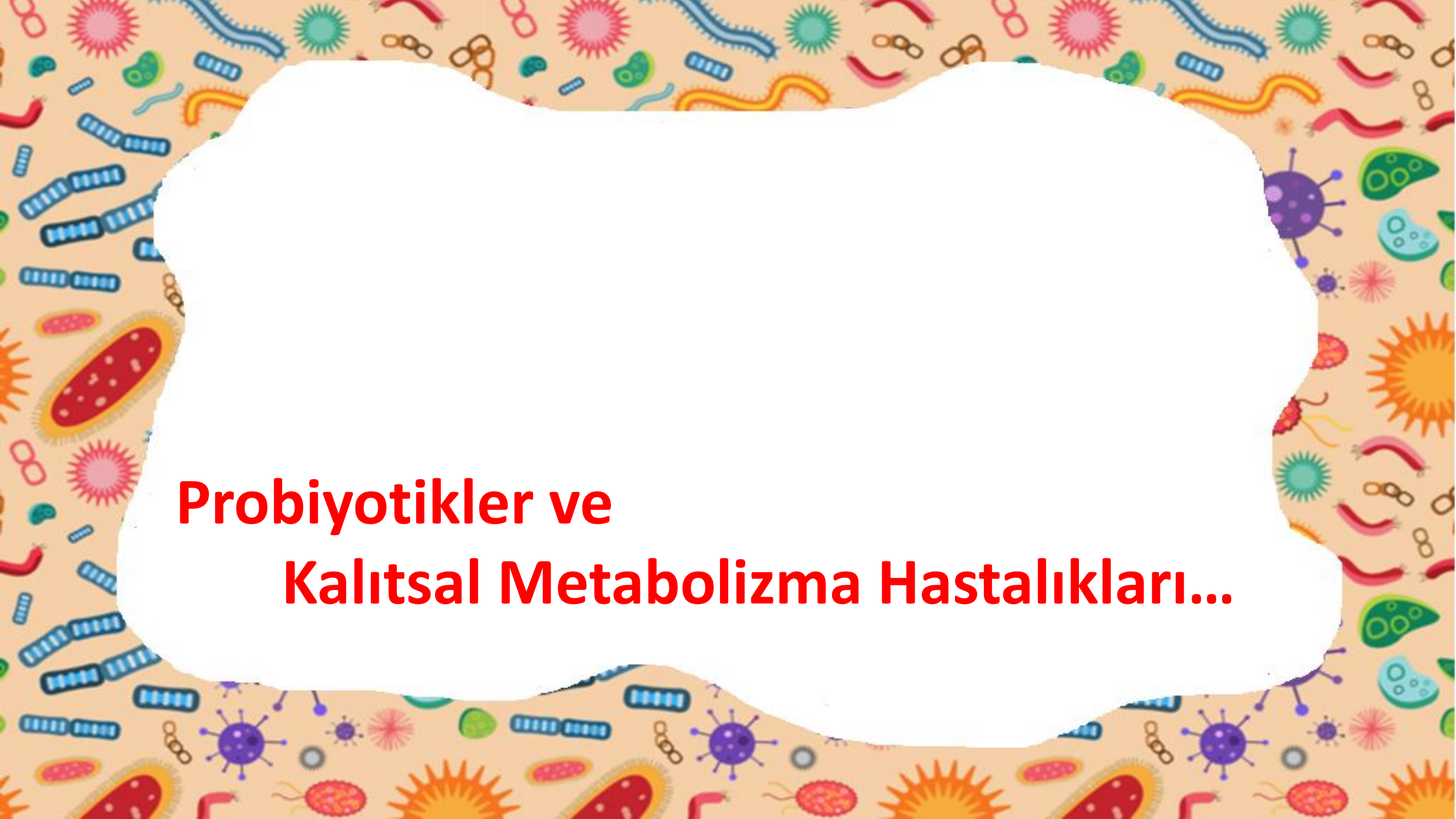
Some probiotics categorized as pharmabiotics

Strain/pharmabiotic material	Health claims	Proven by human studies	Reference
• <i>Akkermansia muciniphila</i> (live/dead and purified membrane protein)	Prevention of obesity and metabolic disorders such as metabolic endotoxemia, adipose tissue inflammation, and insulin resistance but no human clinical trials	No	Everard <i>et al.</i> (2013), Dao <i>et al.</i> (2015), Plovier <i>et al.</i> (2017)
• <i>B. longum</i>	Prevention for antibiotic-associated diarrhea; Erythromycin	Yes	Marteau <i>et al.</i> (2001)
• <i>B. bifidum</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	Prevention for acute diarrhea or rotavirus	Yes	Marteau <i>et al.</i> (2001)
• <i>Butyricicoccus pullicaecorum</i>	Curative treatment of ulcerative colitis in rat and <i>in vitro</i> using mucosal biopsies of UC patients	No	Eeckhaut <i>et al.</i> (2014), Devriese <i>et al.</i> (2017)
• <i>Enterococcus faecium</i> SF68	Prevention for antibiotic-associated diarrhea; Antituberculous and miscellaneous, treatment for gastroenteritis Treatment for hyperammonemia through enhancing tolerance to protein load, lowering ammonia level plus improving neurological symptoms	Yes	Loguercio <i>et al.</i> (1987), Marteau <i>et al.</i> (2001)
• <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	Prevention for antibiotic-associated diarrhea; ampicillin, neomycin, and amoxicillin-clavulanate	Yes	Marteau <i>et al.</i> (2001)
• <i>L. casei</i> Shirota	Curative treatment for rotavirus-associated diarrhea	Yes	Marteau <i>et al.</i> (2001)
• <i>L. helveticus</i> R0052 • <i>B. longum</i> R0175 (PF)	Treatment for anxiety and depression with lowering urinary free cortisol levels in healthy human	Yes	Messaoudi <i>et al.</i> (2011)
• <i>L. rhamnosus</i> GG	Prevention for antibiotic-associated diarrhea; Erythromycin and Miscellaneous Rotavirus-associated diarrhea, gastroenteritis	Yes	Marteau <i>et al.</i> (2001)
• <i>L. plantarum</i> DSM9843 • <i>L. plantarum</i> 299V	Curative treatment of irritable bowel syndrome	Yes	Nobaek <i>et al.</i> (2000), Niedzielin <i>et al.</i> (2001)
• <i>L. reuteri</i>	Curative treatment for acute diarrhea and gastroenteritis	Yes	Marteau <i>et al.</i> (2001), Agustina <i>et al.</i> (2012)
• <i>Saccharomyces boulardii</i>	Prevention for antibiotic-associated diarrhea; β -lactams or tetracyclins and Miscellaneous, Gastroenteritis	Yes	Dash <i>et al.</i> (2017)
• Salivaricin A-produced <i>Streptococcus salivarius</i> in milk	Salivaricin A-mediated protection for <i>S. pyogenes</i> infection in tongue	Yes	Dierksen <i>et al.</i> (2007)

Next-generation probiotikler, canlı biyoterapötikler

FDA tanımı

- Bakteri gibi canlı organizma içermeli
- İnsanlardaki bir durum veya hastalığın önlenmesi ve tedavisinde uygulaması olmalı
- Aşı özelliği taşımamalı

The background of the slide is a dense, repeating pattern of various colorful microorganisms on a light orange background. These include blue and red rod-shaped bacteria, green and purple spherical viruses with spikes, yellow and orange worm-like organisms, and other abstract shapes in various colors. A large, white, cloud-like shape is centered on the slide, containing the title text.

Probiyotikler ve Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları...



Genetics and Molecular Biology, 41, 3, 515-532 (2018)

Copyright © 2018, Sociedade Brasileira de Genética. Printed in Brazil

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0235>

Review Article

The microbiome and inborn errors of metabolism: Why we should look carefully at their interplay?

Abstract

Research into the influence of the microbiome on the human body has been shedding new light on diseases long known to be multifactorial, such as obesity, mood disorders, autism, and inflammatory bowel disease. Although inborn errors of metabolism (IEMs) are monogenic diseases, genotype alone is not enough to explain the wide phenotypic variability observed in patients with these conditions. Genetics and diet exert a strong influence on the microbiome, and diet is used (alone or as an adjuvant) in the treatment of many IEMs. This review will describe how the effects of the microbiome on the host can interfere with IEM phenotypes through interactions with organs such as the liver and brain, two of the structures most commonly affected by IEMs. The relationships between treatment strategies for some IEMs and the microbiome will also be addressed. Studies on the microbiome and its influence in individuals with IEMs are still incipient, but are of the utmost importance to elucidating the phenotypic variety observed in these conditions.

Keywords: Inborn errors of metabolism, microbiome, microbiota, diet, treatment.

Kalıtsal metabolizma hastalıklarında genellikle diyet uygulandığından (nütrient yükleme ve/veya kısıtlama) disbiyozis olasılığı vardır.

Disbiyotik durum; hastalardaki bozulmuş metabolik tabloyu daha da bozar,

Sekonder yolaklar da tablonun bozulmasını indükler,

Özellikle karaciğer ve beyine ilişkin olanlarda olmak üzere fenotipik belirtileri etkiler.

Kalıtsal metabolizma hastalıklarında mikrobiyom araştırmaları;

- Hastalık patofizyolojisini anlamamıza,
- Yeni biyobelirteç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine,
- Hastalarda uzun süreli yaşam kalitesinin geliştirilmesine

olarak verebilir

Referans:	Ney DM, et al. Mol Genet Metab 2017; 121: 96–103.
Kalıtsal metabolizma hastalığı:	Fenilketonüri
Model:	İnsan
Çalışma planı:	Randomize kontrollü, crossover Erken yaşta tedavi almaya başlamış çalışma grubu hastaları her biri 3 hafta süreli Düşük fenilalaninli diyet + amino asit karışımı (aa) Düşük fenilalaninli diyet + Glikomakropeptid (GMP) alıyor
Amaç:	Çalışma grubu hastalarının plazma ve idrarlarında tirozin (tyr) ve triptofan (trp) dan türeyen nörotransmitter ve metabolitlerin ölçümü
Bulgular:	<i>Plazma metabolom:</i> 40 mikrobiyom ilişkili bileşikten 7'si için amino asit karışımı alan grupta GMP alan gruba göre farklılık Plazma safra asidi profilinde önemli farklılık <i>İdrar metabolomu:</i> Amino asit alan grupta tyr ve trp alımı %50 daha yüksek amino asit karışımı alan grupta idrarla farklı yıkıma işaret eden metabolitler (potansiyel olarak zararlı!) Yüksek oranda kinürenin yolağı üzerinden trp metabolitleri (inflamasyon patterni ile ilişkili olabilir) GMP'nin prebiyotik özelliklerini ortaya koyuyor

Referans: Pinheiro de Oliveira F, et al. PloS One 2016; 11: e0157513.

Kalıtsal metabolizma hastalığı: Fenilketonüri

Model: İnsan

Çalışma planı: Gözlemsel, kesitsel
Kayıtlardan plazma Phe ve Tyr düzeyleri, günlük Phe alımları
Anket ile komorbidite, ilaç kullanımı ve günlük Phe alımı sorgulama
V4-16S rNA ile gen dizileme; metagenom tahmini

Amaç: Fenilketonürlü hastaların mikrobiyomlarını karakterize etme

Bulgular: *Clostridiaceae, Erysipelotrichaceae, Lachnospiraceae, Clostridiales* sınıfı
Capracoccus, Dorea, Lachnospira, Odoribacter, Ruminococcus ve
Veillonella ailesinden mikroorganizmalarda azalma

Referans:	MacDonald A, et al. Mol Genet Metab 2011; 104(Suppl): S55-S59.
Kalıtsal metabolizma hastalığı:	Fenilketonüri
Model:	İnsan
Çalışma planı:	Open-label, single-arm, pilot intervention çalışma grubu yaşı; 4 hafta – 6 ay Fenilalanin içermeyen regüler mama yerine; fenilalanin içermeyen mama + prebiyotik içeren mama verilmesi. Kan fenilalanin düzeyleri ölçümü Dışkılama sıklığı, gaita kıvamı, miktarı ve görünümü kaydı Gaita pH ölçümü ve bakteri dağılımı (FISH tekniği ile)
Amaç :	Fenilalanin içermeyen mamaya prebiyotik (GOS/FOS) eklenmesinin etkileri
Bulgular:	Bifidobacteria, lactobacilli, enterokok dağılımı anne sütü alan bebeklerinkine benzer, prebiyotiksiz ve fenilalanin içermeyen mama ile beslenen bebeklerinkinden yüksek

Sağlık alanında kullanılmak üzere genetik mühendislik ürünü probiyotikler (biyoterapötikler) geliştirilmektedir [örneğin; fenilalanin ammonia liyaz (*Lactobacillus reuteri*) ve fenilalanin hidroksilaz enzimlerini (*Lactobacillus plantarum* CM_PUJ411) üreten mikroorganizmalar].

Durrer KE, et al. PLoS One 2017; 12: e0176286.
Ramirez AM, et al. Eur J Pharm Sci 2017; 109: 48-55.

