



## Sağlıklı gönüllülerde hümik asitlerin kolonik mikrobiyom üzerindeki etkisi

Alexander Swidsinski, Yvonne Dörffel, Vera Loening-Baucke, Christoph Gille, Anne Reißhauer, Önder Göktaş, Monika Krüger, Jürgen Neuhaus, Wieland Schrödl

Alexander Swidsinski, Vera Loening-Baucke, Christoph Gille, Anne Reißhauer, Önder Göktaş, Laboratory for Molecular Genetik, Polimikrobiyal Enfeksiyonlar ve Biyofilmler, Tıp Anabilim Dalı, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Endokrinoloji, Charité Universitätsmedizin Berlin, 10098 Berlin, Almanya

Yvonne Dörffel, Poliklinik, Luisenstr. 11-13, Charité Universitätsmedizin Berlin, 10117 Berlin, Almanya

Monika Krüger, Jürgen Neuhaus, Wieland Schrödl, entre for Enfeksiyon Hastalıkları, Veteriner Fakültesi, Leipzig Üniversitesi, 04103 Leipzig, Almanya

Yazar katkıları: Çalışmayı Swidsinski A, Krüger M ve Schrödl W tasarladı; Araştırmayı yürüten Dörffel Y, Neuhaus J; Loening-Baucke V ve Göktaş Ö, taslağı eleştirel bir şekilde gözden geçirdi ve yazdı; Reißhauer A, FISH gerçekleştirdi ve Gille C verileri istatistiksel olarak analiz etti.

Kurumsal inceleme kurulu beyanı: Araştırmalar, Leipzig'deki hayvan kliniklerinde Charite Hastanesi ve Bakterioloji ve Mikoloji Enstitüsü etik inceleme kurulu tarafından onaylandı.

Bilgilendirilmiş onam beyanı: Tüm çalışma katılımcıları, çalışma kaydından önce bilgilendirilmiş yazılı onam verilmiş laboratuvarında çalışan sağlıklı gönüllülerdi.

Çıkar çatışması beyanı: Bildirilecek herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Veri paylaşım beyanı: Ek veri mevcut değil.

Açık Erişim: Bu makale, şirket içi bir editör tarafından seçilen ve harici hakemler tarafından tamamen hakemli olan açık erişimli bir makaledir. Diğerlerinin bu eseri ticari olmayan bir şekilde dağıtmasına, yeniden düzenlemesine, uyarlamasına, üzerine inşa etmesine ve türev çalışmalarını farklı koşullarla lisanslamasına izin veren Creative Commons Atıf Ticari Olmayan (CC BY-NC 4.0) lisansına uygun olarak dağıtılır. orijinal çalışma uygun şekilde alıntılanmıştır ve

kullanım ticari değildir. Bakınız: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

El yazması kaynağı: Davetli el yazması

Yazışma adresi: Dr. Alexander Swidsinski, Moleküler Genetik Laboratuvarı, Polimikrobiyal Enfeksiyonlar ve Biyofilmler, Tıp Bölümü, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Endokrinoloji Bölümü, Charité Universitätsmedizin Berlin, 10098 Berlin, Almanya.  
alexander.swidsinski@charite.de Telefon: +49-30-450514003 Faks: +49-30-450514933

Geliş tarihi: 4 Ekim 2015

Hakem değerlendirmesi başladı: 7 Ekim 2015

İlk karar: 28 Ekim 2015

Revize: 13 Kasım 2016

Kabul tarihi: 3 Ocak 2017

Basında çıkan makale: 3 Ocak 2017

Çevrimiçi yayın tarihi: 7 Şubat 2017

### Soyut

NEŞAN ALMAK

Hümik asitlerin kolonun doğuştan gelen mikrobiyal toplulukları üzerindeki etkilerini test etmek.

### YÖNTEMLER

14 sağlıklı gönüllüde 45 gün boyunca oral hümik asit takviyesinin (Activomin®) kolon mikrobiyomunun konsantrasyonları ve bileşimi üzerindeki etkilerini takip ettik. 10 gün boyunca 3 x 800 mg Activomin®, ardından 35 gün boyunca 3 x 400 mg oral olarak alındı.

Kolonik mikrobiyota, Carnoy sabitlenmiş ve parafine gömülmüş dışkı silindirlere çok sayıda florapaneli için yavaşça (FISH) kullanılarak iki dışkı örneği ve 10, 31 ve 45. günlerde bir dışkı örneği alındı.

Swidsinski A yaşta. Hümik asitler ve kolonik mikrobiyom

farklı bakteri gruplarını temsil eden bir FISH probu kullanıldı.

## SONUÇLAR

Kolonik mikrobiyotanın toplam konsantrasyonu 10. günde %20'den 31. günde %30'a yükseldi ve hümik asit takviyesinin 45. gününe (%32) kadar sabit kaldı ( $< 0.001$ ). Her insandaki konsantrasyon grubu artışı önemli bir şekilde var bağılıydı. Hastaların bireysel mikrobiyal profili değişmeden kaldı. Benzer şekilde, bakteri çeşitliliği sabit kaldı. 35 önemli grubun 24'ünün konsantrasyonları %20'den %96'ya yükseldi. Bac303 ( ) ve Myc657 (mikolik asit içeren ) FISH problemleri ile saptanan iki bakteri grubu azalmıştır ( $> 0,05$ ).

Bacteroides

aktinomisetler

p

Diğerleri etkilenmeden kaldı. Başlangıçta marjinal konsantrasyonlara ( $< 0.1 \times 10^9$  /ml) sahip bakteri grupları, hümik asitlere yanıt göstermedi. öncü gruplarının yoğunlaşmaları Bifidobakterigiller, Enterobacteriaceae ve Clostridium difficile arttı, ancak gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## SONUÇ Hümik

asitlerin sağlıklı kolon mikrobiyomu üzerinde derin bir etkisi vardır ve doğuştan gelen kolon mikrobiyomunu kontrol eden ilaçların geliştirilmesi için potansiyel olarak ilginç maddeler olabilir.

Anahtar sözcükler: floresans mikrobiyoloji; kolonik mikrobiyota; kolonik biyoreaktör; hümik asitler; sağlıklı gönüllüler; oral takviye

© Yazar(lar) 2017. Baishideng Publishing Group Inc. tarafından yayınlanmıştır. Tüm hakları saklıdır.

Temel ipucu: Modern hastalar, genellikle bilimsel olarak değerlendirilmeyen doğal tıbbi ürünlere giderek daha fazla ilgi göstermektedir. Huminler, organik mikrobiyal bozunmadan kaynaklanır ve doğadaki mikrobiyal etkileşimlerin önemli bir aracıdır. Antik çağlardan beri tıbbi endikasyonlar için kullanılmasına rağmen, huminlerin insan mikrobiyomu üzerindeki etkisine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllüler üzerindeki araştırmalarımız, oral olarak uygulanan hümik asitlerin, bireysel mikrobiyomun bakteriyel çeşitliliğinde değişiklik olmaksızın önceden var olan kolon mikrobiyotasının toplam konsantrasyonlarını %20'den %30'a çıkardığını ve fekal transplantasyon veya probiyotiklere ciddi bir değişiklik/alternatif olabileceğini göstermektedir.

Swidsinski A, Dörfel Y, Loening-Baucke V, Gille C, Reißhauer A, Göktas Ö, Krüger M, Neuhaus J, Schrödl W. Sağlıklı gönüllülerde hümik asitlerin kolonik mikrobiyom üzerindeki etkisi. Dünya J Gastroenterol 2017; 23(5): 885-890 Bulunduğu yer: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i5/885.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.885>

## GİRİŞ

Tüm büyük antik kültürler, toprak kalitesinin ve onun tükenmesinin önlenmesinin kesinlikle kritik olduğu tarıma dayalıydı. Toprağın organik doğurganlık substratı olarak humus, antik çağlardan düşünceleri heyecanlandırdı ve hem sağlam araştırmayı hem de şarlatanlığı teşvik etti. Tıbbi uygulamaların ilk açıklamaları Sanskritçe'de ve ayrıca Roma ve Çin'in eski yazılarında bulunabilir. Neredeyse mistik saygıya ve muazzam ilgiye rağmen, hümik asitlerin kimyasal karakterizasyonu ve tanımı 1800'lerin başlarından önce yapılmadı.

Hümik maddeler, toprağın nemlendirme sürecinde oluşan karmaşık organik maddelerdir. Nemlendirme, canlıların ölü kalıntılarını hümik maddelere dönüştüren doğal kimyasal ve mikrobiyal aktiviteyi içerir. Fotosentezden sonra dünyadaki en büyük ikinci organik süreçtir ve fosil kömür, petrol yatakları ve diğerlerinden sorumludur. Mikroorganizmalar organik maddeleri kullanır ve parçalar ve inatçı moleküllerin birikmesine yol açar. Mikroorganizmalar öldüğünde, kendileri parçalanır ve inatçı hümik kütleyle eklenir. Eşzamanlı kimyasal fiziksel polimerizasyon, hümik maddeleri öngörülemez bir maddede değiştirir. Toplamda, hümik maddelerin oluşumu yüzlerce hatta binlerce yıl alabilir ve bunların karakterizasyonunda yüksek çeşitlilik, benzersiz kompozisyon ve aşırı zorluklara yol açar[1,2].