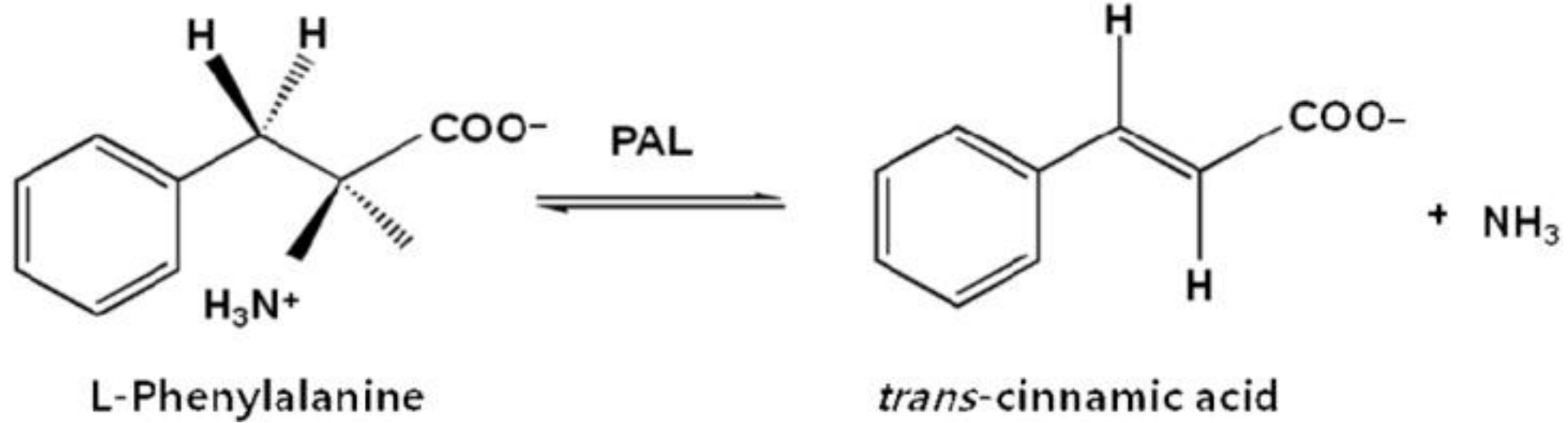
RESEARCH ARTICLE

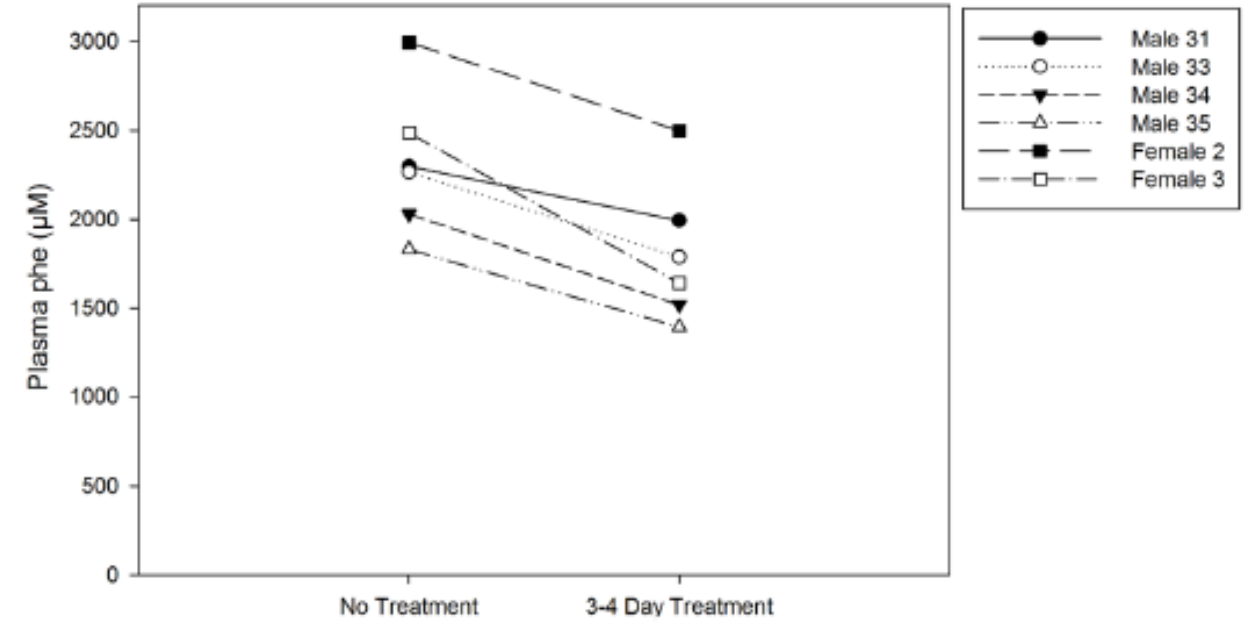
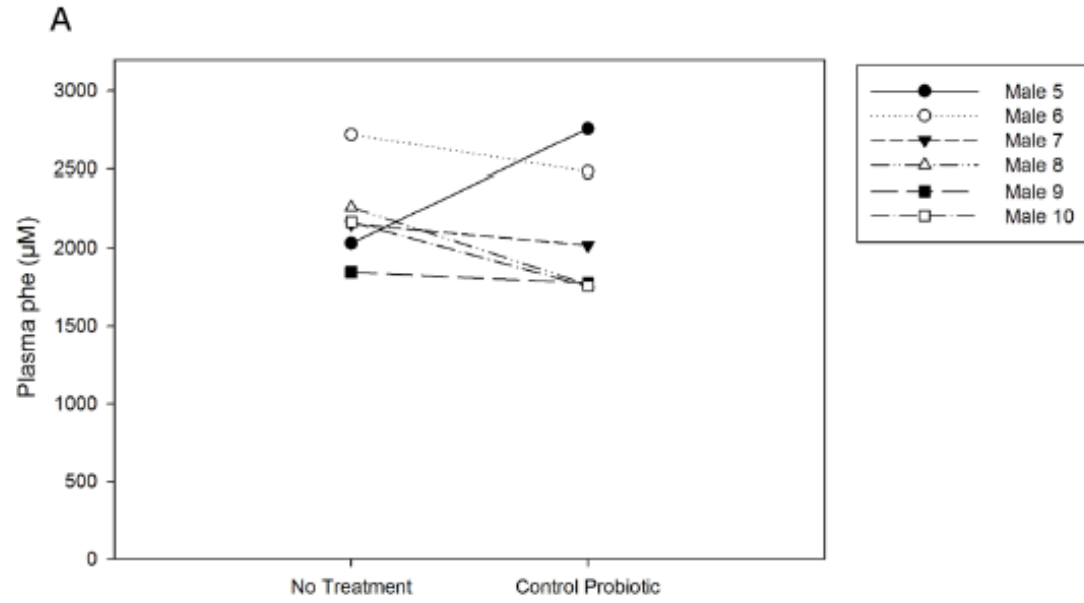
Genetically engineered probiotic for the treatment of phenylketonuria (PKU); assessment of a novel treatment *in vitro* and in the *PAH^{enu2}* mouse model of PKU

Katherine E. Durrer^{1a}, Michael S. Allen^{2*}, Ione Hunt von Herbing¹

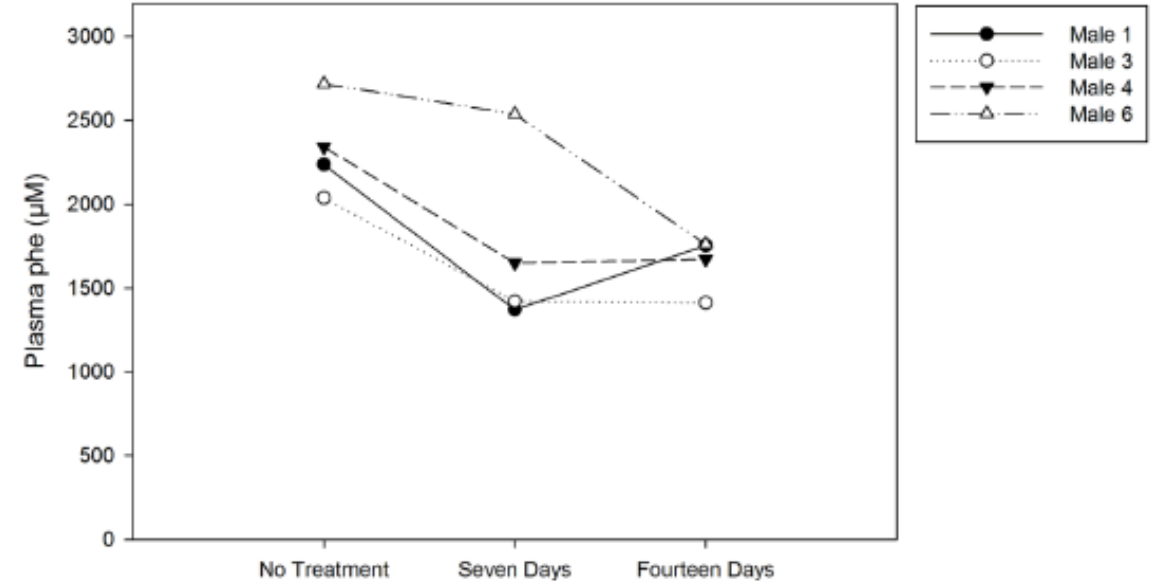
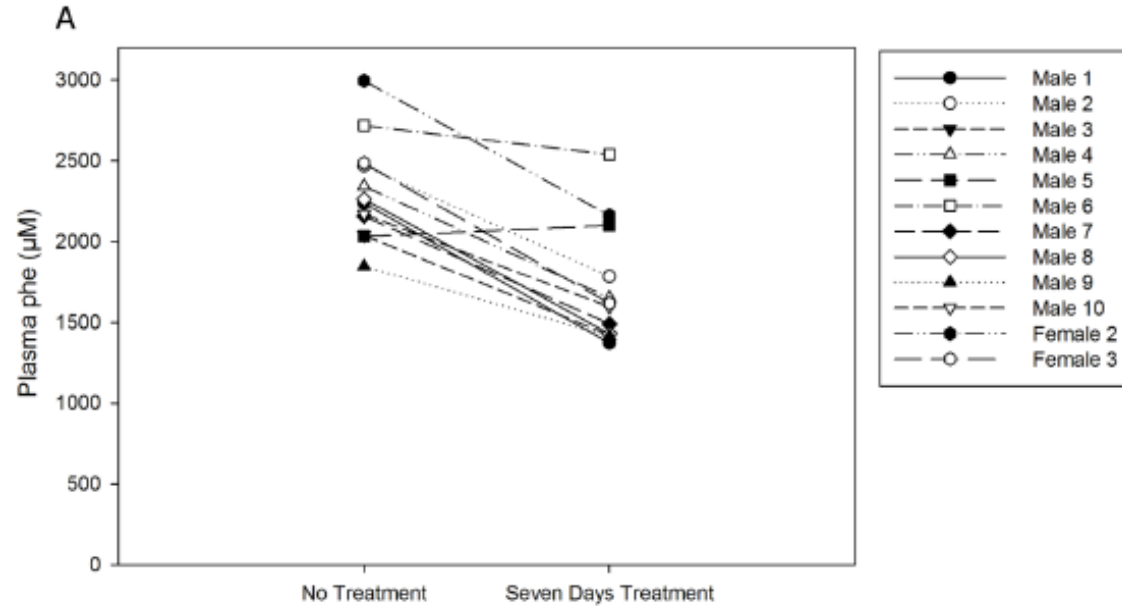
Abstract

Phenylketonuria (PKU) is a genetic disease characterized by the inability to convert dietary phenylalanine to tyrosine by phenylalanine hydroxylase. Given the importance of gut microbes in digestion, a genetically engineered microbe could potentially degrade some ingested phenylalanine from the diet prior to absorption. To test this, a phenylalanine lyase gene from *Anabaena variabilis* (AvPAL) was codon-optimized and cloned into a shuttle vector for expression in *Lactobacillus reuteri* 100-23C (pHENOMMenal). Functional expression of AvPAL was determined *in vitro*, and subsequently tested *in vivo* in homozygous *PAH^{enu2}* (PKU model) mice. Initial trials of two *PAH^{enu2}* homozygous (PKU) mice defined conditions for freeze-drying and delivery of bacteria. Animals showed reduced blood phe within three to four days of treatment with pHENOMMenal probiotic, and blood phe concentrations remained significantly reduced ($P < 0.0005$) compared to untreated controls during the course of experiments. Although pHENOMMenal probiotic could be cultured from fecal samples at four months post treatment, it could no longer be cultivated from feces at eight months post treatment, indicating eventual loss of the microbe from the gut. Preliminary screens during experimentation found no immune response to AvPAL. Collectively these studies provide data for the use of a genetically engineered probiotic as a potential treatment for PKU.





Kullanılan probiyotiğin kısa dönem etkisi



Probiyotğin yedi ve on gün süreli etkileri



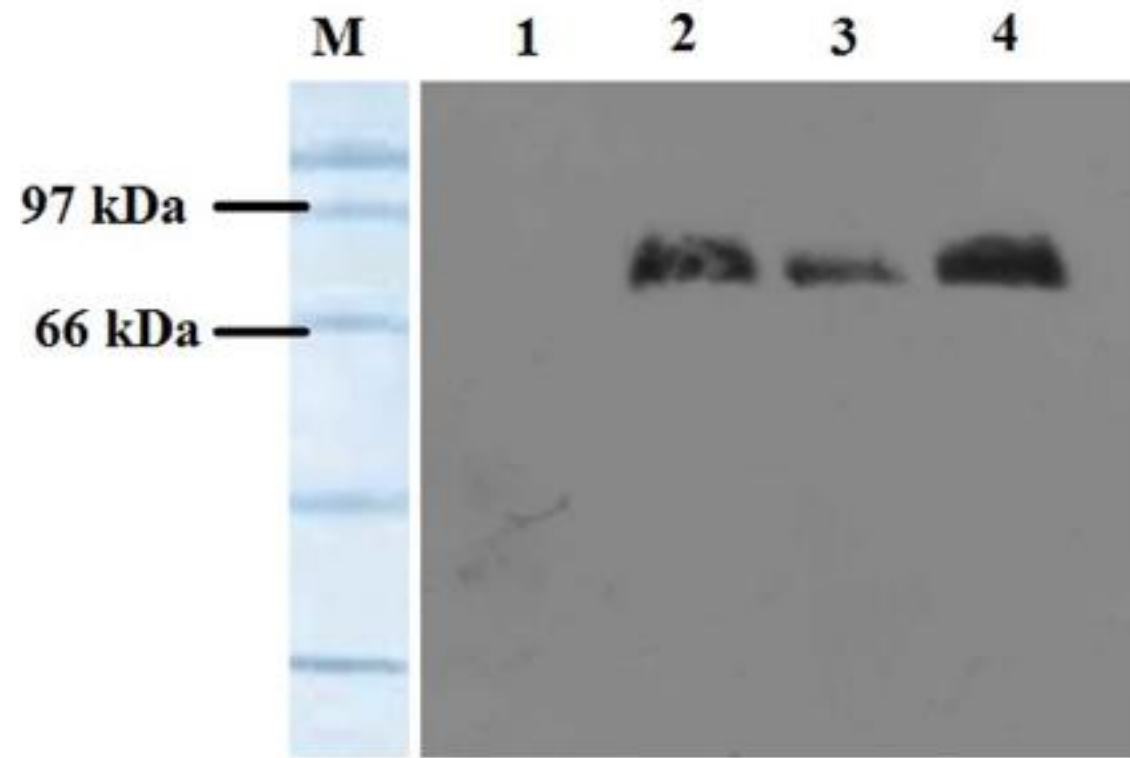
Production of human recombinant phenylalanine hydroxylase in *Lactobacillus plantarum* for gastrointestinal delivery

Aura María Ramírez^a, Alexander Rodriguez-López^{a,b}, Andrea Ardila^c, Laura Beltran^a, Camilo Andres Patarroyo^a, Adelina Del Pilar Melendez^d, Oscar Fernando Sánchez^{e,*}, Carlos Javier Alméciga-Díaz^{a,**}

A B S T R A C T

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disorder caused by a defective phenylalanine hydroxylase (PAH), which catalyzes the hydroxylation of L-phenylalanine (L-Phe) to L-tyrosine (L-Tyr) in presence of the cofactor tetrahydrobiopterin (BH4). Defective PAH causes accumulation of phenylalanine, which has neurotoxic effects and leads to dermatological, behavioral, and neurocognitive problems. Treatments for this disease consist in life-long diets that are hard for patients to keep, or supplementation with BH4. In this study, we propose a system where a probiotic lactic acid bacteria (LAB) can be used as vehicle to express *in situ* an engineered human PAH. Engineered PAHs contain a secretion peptide, a gastrointestinal signal (GI), the human PAH, and a flexible glycine linker followed by the fluorescence protein mEGFP. Engineered constructs were successfully transformed, expressed, and secreted in *Lactobacillus plantarum* CM_PUJ411. PAH construct containing either the signal peptide GI1 or GI2 were transported through a Caco-2 cell monolayer. Nevertheless, the one containing GI1 allowed the highest transport through the cell monolayer. Co-culture of *L. plantarum* and Caco-2 cells showed that engineered PAH is produced *in-situ* and transported through the cell monolayer. Finally, the activity test showed that the engineered PAH secreted by *L. plantarum* CM_PUJ411 is active, leading to a reduction in L-Phe and an increase in L-Tyr levels, respectively. These results show the potential of this system as a new therapeutic alternative for the treatment of PKU patients.





Western blot tekniği ile Pah proteininin genetik mühendislik aracılığı ile sentezlendiğinin gsterilmesi



Expert Opinion on Orphan Drugs

ISSN: (Print) 2167-8707 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieod20>

The potential role of gut microbiota and its modulators in the management of propionic and methylmalonic acidemia

Alberto Burlina, Sebastian Tims, Francjan van Spronsen, Wolfgang Sperl, Alessandro P. Burlina, Mirjam Kuhn, Jan Knol, Maryam Rakhshandehroo, Turgay Coşkun, Rani H Singh & Anita MacDonald

Bağırsak bakterileri propiyonat üretiminde önemli rol oynadığından tedavide potansiyel hedef olarak görünmektedir.

Antibiyotik kullanımı; olası antibiyotik direnç gelişimi, bağırsak mikrobiyota dengesinin bozulması ve toksisite riskleri taşımaktadır.

En yaygın şekilde kullanılan Metranidazol periferik nöropatiye neden olabilmektedir.

Propiyonat yükünü azaltabilecek yeni yaklaşımlara gereksinim vardır.

Prebiyotik kullanılarak bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi propiyonik ve metilmalonik asidemide propiyonat oluşumunu azaltabilir.

Scientists Are Retooling Bacteria to Cure Disease

By manipulating DNA, researchers are trying to create microbes that, once ingested, work to treat a rare genetic condition — a milestone in synthetic biology.



A newborn is tested for PKU, a rare inherited blood disorder, at a hospital in California.

Spencer Grant/Science Source

The New York Times



Probiyotikler ve sepsis...





Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis

Bastiaan W. Haak^{1*}, Hallie C. Prescott^{2,3} and W. Joost Wiersinga^{1,4}

Alongside advances in understanding the pathophysiology of sepsis, there have been tremendous strides in understanding the pervasive role of the gut microbiota in systemic host resistance. In pre-clinical models, a diverse and balanced gut microbiota enhances host immunity to both enteric and systemic pathogens. Disturbance of this balance increases susceptibility to sepsis and sepsis-related organ dysfunction, while restoration of the gut microbiome is protective. Patients with sepsis have a profoundly distorted composition of the intestinal microbiota, but the impact and therapeutic potential of the microbiome is not well-established in human sepsis. Modulation of the microbiota consists of either resupplying the pool of beneficial microbes by administration of probiotics, improving the intestinal microenvironment to enhance the growth of beneficial species by dietary interventions and prebiotics, or by totally recolonizing the gut with a fecal microbiota transplantation (FMT). We propose that there are three potential opportunities to utilize these treatment modalities over the course of sepsis: to decrease sepsis incidence, to improve sepsis outcome, and to decrease late mortality after sepsis. Exploring these three avenues will provide insight into how disturbances of the microbiota can predispose to, or even perpetuate the dysregulated immune response associated with this syndrome, which in turn could be associated with improved sepsis management.

Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ.
Front Immunol. 2018 Sep 10;9:2042. doi: 10.3389/fimmu.2018.02042.

Keywords: microbiota, sepsis, pathogenesis, therapeutics, probiotics and synbiotics, fecal microbiota transplantation



Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit

Bastiaan W. Haak^a, Marcel Levi^{b,c}, and W. Joost Wiersinga^{a,b}

Purpose of review

The composition and diversity of the microbiota of the human gut, skin, and several other sites is severely deranged in critically ill patients on the ICU, and it is likely that these disruptions can negatively affect outcome. We here review new and ongoing studies that investigate the use of microbiota-targeted therapeutics in the ICU, and provide recommendations for future research.

Recent findings

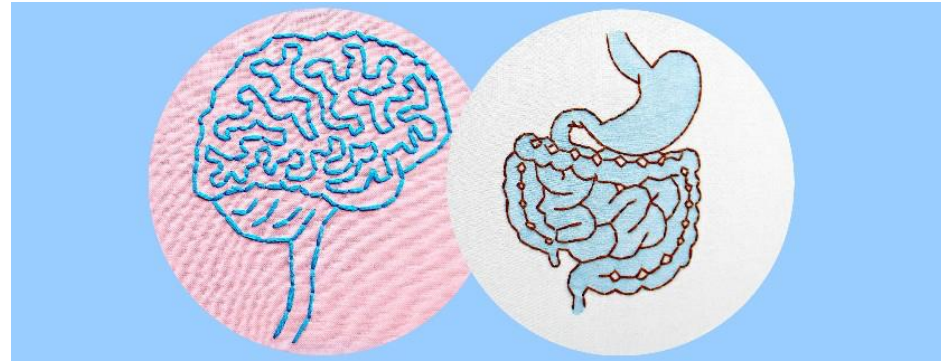
Practically every intervention in the ICU as well as the physiological effects of critical illness itself can have a profound impact on the gut microbiota. Therapeutic modulation of the microbiota, aimed at restoring the balance between 'pathogenic' and 'health-promoting' microbes is therefore of significant interest. Probiotics have shown to be effective in the treatment of ventilator-associated pneumonia, and the first fecal microbiota transplantations have recently been safely and successfully performed in the ICU. However, all-encompassing data in this vulnerable patient group remain sparse, and only a handful of novel studies that study microbiota-targeted therapies in the ICU are currently ongoing.

Summary

Enormous strides have been made in characterizing the gut microbiome of critically ill patients in the ICU, and an increasing amount of preclinical data reveals the huge potential of microbiota-targeted therapies. Further understanding of the causes and consequences of dysbiosis on ICU-related outcomes are warranted to push the field forward.

Keywords

critically ill, fecal microbiota transplantation, ICU, microbiota, probiotics



Mikrobiyota – SSS etkileşimi...



"Ed's in a VERY contrary mood today. I'm buying probiotics and he's over there buying antibiotics."

Mind the gut: probiotics in paediatric neurogastroenterology

S. Salvatore^{1*}, L. Pensabene², O. Borrelli³, M. Saps⁴, N. Thapar³, D. Concolino², A. Staiano⁵ and Y. Vandenplas⁶

Abstract

The gut-brain axis has recently emerged as a key modulator of human health and the intestinal microbiome has a well-recognised pivotal role in this strong connection. The aim of this narrative review is to update and summarise the effect and clinical applicability of probiotics in paediatric neurogastroenterology. The Cochrane Database and PubMed were searched using keywords relating to different subtypes of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) and their symptoms, those relating to the CNS and related neurological or behavioural dysfunction as well as 'probiotic' OR 'probiotics'. Included papers were limited to those including children (aged 0-18 years) and using English language. Although significant effects of specific strains have been reported in infants with FGIDs, heterogeneity amongst the studies (different products and concentrations used and FGID subtypes), has limited the ability to draw an overall conclusion on the clinical value of probiotics. According to different meta-analyses of randomised controlled trials, the use of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) was associated with a significant decrease in average crying time in infantile colic. There is moderate evidence for this strain and LGG and limited evidence (based on one study each) for the beneficial effect of VSL#3 and a three-strain bifidobacteria mix in abdominal pain FGIDs, particularly in the irritable bowel disease subgroup of children, but not in functional dyspepsia. There is currently no clear evidence of positive effects of oral probiotics in autistic spectrum disorder. Efficacy and safety of other strains or beneficial effects in other conditions still need to be proven, as probiotic properties are strain-specific, and data cannot be extrapolated to other brain-gut or mood diseases or to other probiotics of the same or different species. To transform the use of probiotics from a tempting suggestion to a promising treatment modality in neurogastroenterological disorders more accurate differentiation of the efficacy-proven strains, clarification of dose, duration, and outcome and a careful selection of the target patients are still necessary.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, autism, behaviour, mood, brain

Abstract

The gut-brain axis has recently emerged as a key modulator of human health and the intestinal microbiome has a well-recognised pivotal role in this strong connection. The aim of this narrative review is to update and summarise the effect and clinical applicability of probiotics in paediatric neurogastroenterology. The Cochrane Database and PubMed were searched using keywords relating to different subtypes of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) and their symptoms, those relating to the CNS and related neurological or behavioural dysfunction as well as 'probiotic' OR 'probiotics'. Included papers were limited to those including children (aged 0-18 years) and using English language. Although significant effects of specific strains have been reported in infants with FGIDs, heterogeneity amongst the studies (different products and concentrations used and FGID subtypes), has limited the ability to draw an overall conclusion on the clinical value of probiotics. According to different meta-analyses of randomised controlled trials, the use of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) was associated with a significant decrease in average crying time in infantile colic. There is moderate evidence for this strain and LGG and limited evidence (based on one study each) for the beneficial effect of VSL#3 and a three-strain bifidobacteria mix in abdominal pain FGIDs, particularly in the irritable bowel disease subgroup of children, but not in functional dyspepsia. There is currently no clear evidence of positive effects of oral probiotics in autistic spectrum disorder. Efficacy and safety of other strains or beneficial effects in other conditions still need to be proven, as probiotic properties are strain-specific, and data cannot be extrapolated to other brain-gut or mood diseases or to other probiotics of the same or different species. To transform the use of probiotics from a tempting suggestion to a promising treatment modality in neurogastroenterological disorders more accurate differentiation of the efficacy-proven strains, clarification of dose, duration, and outcome and a careful selection of the target patients are still necessary.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, autism, behaviour, mood, brain

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.jfma-online.com

Review Article

Moody microbiome: Challenges and chances

Po-Hsiu Kuo*, Yu-Chu Ella Chung

Growing evidence link gut microbiome to the development and maturation of the central nervous system, which are regulated by microbiota potentially through stress response, neurotransmitter, neuroimmune, and endocrine pathways. The dysfunction of such microbiota-gut-brain axis is implicated in neuropsychiatric disorders, depression, and other stress-related conditions. Using affective disorders as our primary outcomes, we inspect the current evidence of microbiota studies mainly in human clinical samples. Additionally, to restore microbiome equilibrium in bacteria diversity and abundance might represent a novel strategy to prevent or treat mood symptoms. We reviewed findings from clinical trials regarding efficacy of probiotics supplement with or without antidepressant treatment, and adjuvant antimicrobials treatment. In microbiota studies, the considerations of host-microbiota interaction and bacteria–bacteria interaction are discussed. In conclusions, the roles of microbiota in depression and mania state are not fully elucidated. One of the challenges is to find reliable targets for functional analyses and experiments. Notwithstanding some inconsistencies and methodological limitations across studies, results from recent clinical trials support for the beneficial effects of probiotics on alleviating depressive symptoms and increasing well-beings. Moreover, modifying the composition of gut microbiota via antibiotics can be a viable adjuvant treatment option for individuals with depressive symptoms.

Copyright © 2018, Formosan Medical Association. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gastrointestinal kanaldaki mikroorganizmalar ile SSS arasında bir iletişim vardır.

Bağırsak sağlığının kötü olması ile sinirlilik, hafıza kaybı, unutkanlık ve konfüzyon gibi nörolojik ve kognitif bozukluklar arasında ilişki kurulmuştur.

Bir çalışmada 14 gün *B. infantis* kullanımı sonrası proinflatuvar sitokinlerin azaldığı, serotonin prekürsörü olan triptofanın arttığı gösterilmiştir.

Bu bulgular **antidepresan etkiyi** işaret etmektedir. Major depresyonda probiyotiklerin tedavi desteği olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.



Yerel aplikasyon...



Local delivery of macromolecules to treat diseases associated with the colon

A. Bak, M. Ashford, D.J. Brayden



Current treatments for intestinal diseases including inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, and colonic bacterial infections are typically small molecule oral dosage forms designed for systemic delivery. The intestinal permeability hurdle to achieve systemic delivery from oral formulations of macromolecules is challenging, but this drawback can be advantageous if an intestinal region is associated with the disease. There are some promising formulation approaches to release peptides, proteins, antibodies, antisense oligonucleotides, RNA, and probiotics in the colon to enable local delivery and efficacy. We briefly review colonic physiology in relation to the main colon-associated diseases (inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, infection, and colorectal cancer), along with the impact of colon physiology on dosage form design of macromolecules. We then assess formulation strategies designed to achieve colonic delivery of small molecules and concluded that they can also be applied some extent to macromolecules. We describe examples of formulation strategies in preclinical research aimed at colonic delivery of macromolecules to achieve high local concentration in the lumen, epithelial-, or sub-epithelial tissue, depending on the target, but with the benefit of reduced systemic exposure and toxicity. Finally, the industrial challenges in developing macromolecule formulations for colon-associated diseases are presented, along with a framework for selecting appropriate delivery technologies.

Key words: colonic drug delivery, oral macromolecule delivery, large intestine, inflammatory bowel disease, colorectal cancer, , enteric infections.

Probiyotikler özel mühendislik yöntemleri ile aşığı hedefe ulaştıran araçlar olarak kullanılabilir.

Ağız yolu ile aşı taşıyıcısı olarak verilen probiyotikler doğal enfeksiyonla ortaya çıkan immüniteye benzer bir immünite yaratır, uzun süreli mukozal ve sistemik yanıtlar doğurur.

Mukozal (ağız, anal ve burun) yolla aşı uygulaması; geleneksel yöntemlere göre teknolojik ve ticari avantajlara sahiptir: ağrı azalmış, IM uygulama sonucu cross kontaminasyon azalmış, eğitimli tıbbi personele gereksinim yoktur.

Aralarında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritable bowel sendromu, kolonik bakteriyal enfeksiyonların da bulunduğu hastalıklarda sistemik olarak kullanılan ilaçlar, bağırsaklarda geçirgenlik sorunu ile karşılaşmaktadır.

Probiyotikler küçük molekülleri kolona ulaştırmada taşıyıcı olarak kullanılabilir. Böylece amaca göre lümende, subepitelyal veya epitelyal dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşılırken sistemik etki ve toksisitenin de azaltılmış olacağı varsayılmaktadır.



Probiyotikler ve deri...





Oral supplements in atopic dermatitis

Justine Fenner, BS, Nanette B. Silverberg, MD*



Abstract Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disorder. The disease is typified by chronic pruritus, a series of signs and symptoms associated with immune dysfunction (eg, increased immunoglobulin E mediated allergies), and abnormal skin barrier dysfunction (eg, increased response to irritants). Due to the chronic itch and reactivity, patients and parents of affected children will seek therapy. Therapies range from emollients to topical medicaments, including topical corticosteroids, and immunosuppressive agents. Due to concerns about the side effects of the available agents, patients and their loved ones will often seek “natural” agents as therapy. Oral agents that have been tried in (AD) include probiotics, vitamins, oils, and such traditional therapeutics as Chinese herbals and Ayurvedic agents. At this time probiotics may be promising, but there are inadequate data to determine their efficacy. In addition, there are significant concerns for the risks associated with Chinese herbals, which may be associated with liver failure and death, and Ayurvedic agents, which may be tainted with heavy metals. The safest and most effective natural agents are topically applied emollients.

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.



REVIEW ARTICLE

The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis

Melody Maarouf¹  | Jody F Platto¹ | Vivian Y Shi² 

ABSTRACT

Nutrition plays a critical role in the manifestation and management of inflammatory pilosebaceous disorders. There is rich potential for insight into the impact of dietary effects on the pathophysiology of inflammatory pilosebaceous disorders including acne vulgaris, hidradenitis suppurativa, rosacea, and the closely related seborrhoeic dermatitis. Acne vulgaris and hidradenitis suppurativa are thought to have similar diet-modulating pathogenic pathways. Western diet influences Acne vulgaris and hidradenitis suppurativa by increasing insulin and modulating FOXO1/mTOR, resulting in over-expression of cytokeratins, hyperproliferation of keratinocytes, and hypercornification of the follicular wall. Key receptors in rosacea are alternatively activated by UV radiation, hot beverages, spicy foods, vanilla, cinnamon, caffeine, alcohol, cold temperatures, and niacin- and formalin-containing foods, to increase oedema and flushing, resulting in erythema, telangiectasia, and warmth, characteristic features of the condition. Seborrhoeic dermatitis, while not a follicular disorder, is closely related, and can be modulated by dietary influences, such as biotin and probiotics. This overview summarizes the role that nutrition plays on these disorders, and identifies dietary modifications as potential adjunctive therapies.

Key words: acne, hidradenitis suppurativa, inflammation, nutrition, pilosebaceous disorder, rosacea, seborrhoeic dermatitis.

Bağırsak-beyin aksından başka yeni akslar da tanımlanmıştır (bağırsak-kemik, bağırsak-deri ve bağırsak-karaciğer aksları gibi).

Bağırsak-kemik aksının tanımlanması osteoporozun önlenmesinde yeni bir yaklaşım ortaya çıkarmıştır.

Akne vulgaris, hidradenitis süpürativa, rosacea gibi enflamatuvar pilosebaceöz deri hastalıkları ve seboreik dermatit ile mikrobiyota arasında ilişki kurulmuştur (bağırsak-deri aksı).

Maarouf M, et al. Australas J Dermatol 2018 Sep 3. doi: 10.1111/ajd.12909. [Epub ahead of print] Review.

Fenner J, Silverberg NB. Clin Dermatol 2018; 36: 653-658.

Probiyotik ve prebiyotik kullanılması yanısıra mikrobiyota manipölasyonunda yeni yaklaşımlar da geliştirilmiştir:
diyet, fekal mikrobiyata transplantasyonu ve faj tedavisi.

Fajlar patojen bakterileri baskılamakta kullanılır ve bağırsaklarda öbiyozis sağlar.



Fajlar...



Review

Microbiota and Phage Therapy: Future Challenges in Medicine

Armelle Paule ¹, Domenico Frezza ² and Marvin Edeas ^{3,*}

Abstract: An imbalance of bacterial quantity and quality of gut microbiota has been linked to several pathologies. New strategies of microbiota manipulation have been developed such as fecal microbiota transplantation (FMT); the use of pre/probiotics; an appropriate diet; and phage therapy. The presence of bacteriophages has been largely underestimated and their presence is a relevant component for the microbiome equilibrium. As a promising treatment, phage therapy has been extensively used in Eastern Europe to reduce pathogenic bacteria and has arisen as a new method to modulate microbiota diversity. Phages have been selected and “trained” to infect a wide spectrum of bacteria or tailored to infect specific antibiotic resistant bacteria present in patients. The new development of genetically modified phages may be an efficient tool to treat the gut microbiota dysbiosis associated with different pathologies and increased production of bacterial metabolites and subsequently decrease systemic low-grade chronic inflammation associated with chronic diseases. Microbiota quality and mitochondria dynamics can be remodulated and manipulated by phages to restore the equilibrium and homeostasis of the system. Our aim is to highlight the great interest for phages not only to eliminate and control pathogenic bacterial infection but also in the near future to modulate the microbiota by adding new functions to selected bacteria species and rebalance the dynamic among phages and bacteria. The challenge for the medicine of tomorrow is to re-think and redesign strategies differently and far from our traditional thinking.

Keywords: phage therapy; microbiota; chronic disease; pathology treatment; mitochondria

Bakteriyofajlar; bakterileri paralize edip öldüren viruslardır.

Bakterilerle, yüzeyde bulunan spesifik reseptör tanıma proteinleri aracılığı ile etkileşir.

Seçici olarak “litik fajlar” kullanılarak mikrobiyota manipüle edilebilir.

Ayrıca, fajlarda bulunan ve mukozal inflamasyonu düzenleyen metabolitlerin biyosentetik genleri, genetik mühendislik ile bağırsak bakterilerini modifiye etmede kullanılabilir.

Genetik olarak modifiye fajlar bağırsaklardaki disbiyozisi tedavide etkin bir araç olarak önem kazanmaya başlamıştır.

Bu şekilde bakteri metabolitlerinin üretimi artmakta, kronik enfeksiyonlara eşlik eden “low-grade” inflamasyon azaltılabilmektedir.

Bakteriyofajların bağırsaklardaki mikrobiyota dengesini sağlamadaki rolleri çoğu kez gözardı edilmektedir.

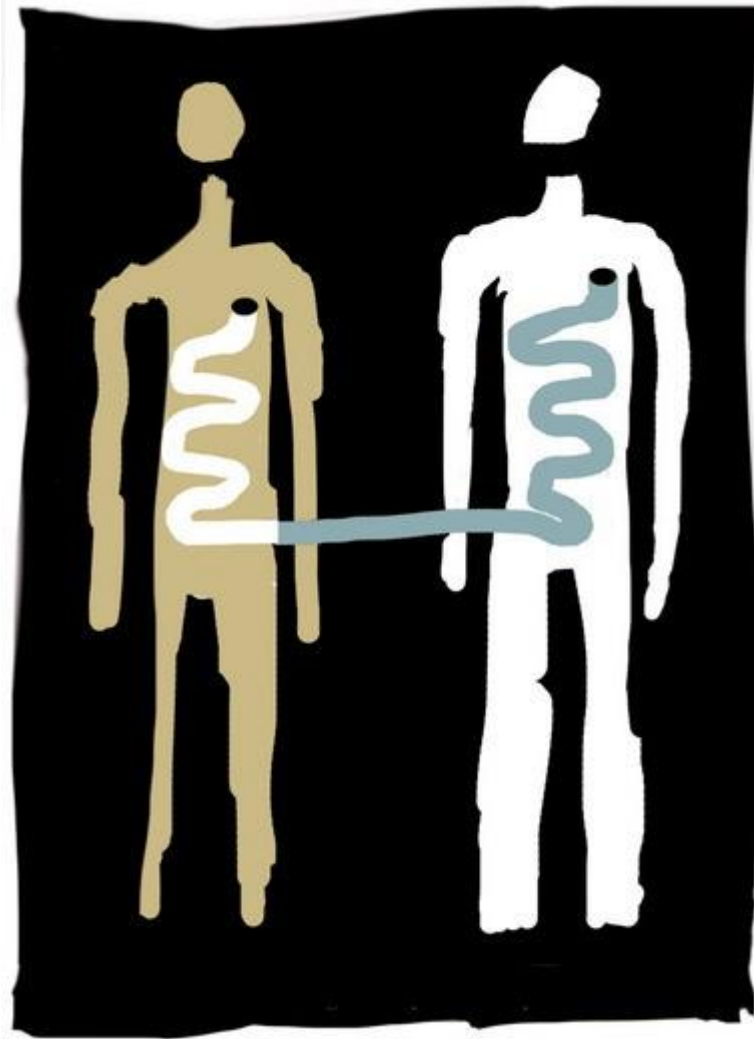
Patojenik bakterilerin sayısını azaltmada ve mikrobiyota çeşitliliğini sağlamada kullanılmaktadır.

Fajlar özgül olarak antibiyotik dirençli mikroorganizmaları enfekte edip ortadan kaldırmaları için eğitilebilir.

Genetik olarak modifiye edilmiş fajlar birçok patolojik durumun temelinde yatan disbiyozisi tedavi etmede etkindir. Bakterilerce metabolit üretimini arttırıp kronik hastalıklara eşlik eden düşük grade'li kronik inflamasyonu azaltır.

Mikrobiyota kalitesi, mitokondri dinamikleri yeniden düzenlenerek fajlar tarafından sistemde denge ve homeostaz sağlanır.

Fajlar sadece patojen mikroorganizmaları kontrol altına almada değil, yakın bir gelecekte seçilmiş bazı bakterilere yeni görevler yükleme, faj ve bakteri arasında dinamikleri yeniden dengelemede de kullanılabilecektir.



Fekal transplantasyon...

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT);
sağlıklı bireyden hazırlanan fekal süspansiyonun
bir başka bireye bir spesifik hastalığın tedavisi
için infüzyonu

FMT uygulama yolları; kapsül, retansiyon
lavmanı, NG tüp, nasojejunal tüp, gastroskopi,
kolonoskopi, sigmoidoskopi

FMT sonrası 2 hafta içinde alıcının gaitası
donörünkine benzer hale gelir, bu değişiklik
20 gün kadar kalıcı olmaktadır.



Fecal microbial transplantation: an update

Sonia Bouri and Ailsa Hart

Purpose of review

The purpose of this article is to provide an update on recent developments in fecal microbiota transplantation (FMT) in the last year.

Recent findings

Although FMT is an accepted treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI), recently it is also gaining acceptance for the treatment of refractory CDI. FMT is showing promise in ulcerative colitis and is experimental in many other conditions. The optimal practical aspects to enhance the success of FMT are still being established.

Summary

The implication of current research is that the indications of FMT may be extended to other conditions in the future.

Keywords

Clostridium difficile, fecal microbiota transplant, ulcerative colitis

Table 1. Four randomized controlled trials of fecal microbiota transplant in ulcerative colitis

Study	Patients characteristics	FMT delivery	Number of donors	Definition of response	Outcomes
Rossen <i>et al.</i> [10] RCT 2015	<i>n</i> = 23 FMT <i>n</i> = 25 autologous FMT Pre-FMT SCCAI score 4–11	Infusion of fresh FMT via nasoduodenal tube at baseline and at 3 weeks	Single donor per treatment, six patients received FMT from a different donor at second visit	At week 6, a reduction in the SCCAI ≥ 1.5 points	10/23 (43.5%) responded versus 13/25 (52.0%) placebo (<i>P</i> = 0.58)
Moayyedi <i>et al.</i> [11] RCT 2015	<i>n</i> = 38 FMT <i>n</i> = 37 placebo infusion Pre-FMT Mayo score mean 8.24 $\pm$ 2.61	Retention of enema once a week for 6 weeks of fresh FMT	Single donor	At week 7, a decrease in the Mayo score ≥ 3	15/38 (39%) versus 9/37 (24%) placebo (<i>P</i> = 0.16)
Costello <i>et al.</i> [12 ^{***}] RCT 2017	<i>n</i> = 38 FMT <i>n</i> = 35 autologous FMT Pre-FMT Mayo score 3–10	Single colonoscopic delivery of frozen stool, followed by two enemas by day 7	Pooled FMT from 3 to 4 donors	At week 8, a decrease in the Mayo score ≥ 3	21/38 (55%) response versus 21% in placebo group (<i>P</i> = < 0.01)
Paramsothy <i>et al.</i> [13 ^{***}] RCT 2017	<i>n</i> = 42 FMT <i>n</i> = 39 placebo infusion Pre-FMT mayo score 6–9	Single colonoscopic infusion of frozen stool, followed by enemas 5 days per week for 8 weeks	Pooled FMT from 3 to 7 donors	At week 8, a decrease in the Mayo score ≥ 3 point or 50% reduction of combined rectal bleeding and stool frequency subscores	22/41 (54%) response versus 23% in placebo group (<i>P</i> = < 0.01)

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) disbiyozis ilişkili hastalıkların tedavisi için donör fekal materyalinin alıcıya verilmesi işlemidir.

Clostridium difficile tedavisi için kabul edilmiştir, ülseratif kolit ve diğer bazı hastalıklar için de ümit verici sonuçlar alınmaktadır.

Güncel klavuzlara göre fekal transplantasyon (FMT) tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI) için kullanılmaktadır.

Dirençli (antibiyotiklere yanıt vermeyen) CDI'de FMT kullanımına ilişkin bir klavuz bulunmamaktadır.

7 çalışmanın sistematik değerlendirmesinde başarı oranı %55 bulunmuştur.

10 hastalık bir seride başarı oranı %80 bulunmuştur.

Drekonja D, et al. Ann Intern Med 2015; 162: 630.
Lee CH, et al. JAMA 2016; 315: 142.

Maksimal medikal tedaviye karşın sonuç alınamayan refrakter CDI'li hastalara FMT uygulandığında bir ayın sonunda tedavi oranı %91 olarak saptanmıştır.

Avrupa FMT Çalışma Grubu refrakter CDI'de FMT uygulamasını önermiştir

Fischer M, et al. Gut Microbes 2017; 8: 289–302.

Cammarota G, et al. Gut 2017; 66: 569–580.

Fekal mikrobiyota transplantasyonunun uygulanabileceği diğer hastalıklar:

- Hepatik ensefalopati
- İritabl bowel sendromu
- Astım
- Graft versus host disease
- Konstipasyon
- Dirençli bakterilerin eradikasyonu
- Metabolik sendrom, obezite
- Mental sağlık
- Nörolojik hastalıklar

Bajaj JS, et al. Hepatology 2017; 66: 1727–1738.

Johnsen PH, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 17–24.

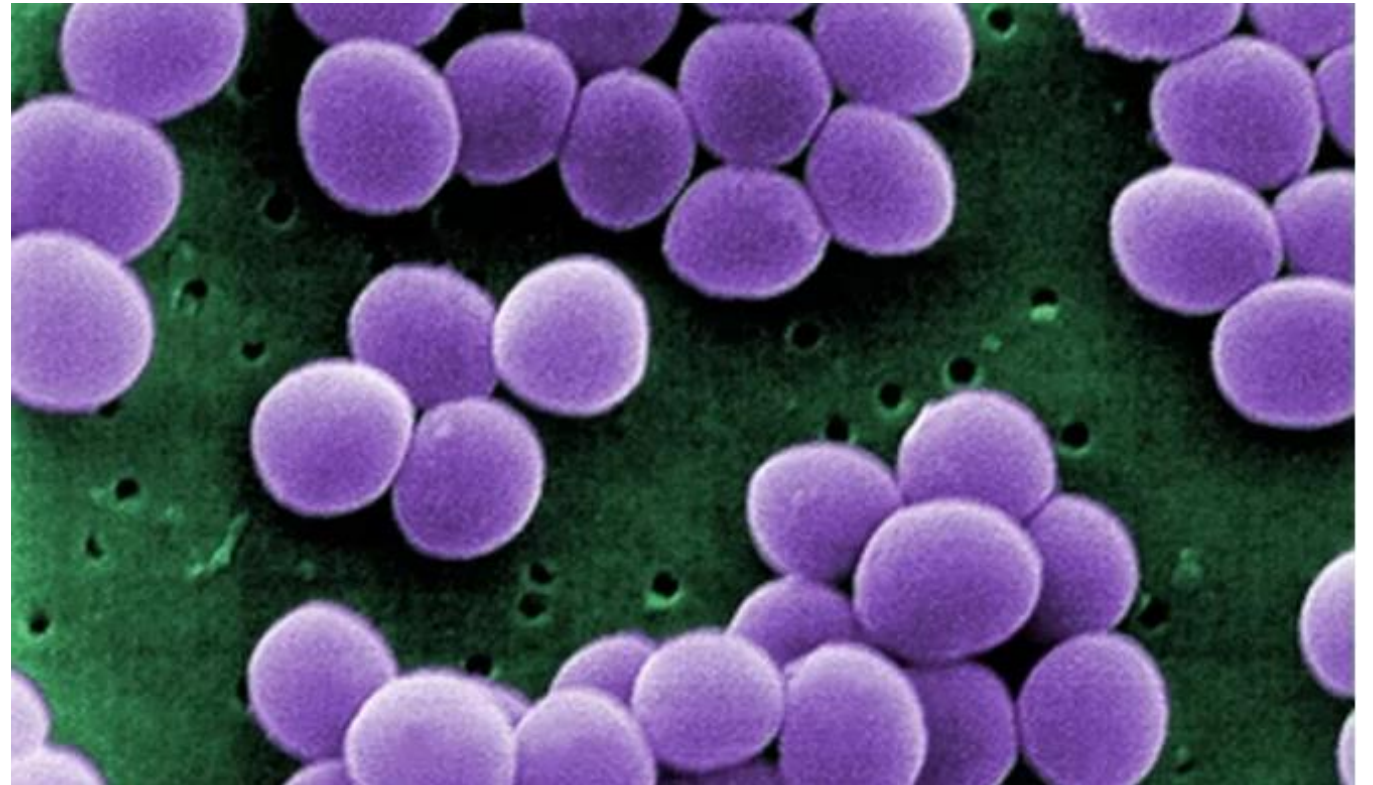
Vrieze A, et al. Gastroenterology 2012; 143: 913e7–916e7.

Zhou D, et al. Sci Rep 2017; 7: 1529.



Next generation probiotics

Akkermansia muciniphila





A next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*

Zhai Q, Feng S, Arjan N, Chen W

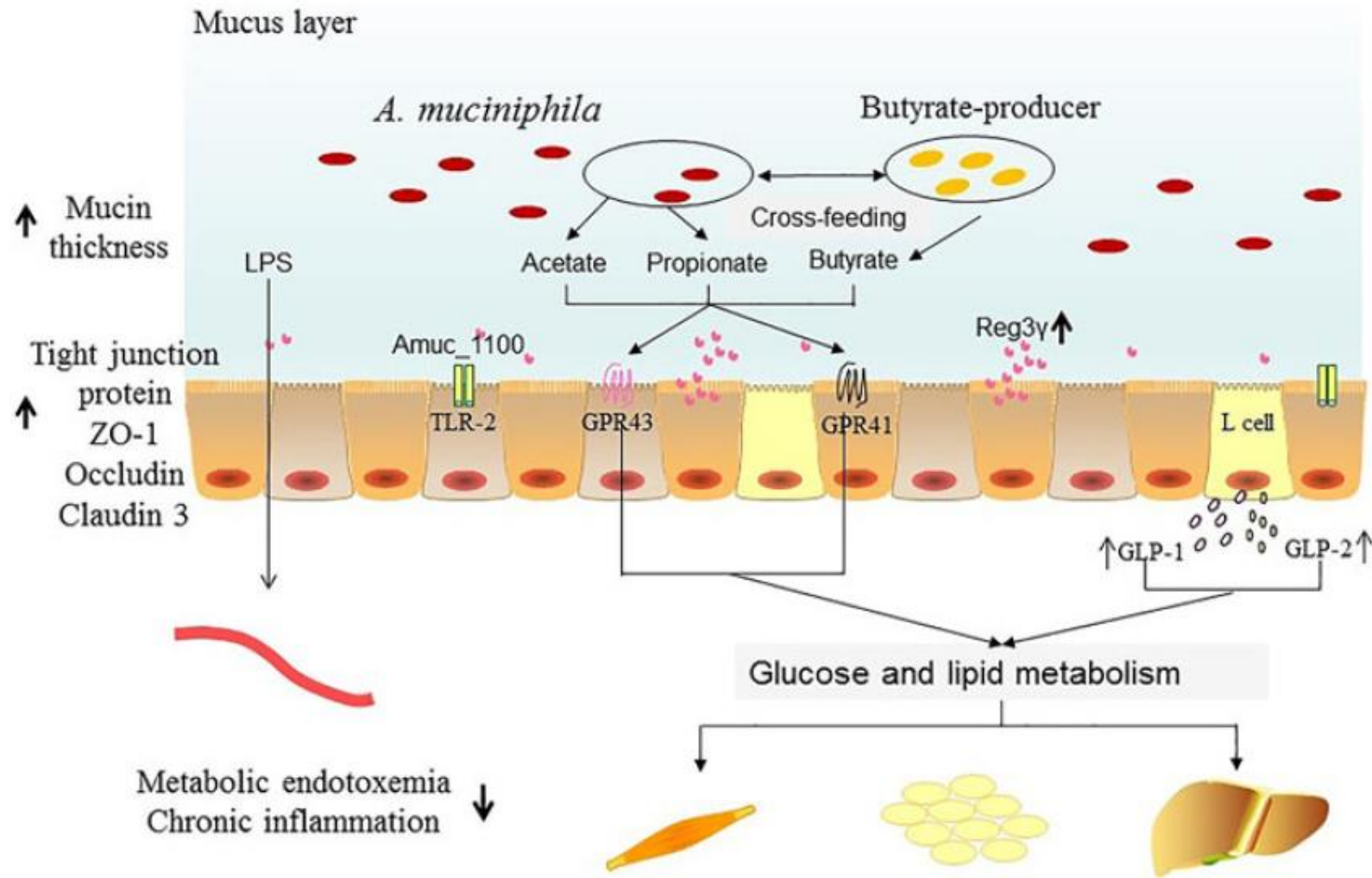
ABSTRACT

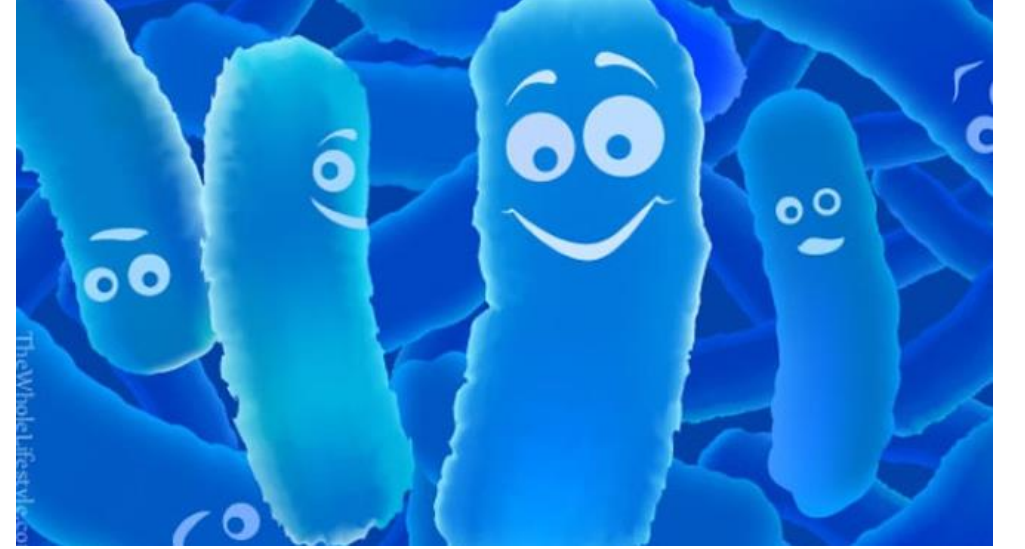
Akkermansia muciniphila, a symbiotic bacterium of the mucus layer, can utilize mucin as its sole carbon, nitrogen, and energy source. As an abundant resident in the intestinal tract of humans and animals, the probiotic effects of *A. muciniphila* including metabolic modulation, immune regulation and gut health protection, have been widely investigated. Various diseases such as metabolic syndromes and auto-immune diseases have been reported to be associated with the disturbance of the abundance of *A. muciniphila*. In this review, we describe the biological characterization of *A. muciniphila*, the factors that influence its colonization of the intestinal tract; and discuss the current state of our knowledge on its role in host health and disease.

Akkermansia muciniphila, bağırsaklarımızda çok sayıda bulunan, karbon, nitrojen ve enerji kaynağı olarak müsini kullanan bir mikroorganizmadır.

‘Next generation probiotics’ lerden birisi olarak gösterilmektedir.

2004 yılında ilk olarak izole edilmesinden sonra *Akkermansia muciniphila* konusundaki bilgilerimiz hızla artmaktadır





Probiyotikler ve otoimmünite...



Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Otoimmün hastalıklar; etyolojik açıdan multifaktöriyel (hormonal, infeksiyöz, çevresel ve genetik tetikleyiciler...) hastalıklardır.

Son zamanlarda tanımlanan faktörlerden biri de insan mikrobiyomudur.

İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yürütülen çalışmalar disbiyozisin rolünü ortaya koymuştur.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, tip 1 diyabet ve diğer bazı otoimmün hastalıklar ile ilişkisi saptanmıştır

Perricone C, et al. BMC Med 2013; 11: 101.
Shamriz O, et al. Autoimmun Rev 2016; 15: 859–69.
Lewis JD, et al. Cell Host Microbe 2015; 18: 489–500.
[Sandhya P, et al. Int J Rheum Dis 2016; 19: 8–20.
de Goffau MC, et al. Diabetologia 2014; 57: 1569–77.



Kemik Sağlığı ve Mikrobiyota...

- Gastrointestinal sistem ve iskelet bir aks içerisinde etkileşen iki organdır. Bu aks; komplike ve güçlü bir akstır (**bağırsak-kemik aksı**).
- Kemik dokusu oluşumu için bağırsaklardan kalsiyum emilimine olan gereksinim öteden beri bilinmektedir.
- Ancak, gastrointestinal sistem iskelet etkileşimi sadece bununla sınırlı değildir.
- Daha başka mekanizmalar ile kan dolaşımı, sinirler ve immün hücreler aracılıklı da etkileşim vardır.

Yeni bir terminoloji: **OSTEOMİKROBİYOLOJİ**

Mikrobiyotanın kemik sağlığındaki rolünü araştıran, yeni ve hızlı gelişen bir alan...

Bu alan; fizyoloji, gastroenteroloji, immünoloji ve mikrobiyoloji arasında köprüler kurmayı amaçlar

Ohlsson C, Sjögren K. Osteomicrobiology: A New Cross-Disciplinary Research Field. *Calcif Tissue Int* 2017 Oct 27. doi: 10.1007/s00223-017-0336-6. [Epub ahead of print] Review.

Jones RM, Mulle JG, Pacifici R. Osteomicrobiology: The influence of gut microbiota on bone in health and disease. *Bon*. 2017 Apr 27. pii: S8756-3282(17)30148-5. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.009. [Epub ahead of print] No abstract available.

Hsu E, Pacifici R. From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone. *Calcif Tissue Int* 2017 Oct 10. doi: 10.1007/s00223-017-0321-0. [Epub ahead of print] Review.

Osteoporoz

Kemik kütlesinde azalma, kemiğin mikromimari yapısının bozulması ve kırık riskinin artması ile karakterizedir.

Kemik yapım/yıkım arasındaki denge kemik yıkımı lehine bozulmuştur

Kemik; devamlı yenilenmenin olduğu dinamik bir organdır.

Kemik “ remodeling’i ” oldukça karmaşık bir süreçtir

Sadece kemik hücreleri arasındaki sinyalizasyon değil, diğ er sistemlerden -immün, nöronal ve hormonal sistem- gelen uyarılar ile de yönetilir.

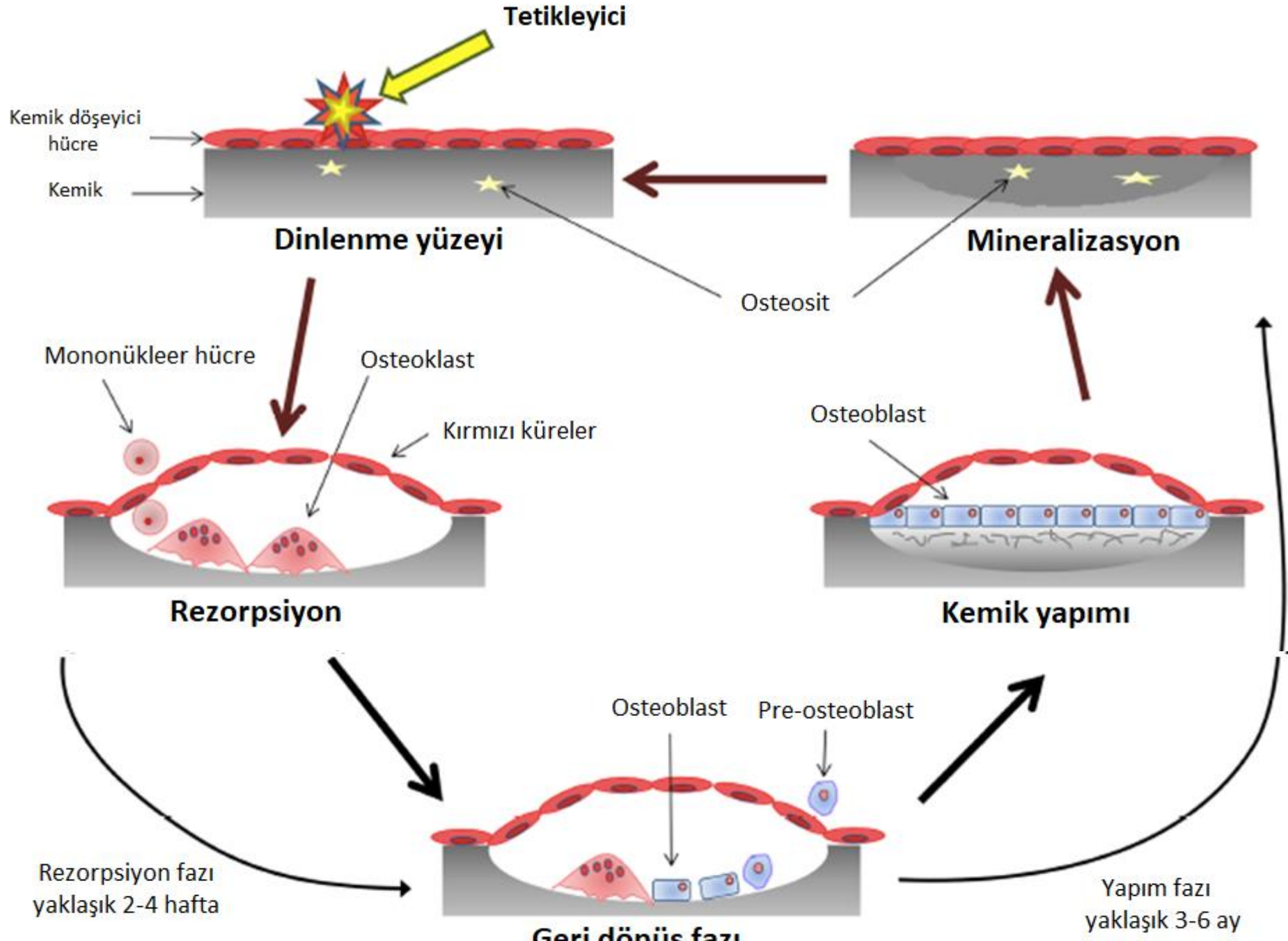
Yaşam boyu iskelet; çeşitli stres ve gerilmeler ile karşı karşıya kalır, çatlak ve mikro-zedelenmeler de olur.

Bütünlüğünü koruma adına kemikte “remodeling” gelişir, insanlarda her yıl iskeletin %5-10’u yenilenir.

Bu yenilenme kemikte bir dizi hücrenin işlevi ile gerçekleşir (bone remodeling ünitesi)

- Kemik remodeling in de 4 aşama vardır

- Başlangıç
- Rezorpsiyon
- Geri dönüş
- Yapım



Osteoporoz Avrupa, Japonya ve ABD’de 75 milyon kadını, dünyada da 200 milyon kadını etkileyen kronik, progresif ve kırık riskini arttıran bir hastalıktır.

İran’da yapılan bir çalışmada premenapoz dönemdeki kadınlarda görülme oranı %3, postmenapoz dönemindeki kadınlarda %19’dur

- Osteoporoz Amerika’da 54 milyon insanı etkilemiş durumdadır
- 50 yaş üzeri 3 kadından biri, beş erkekten birinde osteoporozla ikincil kırıklar oluşmaktadır
- 2005 yılında Amerika’da 2 milyondan fazla kırık rapor edilmiştir, maliyeti 17 milyar dolar
- Bu rakamın 2025 yılına kadar 25 milyon dolara çıkacağı öngörülmektedir

- Bağırsak bakterilerinin kemik sağlığını etkileme yolları:
 - Mineral absorpsiyonunun düzenlenmesi (kalsiyum, fosfor, magnezyum)
 - Endokrin faktörler
 - Bağırsaklardan salgılanan faktörler

Kalsiyum desteğinin PTH düzeylerini düşürdüğü ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Probiyotiklerin kemik üzerindeki etki mekanizmalarından biri de bu olabilir; çeşitli SCFA yapılır, mineral solübilitesi ve emilimi artar, PTH'yı azaltır

Karkkainen MU, et al. Am J Clin Nutr 2001;74:335–342. Narva M, et al. Ann Nutr Metab 2004;48:228–234.
Campbell JM, et al. J Nutr 1997;127:130–136. Weber P. Int J Vitam Nutr Res 1999;69:194–197.

Mikrobiyotanın kemiği etkileme yollarından biri de büyüme faktörleri ve hormonların modülasyonudur.

Bağırsak bakterileri bir "sanal endokrin organ" olarak görölmektedir.

Konakçının hormon düzeylerini etkileyebilir, bazı mikroorganizmalar hormon sentezleyip salgılayabilir.

Bunlar arasında serotonin ve dopamin sayılabilir.

Mikrobiyota-kemik etkileşiminde bir diğer mediatör **serotonin**'dir.

Bağırsak, serotonin sentezi için önemli bir kaynaktır, triptofan hidroksilaz (TPH1) enzimi aracılığı ile gerçekleşir.

Bazı bakteriler serotonin sentezleyebilir, mikrobiyota bağırsaklarda serotonin yapımını artırır.

5-HT artışı kemik kütlesinde azalma ile birlikte.

5-HT düzeyleri moleküler inhibitörler ile azaltıldığında overiektomize farelerde kemik kaybının önlenemediği saptanmıştır.

Ayrıca GF farelerde 5-HT düzeyleri düşük, trabeküler kemik hacmi/kütlesi artmış bulunmuştur.

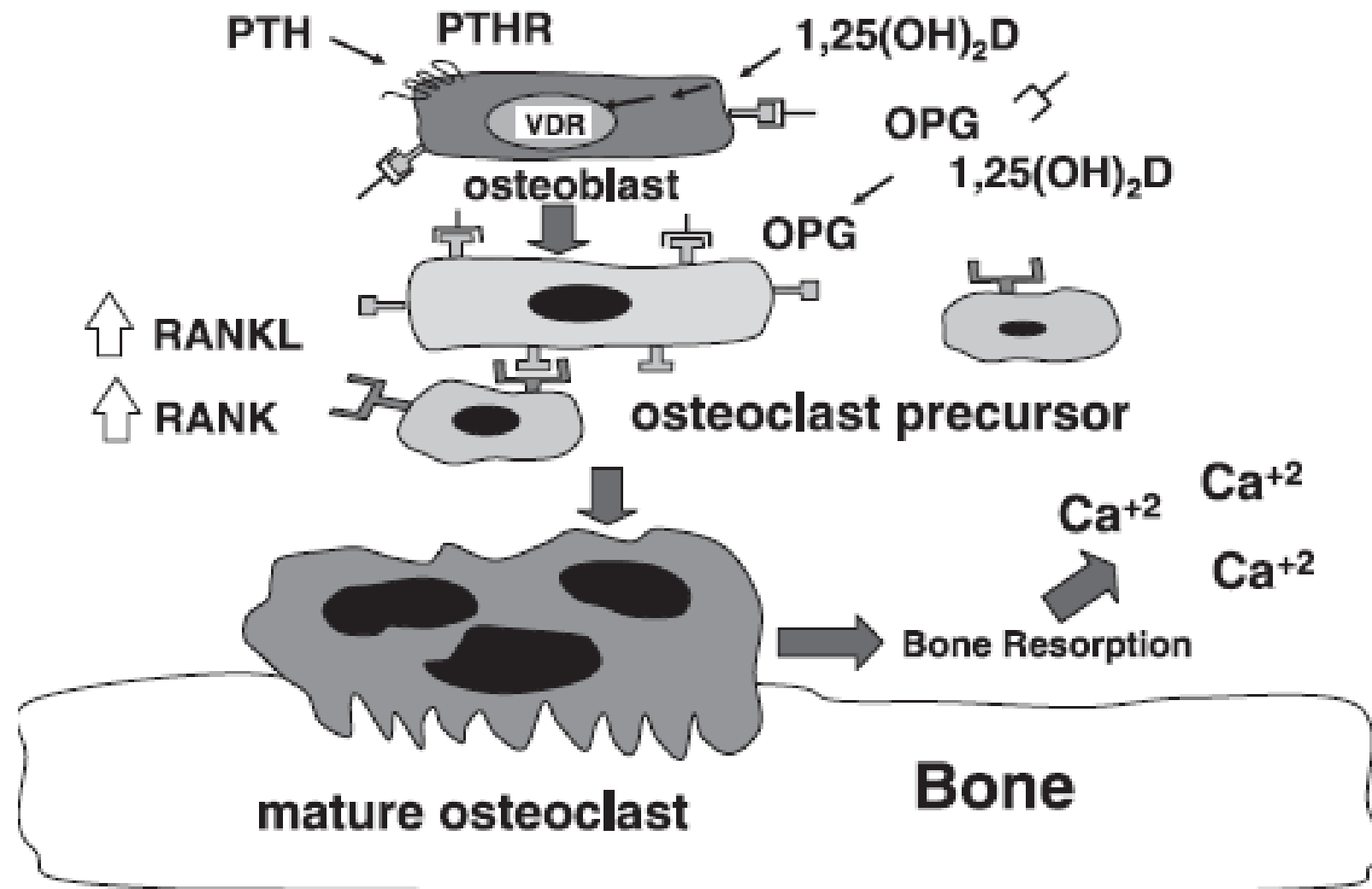
Bu bilgiler ışığında; mikrobiyotanın kemiği metabolik hormonlar üzerinden de etkilediğini söyleyebiliriz.

Probiyotiklerin kemik üzerindeki etki mekanizmalarında biri de RANKL/RANK/OPG yolağıdır, osteoklastogenezi modüle eder.

RANKL osteoklast aktivasyonu için gerekli temel moleküldür, OPG; RANKL için "yem" reseptördür.

Bu nedenle, RANKL ve OPG nin relatif oranları kemik rezorpsiyonunu regüle eder. RANKL, osteoklast üzerinde bulunan reseptörü (reseptör aktivatörü nükleer faktör κ B, RANK) RANKL'a bağlandığında osteoklastogenezi artır

Probiyotikler, OPG ekspresyonunu arttırarak RANKL/OPG oranını düşürür, osteoklastogenezi azalır.



İmmün sistem modülasyonu

Enflamasyon-kemik kaybı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.

Anti CD4 ve anti CD8 antikorlar ile T hücreleri baskılandığında overiektomi yapılmış farelerde kemik kaybının önlenebildiği gösterilmiştir

Steril ortamda yetiştirilen ve bağırsak florası bulunmayan laboratuvar hayvanlarında mukozal immünite immatürdür. CD4 T hücreleri, TNF- α ve IL6 yapımı azalmıştır.

Bu hayvanlar, bağırsak florası intakt olan hayvanlar ile karşılaştırıldığında seks steroid eksikliğine bağlı kemik kaybı yaşamadıkları görülmüştür.

- Bu hayvanlara bağırsak florası kazandırıldığında kemiklerdeki koruma ortadan kalkmaktadır.
- Hipogonadizm durumunda bağırsak florasının pro-enflamatuvar immün yanıtı uyandırdığı TNF- α , IL-1 β veya T hücreleri ve fagositler aracılığı ile RANKL yapımını arttırdığı düşünülmektedir .
- Bu moleküller; osteoklastik kemik rezorpsiyonu sonucu kemik kütlesini azaltır.

- Hipogonadal farelere probiyotik desteği verildiğinde östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı önlenebilmektedir, TNF- α ve RANKL'da azalma gözlenmiştir.
- Probiyotikler bağırsak florasından östrojen benzeri moleküllerin sekresyonunu stimüle eder, östrojenin antienflamatuvar etkisini geriye getirir.

Bağırsak mikrobiyotası ve probiotiklerin kemik üzerindeki etkilerini düzenleyen olası mekanizmalar:

- Vitamin sentez ve metabolizması
- SCFAs
- PTH ve peptidazlar [isoleucyl-prolyl-proline (IPP) ve valyl-prolyl-proline (VPP)]
- Fitatı parçalayan enzimlerin üretimi
- Oksidatif stres ve enflamasyonun azaltılması

Probiyotikler tight junction proteinlerini upregüle eder, epitel tabakanın bariyer işlevini daha güçlü hale getirir, daha az antijen geçişi ve immün hücre uyarımı olur.

Gelecekte prebiyotik veya probiyotikler postmenapoz kemik kaybını azaltmada yeni bir yaklaşım olacaktır.

Fitoöstrojenlerden biri olan izoflavonlar insanların %30-50'sinde bağırsak bakterilerince doğal östrojene çok benzer **equol**'a dönüştürülür.

Doğada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar kolon bakterileri tarafından östrojenik aktiviteye sahip ürünlere biyotransforme edilir.

Landete JM, et al. Crit Rev Food Sci Nutr 2016; 56:1826–1843. Tamura M, et al. J Sci Food Agric 2016; 96: 3126–3132. Bowey E, et al. Food Chem Toxicol 2003; 41: 631–636. Cassidy A, et al. J Nutr 2006; 136: 45–51. Song KB, et al. J Nutr 2006; 136: 1347–1351. Van de Wiele T, et al. Environ Health Perspect 2005; 113: 6–10.

Tahıllarda mineraller fitatla çevrilidir. Çinko, bakır ve kalsiyum gibi minerallerin bu besinlerden alınabilirliği azalmıştır.

Bakteriler **fitaz** enzimi üretebilir, kalsiyumun da aralarında bulunduğu minerallerden yararlanım artar.

Östrojenik aktivitesi olan besinlerde glikozid bağlarının hidrolizi ile östrojenik aktiviteden yarar sağlanır.

Bazı probiyotikler, biyolojik etkileri olan peptidler salgılar; bunlara **biyoaktif peptidler** denir.

Örneğin *L. helveticus* prolin içeren isoleucyl-prolyl-proline (IPP) ve valyl-prolyl-proline (VPP) salgılar, minerallerin biyoyararlanımını artırır.

Ayrıca bu peptidler anjiyotensin I'den anjiyotensin II dönüşümünü engeller

In vitro çalışmalarda anjiyotensin II'nin rezorpsiyonu arttırdığı, kemiğe giden damarları vazokonstriksiyona uğrattığı gösterilmiştir.

Son çalışmalarda probiyotik mikroorganizmaların intestinal enflamasyonu azaltıp, kemik kütlesini artırdığını göstermiştir.

L. reuteri 6475 sistemik pro-enflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmakta, kemik hacmini artırmaktadır.

L. reuteri 6475 kalsiyum çözünürlüğünü arttırarak veya epiteliyal enflamasyonu azaltıp transportu arttırarak veya östrojen benzeri etkisi olan moleküllerin transformasyonunu arttırarak etkili olur.

Mikroorganizmalar; vitamin B ve K sentezinde ve safra metabolizmasında önemli rol oynar.

B grubu vitaminler ve vitamin K'nın kemik sağlığındaki rolleri iyi bilinmektedir.

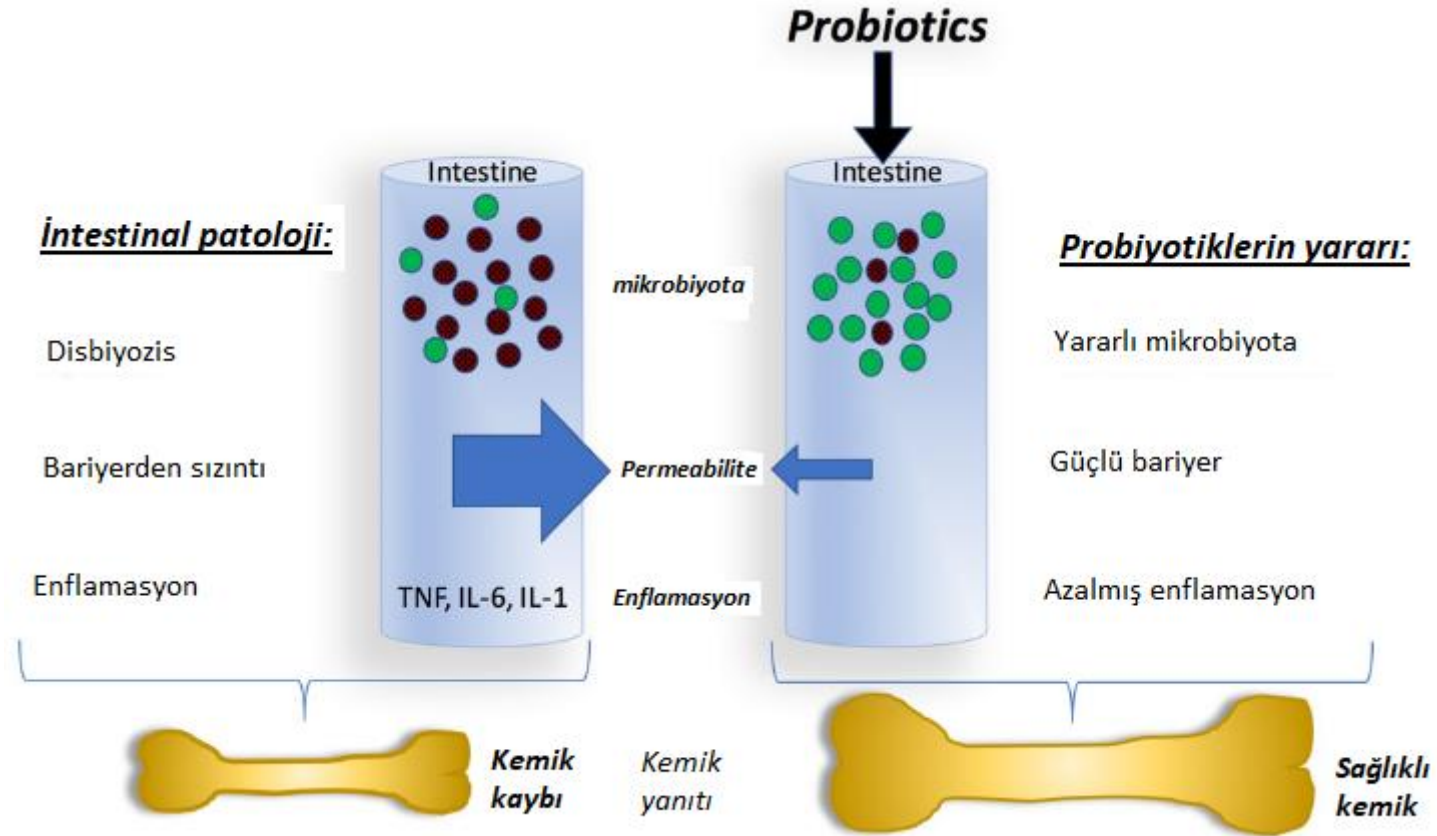
Çeşitli safra asitlerinin de kalsiyum emiliminde rolleri vardır. Örneğin, ursodeoksikolik asit kalsiyum emilimini artırırken, deoksikolik asit azaltmaktadır.

Clarke G, et al. Mol Endocrinol 2014;28(8):1221–1238. van Wijngaarden JP, et al. J Nutr Metab 2013;2013:486186. Villa JK, et al. [published online ahead of print July 20, 2016]. Crit Rev Food Sci Nutr doi: 10.1080/10408398.2016.1211616. Rodriguez V, et al. Arch Biochem Biophys 2013;540(1-2):19–25.

Probiyotiklerin kemik üzerindeki olası etki mekanizmaları

SCFA yapımı	↑ pH	↑ çözünürlük ve mineral absorpsiyonu	↓ kemik kaybı	
Fitaz enzim yapımı	Fitatla bağlanan minerallerin serbestleşmesi	↑ elverişli mineral miktarı	↓ kemik kaybı	
Östrojenik besinlerin glikozid bağlarının hidrolizi	↑ elverişli mineral miktarı			
IPP ve VPP üretimi	↓ anjiotensin I'den anjiotensin II'ye dönüşüm	↓ kemik rezorpsiyonu		
Antioksidan durum yaratma	↓ osteoklast farklılaşması	↓ kemik kaybı		
İntestinal enflamasyonu azaltma	↓ pro-enflamatuvar sitokinler	↓ epitel hücre enflamasyonu	↑ kalsiyum emilimi	↑ kemik hacmi fraksiyonu

SCFA: kısa zincirli yağ asidi; IPP: izolösil-prolil prolin; VPP: valil-prolil-prolin



Farmakolojik tedavide güvenlik ve yan etki sorunları
yeni tedavi arayışlarına yöneltmiştir

Son çalışmalar **bağırsak mikrobiyotasının kemik
sağlığını düzenleyici etkisi olduğunu** ortaya koymuştur.

Jones RM, et al. Bone [Epub ahead of print.] doi:10.1016/j.bone.2017.04.009. Ohlsson C, Sjögren K.
Trends Endocrinol Metab 2015;26:69–74. McCabe L, et al. Osteoporos Rep 2015;13:363–371



Probiyotik salgılarının kullanımı...

Gelecekte canlı mikroorganizmalar değil, bunların salgıladıkları maddeler ile çalışmalar yapılmalıdır.

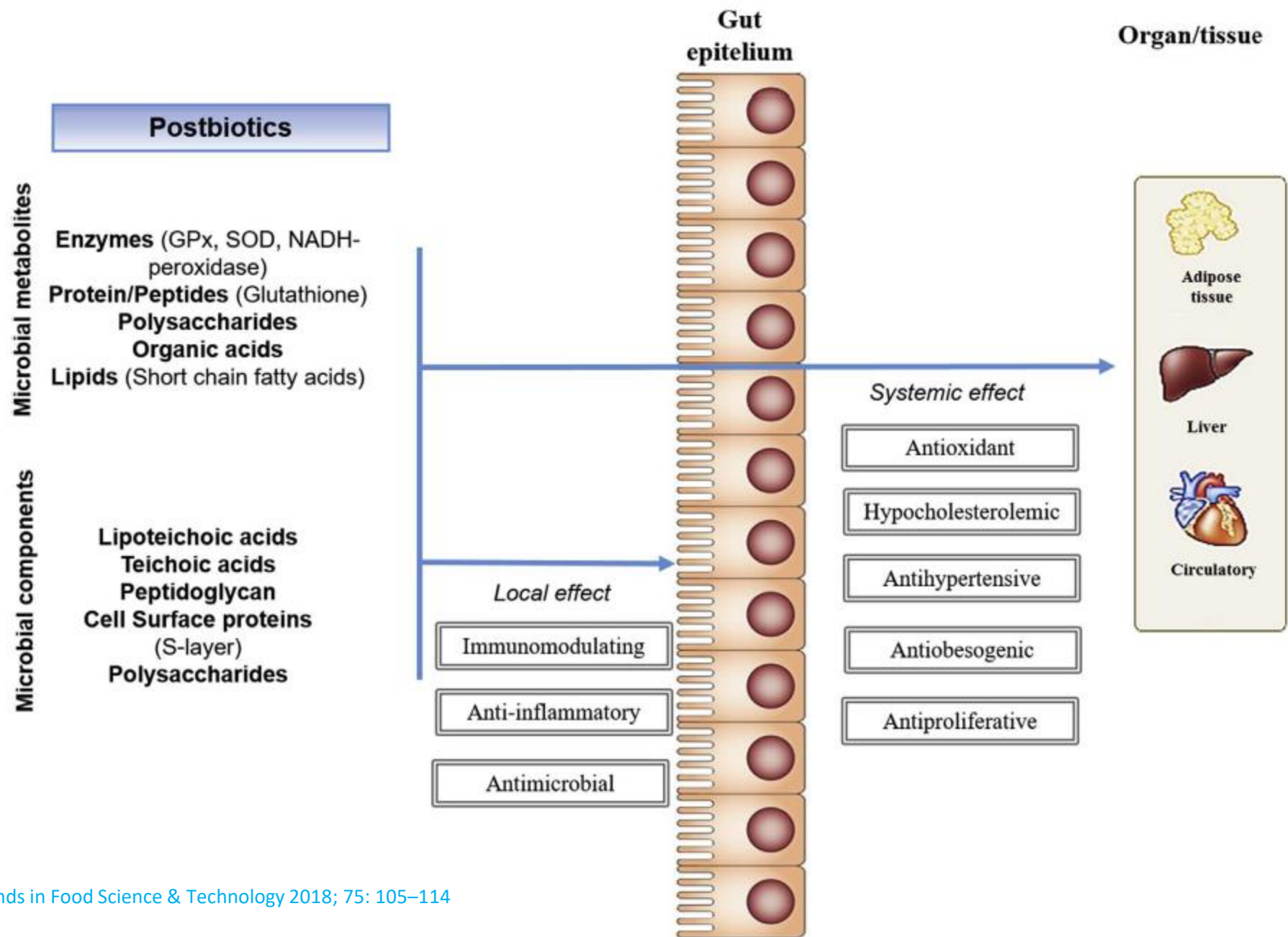
Bu yaklaşım enfeksiyon riski yüksek, bariyer fonksiyonu bozulmuş hastalar için de uygun olacaktır.

Postbiyotik

Mikroorganizmaların ortama verdikleri kısa zincirli yağ asitleri (bütirat) ve bakteriyosin gibi küçük moleküllü metabolik yan ürünler postbiyotik olarak adlandırılır.

THE POWER OF POSTBIOTICS





Aguilar-Toalá JE, et al. Trends in Food Science & Technology 2018; 75: 105–114

Some postbiotics and their potential local and systemic positive effects in the host.

Laktik asit bakterileri tarafından yapılan anti-mikrobiyal peptidlere (**bakteriyosinler** ve **bakteriyosin benzeri bileşikler**) antimikrobiyal ajan olarak kullanmak üzere ilgi artmaktadır.

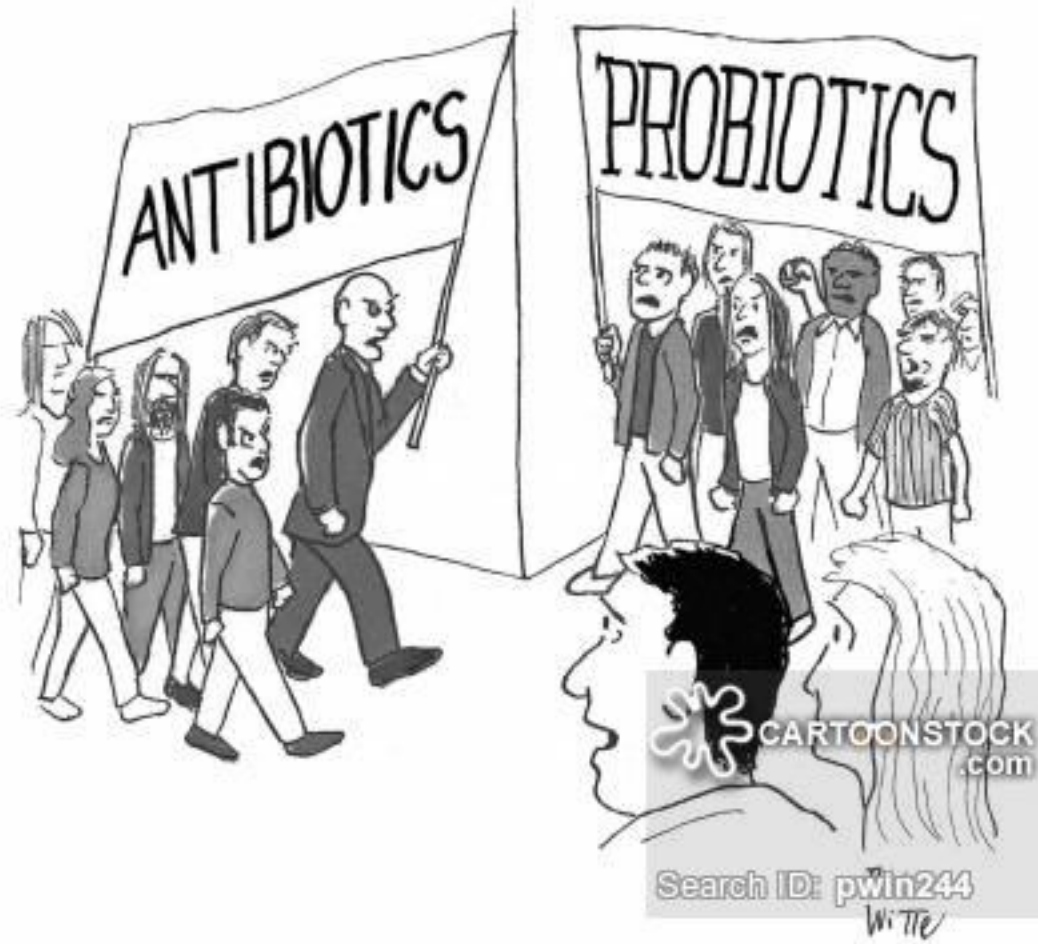
Laktik asit fermentasyonu sonucu ortaya çıkan **nisin** Gram pozitif bakterilere karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*'a karşı da etkilidir.



CARTOONSTOCK
Witte .com

Search ID: pwin204

"If these antibiotics don't work, we'll
switch to probiotics."



CARTOONSTOCK
Witte .com

Search ID: pwin244
Witte

"Uh-oh."

REVIEW

Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review

Hania Szajewska¹ · Agata Skórka¹ · Małgorzata Pieścik-Lech¹

Abstract Fermented formulas, i.e., those fermented with lactic acid-producing bacteria during the production process and not containing significant amounts of viable bacteria in the final product, are widely available in many countries. Our aim was to systematically review published evidence related to the safety and health effects of the administration of fermented infant formulas compared with standard infant formulas. The Cochrane Library, MEDLINE, and EMBASE databases and major pediatric conference proceedings were searched. Five randomized controlled trials (RCTs) involving 1326 infants met the inclusion criteria. Compared with standard formula, the use of fermented formula resulted in a similar weight gain and length gain during the study period. Data from one RCT, albeit large, suggest the effectiveness of fermented formula in preventing and treating acute diarrhea. Fermented formula has the potential to reduce some, albeit not well-defined, digestive symptoms. Current evidence does not support the use of fermented formula for preventing cow's milk allergy.

Conclusion: Limited available evidence suggests that the use of fermented infant formula, compared with the use of standard infant formula, does not offer clear additional benefits, although some benefit on gastrointestinal symptoms cannot be excluded.

REVIEW ARTICLE

Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause D-lactic acidosis in healthy children

J Łukasik¹ , S Salminen², H Szajewska (hania@ipgate.pl)¹

ABSTRACT

Aim: Extensive ongoing research on probiotics and infant formulas raises a number of safety questions. One concern is the potential influence of D-lactic acid-containing preparations on the health of infants and children. The aim of this review was to summarise the available knowledge on the ingestion of D-lactic acid-producing bacteria, acidified infant formulas and fermented infant formulas as a potential cause of paediatric D-lactic acidosis.

Methods: A Medline database search was performed in July 2017, with no restrictions on the language, article type or publication date. The 1715 search results were screened for clinical trials, review articles, case series and case reports of relevance to the topic.

Results: We identified five randomised controlled trials from 2005 to 2017 covering 544 healthy infants and some case reports and experimental studies. No clinically relevant adverse effects of D-lactic acid-producing probiotics and fermented infant formulas were described in healthy children. However, a harmless, subclinical accumulation of D-lactate was theoretically possible. The only known cases of paediatric D-lactic acidosis occurred in patients with short bowel syndrome or, historically, in infants fed with acidified formulas.

Conclusion: Our main finding was that probiotics and fermented formulas did not cause D-lactic acidosis in healthy children.

Genetik mühendislik teknolojisi ile IL-10 üretir hale getirilen *Lactococcus lactis* dendritik hücre aktivasyonunu inhibe ederek bağırsaklardaki inflamasyonu kontrol altına almıştır.

TNF- α 'ya karşı kolonda anti IgG antikorları oluşturmak üzere *Lactococcus lactis* genetik mühendislik yöntemi ile işlenmiş ve fare modellerinde kolondaki inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Urbanska AM, et al. Cell Biochem Biophys 2015; 72:757-769.
Vandenbroucke K, et al. Mucosal Immunol 2010; 3: 49-56.

CRISPR cas-9 yeni geliştirilmekte olan terapötik gen edit etme tekniğidir. Bu teknik; probiyotiklerin gen mühendisliği ile işlenmesinde de kullanılabilir, makromoleküllerin hedefe ulaştırılmasına ve konakçı yanıtının güçlendirilmesine yardımcı olur.

Bu teknik; probiyotiklerin formülasyonu aşamasında dayanıklılığını ve gastrointestinal sistemde asit ortam ve safra asitlerine dirençliliğinin artırılmasında da kullanılabilir

Bu yaklaşımın 4 ana bileşeni bulunmaktadır:

- Taşıyıcı ajan
- Hedeflenen bölgeye yeterli stabilitede ulaştırma
- Hedeflenen bölgede toplanma
- İlacın etkili bir şekilde işlevini yerine getirebilmesi için zamanında salınımı

Canlı mikroorganizmaların hedefe yönelik ve kontrollü kullanımı için 3 yaklaşım vardır:

Terapötik etkileri saptanmış doğal suşların kullanımı
(canlı biyoterapötikler)

Mikroorganizmaya ait yapıların yapay olarak biraraya getirilmesi

Vücutta yerleşik mikroorganizmaların genetik mühendislik işleminden sonra kullanımı (genetik mühendislik ürünü canlı biyoterapötikler)

Bazı moleküllerin **aşırı yapımı** zararlı da olabilir.

Aşırı yapım riski daima vardır.

Feedback sistem geliştirilmesi ile aşırı yapım önlenabilir.

Örneğin, bütirat gastrointestinal sistem için yararlı olmakla birlikte fazlası zararlıdır.

Bir sensör sistemi ile bütirat düzeylerinde göre eşik aşıldığında bütirat yapımı duraklatılabilmektedir.

Saini M, et al. J Agric Food Chem 2014; 62: 4342–4348.

Furusawa Y, et al. Nature 2013;504: 446–450.

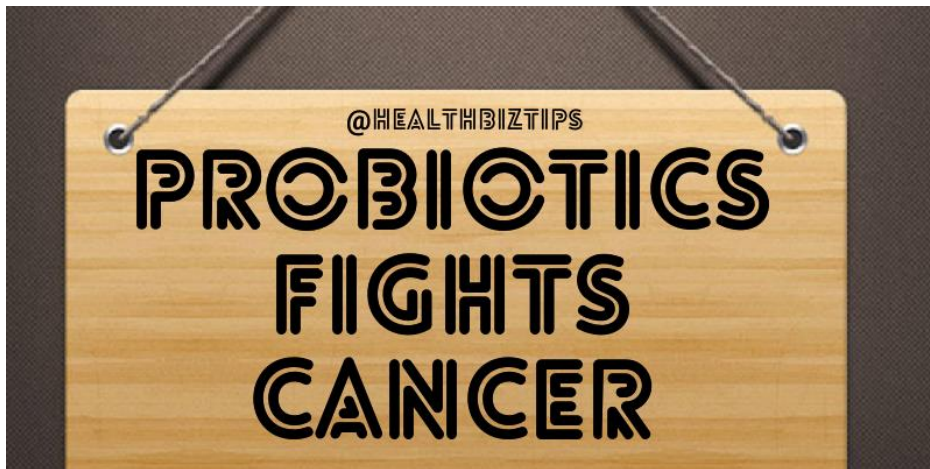
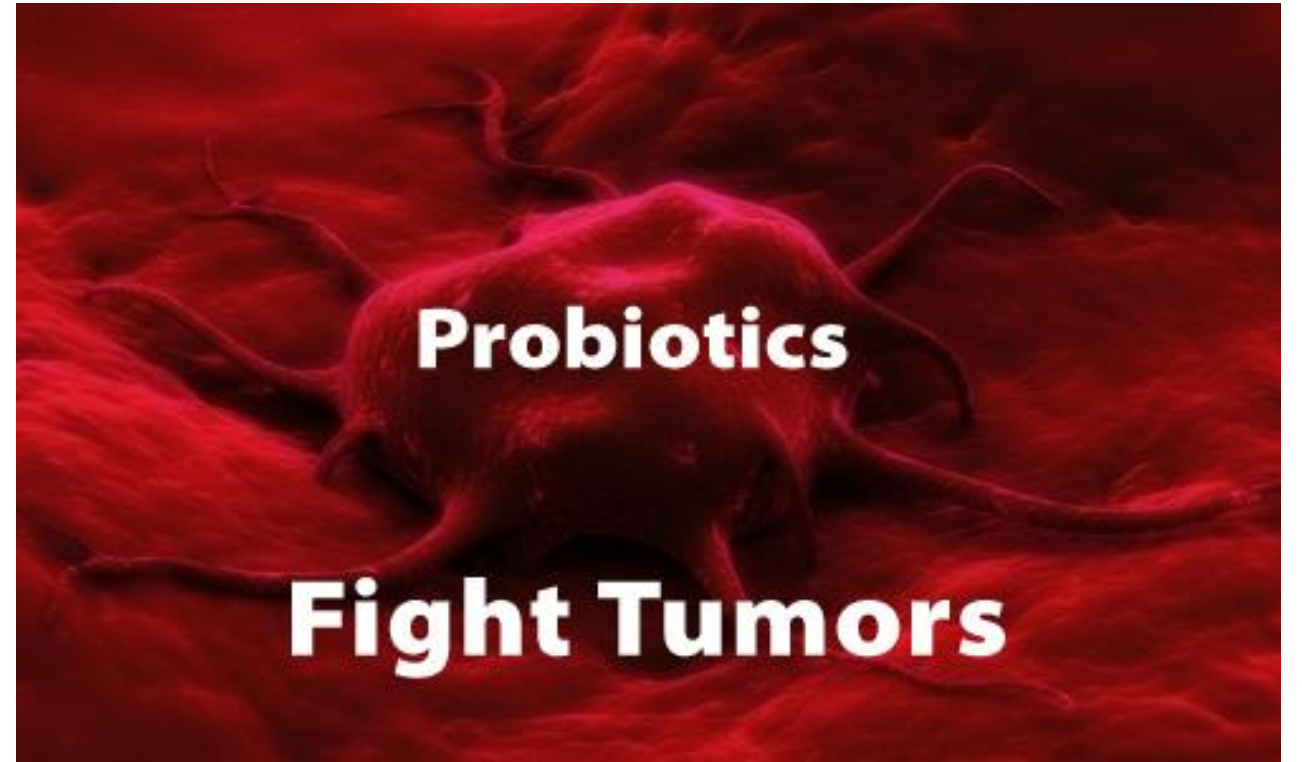
Geirnaert A , et al. Sci Rep 2017; 7: 11450.

Hamer HM. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 104–119.

Hamer HM. Clin Nutr 2009; 28: 88–93.

Aşırı üretim yanısıra genetik mühendislik teknolojisi uygulanmış suşun da aşırı çoğalması riski vardır ve konakçıda inflamatuvar yanıtı başlatabilir.

Feedback sistemle aşırı çoğalma önlenabilir.



Kanserde kullanımı...

İntestinal floranın kolon kanseri ve diğer kanser türlerinin gelişimi üzerindeki etkileri yaygın olarak araştırılmaktadır.

Çeşitli besinlerin bakterilerce parçalanması sonucu değişik metabolitler açığa çıkmakta, bunların bazıları da karsinogen özellik taşımaktadır.

Probiyotik desteği ile bağırsak flora dağılımının değiştirilmesi karsinogen metabolitlerin oluşumunu gerçekten önleyebilir.



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>

Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials

Janki Deshmukh, Mangesh Deshmukh & Sanjay Patole

To cite this article: Janki Deshmukh, Mangesh Deshmukh & Sanjay Patole (2019) Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 32:1, 154-163, DOI: [10.1080/14767058.2017.1369520](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369520)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369520>

REVIEW ARTICLE



Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials

Janki Deshmukh^a, Mangesh Deshmukh^{b,c}  and Sanjay Patole^d

ABSTRACT

Background: Neonatal jaundice requiring phototherapy is associated with significant socio-economic burden including hospital readmission, prolonged hospital stay, and separation of the baby from mother.

Objectives: To assess the efficacy and safety of probiotics in reducing the need for phototherapy and its duration in neonatal hyperbilirubinemia.

Methods: A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) of probiotic supplementation for prevention or treatment of jaundice in neonates (any gestation or weight) using the Cochrane methodology. Primary outcome was the duration of phototherapy. Secondary outcomes included incidence of jaundice, total serum bilirubin (TSB) level at 24, 48, 72, 96 h, and day 7, duration of hospital stay, and adverse effects (e.g. probiotic sepsis). Results were summarized as per GRADE guidelines.

Results: Nine RCTs (prophylactic: six trials, $N=1761$; therapeutic: three trials, $N=279$) with low to high risk of bias were included. Meta-analysis (random-effects model) showed probiotic supplementation reduced duration of phototherapy [$N=415$, mean difference (MD): -11.80 ($-17.47, -6.13$); $p < .0001$; level of evidence (LOE): low]. TSB was significantly reduced at 96 h [MD: -1.74 ($-2.92, -0.57$); $p = .004$] and 7 d [MD: -1.71 ($-2.25, -1.17$); $p < .00001$; LOE: low] after probiotic treatment. Prophylactic probiotics did not reduce the incidence of jaundice significantly [$N=1582$, relative risk (RR): 0.56 ($0.25, 1.27$); $p = .16$; LOE: low]. There were no probiotic-related adverse effects.

Conclusion: Limited low-quality evidence indicates that probiotic supplementation may reduce the duration of phototherapy in neonates with jaundice. Routine use of probiotics to prevent or treat neonatal jaundice cannot be recommended. Large well-designed trials are essential to confirm these findings.

96 saat ve 7 gün probiyotik uygulaması sonrası:

Fototerapi süresinde kısalma: 11.8 saat

Total bilirubin düzeyinde düşüş: 1.7 mg/dl

Kullanımı: Güvenli

İstenmeyen yan etkileri: Saptanmamış

- Kısıtlı, düşük kanıt düzeyindeki veriler probiyotik desteğinin yenidoğan sarılığında fototerapi süresini kısaltabileceğine işaret etmektedir.
- Yenidoğan sarılığının önlenmesi veya tedavisinde rutin probiyotik kullanımı önerilemez.
- Elde olunan verilerin; daha geniş kapsamlı ve iyi kurgulanmış çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim vardır.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijporl



Review Article

Probiotics in the treatment of otitis media. The past, the present and the future

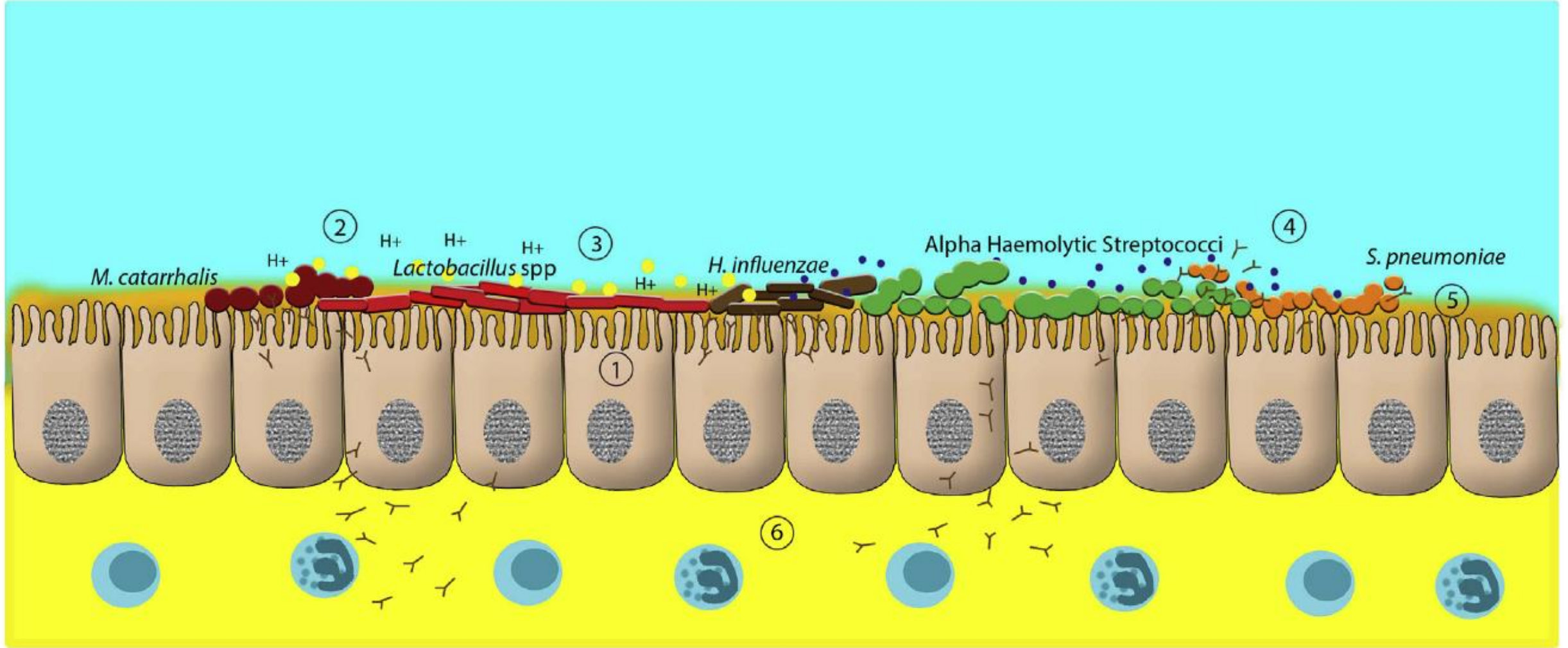
Andrea Co A B S T R A C T

Otitis media (OM) is one of the most common infectious diseases in children and the leading cause for medical consultations and antibiotic prescription in this population. The burden of disease associated with OM is greater in developing nations and indigenous populations where the associated hearing loss contributes to poor education and employment outcomes. Current treatment and prevention is largely focused on vaccination and antibiotics. However, rates of OM, particularly in indigenous populations, remain high. With growing concerns regarding antibiotic resistance and antibiotic-associated complications, an alternative, more effective treatment is required. Administration of probiotics, both locally and systemically have been investigated for their ability to treat and prevent OM in children. This review explores the theoretical bases of probiotics, successful application of probiotics in medicine, and their use in the treatment and prevention of OM. We conclude that local administration of niche-specific probiotic bacteria that demonstrates the ability to inhibit the growth of otopathogens *in vitro* shows promise in the prevention and treatment of OM and warrants further investigation.

Şu anda uygulanmakta olan otitis media tedavisi ve önleme yöntemleri başlıca; aşılar ve antibiyotiklerdir

Bütün bu uygulamalara karşın otitis media sık olarak görülmeye devam etmektedir (her yıl 709 milyon vaka).

Antibiyotik dirençliliği ve antibiyotik ilişkili komplikasyonlar dikkate alındığında; alternatif, daha etkin tedavilere gereksinim olduğu anlaşılmaktadır.



Sağlıklı bir üst solunum yolu florası sürdürülmesinde probiyotiklerin etki mekanizmaları: (1) patojenlerin epitel tutunmasının önlenmesi, (2) mukozal çevrede değişiklik, pH'nın düşürülmesi, (3) patojen bakterilere yönelik bakteriyosin ve diğer inhibitör bileşiklerin salınması, (4) lokal mukozal immünitinin stimülasyonu, (5) besleyiciler için yarış, (6) sistemik immün yanıtın stimülasyonu

Bu çalışmanın verileri;

İn vitro olarak niş-pesifik probiyotik bakteriler lokal olarak uygulandığında otopatojenler üzerinde inhibitör etki yaptığını ortaya koymuştur

Bu sonuçlar otitis media'nın önlenmesi ve tedavisinde ümit verici olsa da; daha ileri çalışmalara gereksinim vardır



Annals of Science

Germes Are Us

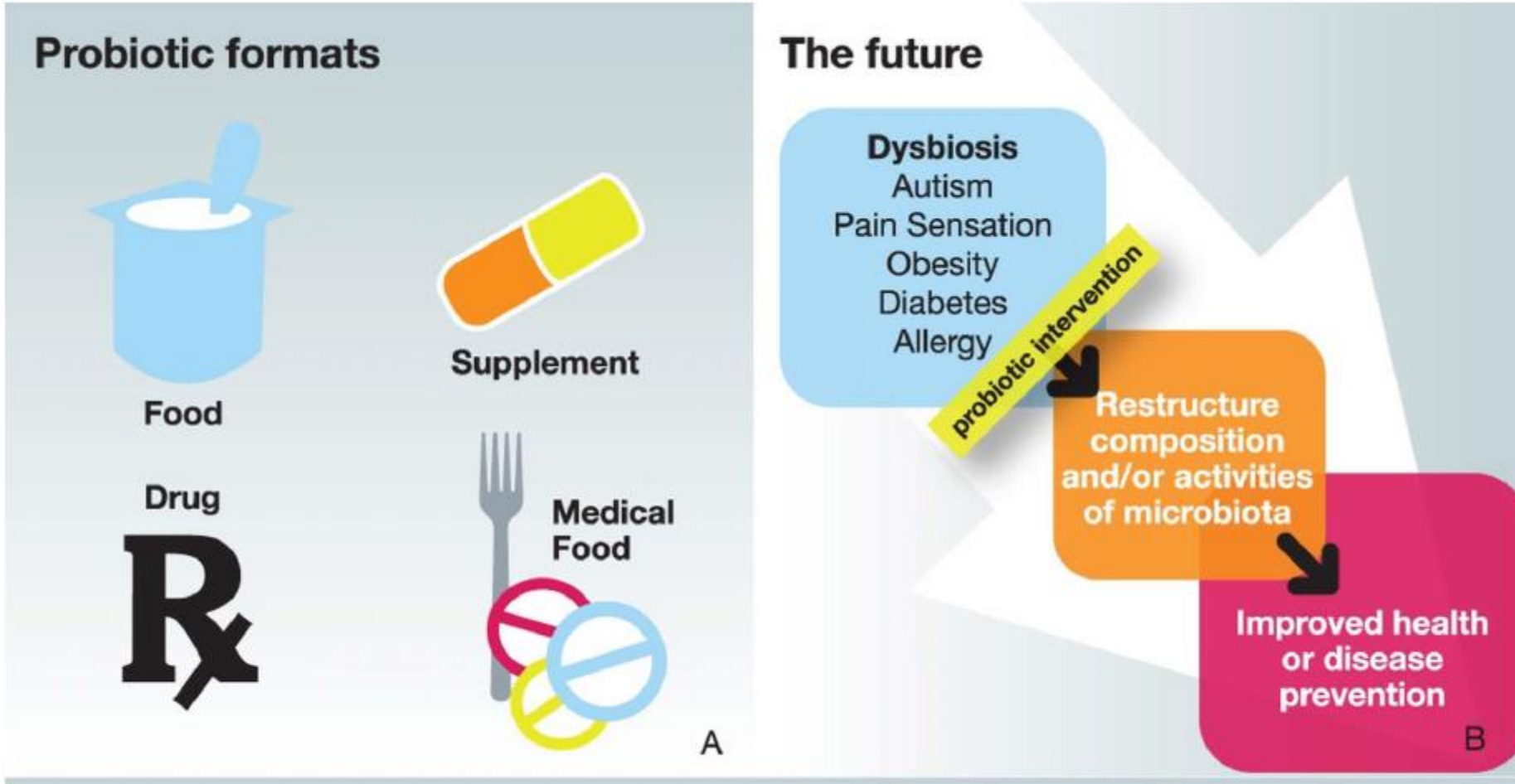
by [Michael Specter](#) October 22, 2012

Bacteria make us sick.

Do they also keep us alive?

By the time a child crawls,
he is blanketed by an enormous
cloud of microorganisms.

http://www.newyorker.com/reporting/2012/10/22/121022fa_fact_specter#ixzz2OliZ8fDV



Health and clinical targets addressed by studies on orally administered probiotics conducted in human subjects of different ages



400+ Species Of Probiotics In Your Body



Bu dost bakteriler yaşamımızda o denli yer tutacak ki bakterilere olan sevgimiz t-shirt lerimizi süsleyecek...

Teşekkürler...

Referans: Sawin EA, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2015; 309: G590-601.

Kalıtsal metabolizma hastalığı: Fenilketonüri

Model: Fare C57BL6/J PKU (Pah^{enu2})

Çalışma planı: PKU (Pah^{enu2}) ve wild type fare izoenerjik (aa, GMP veya kazein) diyetle 8 hafta beslendi. 3 deney yapıldı:
Gaz kromatografi yöntemi ile SCFA ölçüldü
Plazma sitokin düzeyleri ölçüldü
Splenik T hücre popülasyonu akım sitometrisi ile analiz edildi

Amaç: GMP nin prebiyotik etkisi

Bulgular: SCFA düzeylerinde artma
İnflamatuvar sitokinlerde azalma
Proteobacteria, *Desulfovibrio* ailesinden mikroorganizma miktarında azalma

Referans: Durrer KE, et al. PLoS One 2017; 12: e0176286.

Kalıtsal metabolizma hastalığı: Fenilketonüri

Model: Fare C57BL6/J PKU (Pah^{enu2})

Çalışma planı: Probiyotikte *in vitro* ve *in vivo* fenilalanin liyaz gen ekspresyonu
Tedavi öncesi ve sonrası kan Phe düzeyi ölçümü
Enzim aktivitesi ölçümü
Yeme prebiyotik katılması
Fekal kültür ve immünolojik değerlendirme

Amaç: Genetik mühendislik işlemi uygulanan probiyotiğin değerlendirilmesi (GMO)

Bulgular: Fare modelinde plazma Phe düzeylerinde düşme
GMO *Lactobacillus reuteri* 100-23C'nin gastrointestinal sistemde canlı kalması
ancak kalıcı bir kolonizasyon olmaması
Transgenik proteine immün yanıt gelişmemesi

Referans: Gertsman I, et al. Mol Genet Metab 2015; 114: 431–437.

Kalıtsal metabolizma hastalığı: Alkaptonüri, tirozinemi

Model: İnsan

Çalışma planı: Alkaptonürili, tirozinemi tip I ve II li hastalar ve geçici vakalardan
NTBC tedavisi öncesi ve sonrası örnek alma
Serum örneklerinin tQ-TOF LC/MS ile metabolomik analizi
Untargeted metabolomik yaklaşım
İnsan hücre kültürleri ve intestinal flora kültürlerinde *in vitro* çalışmalar
(4-HPP ile artmış indol düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak)

Amaç: Nitisinon'un metabolik etkilerini incelemek

Bulgular: Nitisinon almakta olan hastalarda 13CHO (indol-3-karboksaldehit)
düzeyleri artmış

Referans: Frye RE, et al. Transl Psychiatry 2016; 6: e927.

Kalıtsal metabolizma hastalığı: Propiyonik asidemi (PA)

Model: İnsan fibroblastoid hücre leri (LCLs)

Çalışma planı: Mitokondriyal fonksiyonların ASD ve seks ve yaş uyumlu LCL'lerde incelenmesi
PPA ve reaktif oksijen bileşiklerle inkübasyon

Amaç: PPA'nın uygun olmayan redoks ortamında etkileri

Bulgular: Konsantrasyon, maruz kalma süresi ve ortamın redoks durumuna göre mitokondriyal işlevler hem olumlu hem de olumsuz etkilenebilir

Referans:	Buhnik-Rosenblau K, et al. Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med 2012; 2 5:883–892.
Kalıtsal metabolizma hastalığı:	Hemokromatozis tip I
Model:	Fare
Çalışma planı:	Wild-type ve genetik eksikliği olan fareleri karşılaştırılması Kültür sonrası tRFLP ve 16S rRNA ile gen dizileme analizi
Amaç:	Demir metabolizmasının (Irp2 ^{-/-} ve Hfc ^{-/-} genleri) mikrobiyom üzerine etkisi
Bulgular:	Irp2 ^{-/-} Hfc ^{-/-} fareye göre <i>L. intestinalis</i> oranında artma; hem Hfc ^{-/-} hem de WT fareye göre <i>L. murinus</i> 'ta artma Hfc ^{-/-} WT farelere göre hem Irp2 ^{-/-} hem de Hfc ^{-/-} grubunda <i>Enterococcus faecium</i> <i>L. johnsonii</i> düzeylerinde artma