Modern toplumun çevresel ve biyolojik refaha artan ilgisi, huminlerin uygulanmasına yönelik çekişliliği tazeledi. Gastro enterologlar sıklıkla hastaların "doğal" ürünlerle tedavi edilme isteği ile karşı karşıya kalır ve hümik asitler hakkında görüş ister. Bilimsel literatürün incelenmesi, tüm dünyada hümik asitlerin diyet takviyeleri ile yürütülen çok sayıda tıbbi deneyi ortaya koymaktadır. Bildirilen etkiler, anti-inflamatuar ve immün-uyarıcı olduğu kadar analjezik, antimikrobiyal, antiviral/anti-HIV aktivitesi, antioksidan ve hatta felçten koruyucu etkiler gibi farklı, kısmen tutarsız özellikleri içerir[1-3].

Bulguların çarpıcı eklektizmi ve sistematik çalışmaların olmaması, tarafsız bir görüş oluşturmayı zorlaştırıyor. Ayrıca hümik maddeler, düzenlemeye tabi olmayan bir piyasada çok çeşitli ticari isimler ve tanımlar altında dağıtılmaktadır.

Kolon, sindirim artıklarını parçalayan merkezi bir biyo-fermente edici organdır. Mikrobiyal aktivite, hümik asitlerin oluşumunda ve işlenmesinde merkezi olduğundan, doğuştan gelen insan mikrobiyal toplulukları, hümik asitlerin etkilerinin belirgin olacağı ana nesne olmalıdır. Şaşırtıcı bir şekilde, literatürde bu konuyla ilgili hiçbir veri bulamadık. Bu açığı kapatmak için oral olarak uygulanan Activomin®'in (Pharmawerk Weinboehla, Weinboehla, Almanya) konsantrasyonları üzerindeki etkisini araştırdık.

ve insan kolonik mikrobiyomunun çeşitliliği. Activomin® , Almanya'da tescilli ve standardize edilmiş tek hüyük asit preparatıdır.

## MALZEMELER VE YÖNTEMLER

Hastalar, denekler ve numuneler  
Leipzig Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Merkezi ve Polimikrobiyal Enfeksiyonlar ve Biyofilmler Laboratuvarı, Charité Universitäts Medizin Berlin Laboratuvarlarından (24-64 yaş, ortalama 39 yıl, 5) on dört sağlıklı gönüllü erkek ve 9 kadın) 10 gün boyunca ağızdan 3 x 2 kapsül (3 x 800 mg) Activomin®, ardından 35 gün için 3 x 1 kapsül (3 x 400 mg) almıştır. Tedaviden bir hafta önce iki dışkı örneği ve 10, 31 ve 45. günlerde bir dışkı örneği alındı.

Çalışma, Leipzig Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı. Disbiyozun floresan in situ hibridizasyon (FISH) teşhisi için dışkı örneklerinin toplanması , Charité Üniversite Hastanesi etik komisyonu tarafından onaylandı.

### FISH

Kolonik mikrobiyota, Carnoy fikse edilmiş ve parafine gömülmüş dışkı silindirlerinin FISH analizi kullanılarak araştırılmıştır[4]. 3 farklı boyanmış FISH probu (C3 - turuncu, FITC dobe - yeşil, C5 - koyu kırmızı) kullanılarak ve DNA yapıları için DAPI ile zıt boyama kullanılarak eş zamanlı olarak çok renkli FISH , zımbalanmış dışkı silindirlerinin 4 µ m boyuna kesilmiş bölümlerinde gerçekleştirildi. Kesitler SuperFrost artı slaytlara yerleştirildi.

Bir Nikon e600 floresan mikroskopu kullanıldı. Görüntüler bir Nikon DXM 1200F renkli kamera ve yazılım (Nikon, Tokyo, Japonya) ile fotoğraflarla belgelenmiştir.

Bakteriler, gruba özel C3 problemleri kullanılarak ölçüldü. Tüm bakterilerin sayısını değerlendirmek için her hibridizasyonda FITC işaretli üniversal prob kullanıldı, spesifik olmayan bağlanmayı hariç tutmak için C3 problemlerinden farklı bir özgülüğe sahip C5 işaretli problemler kullanıldı. Yalnızca belirli bir FISH probu ve evrensel FISH probu ile hibritlenen, ancak ilgisiz bakteri gruplarından spesifik FISH problemleri ile hibritleşmeyen sinyaller değerlendirildi.

Homojen popülasyonların bakteri konsantrasyonları , 1000 büyütmede kesit yüzeyinin 10 µ m x 10 µ m'sine karşılık gelen oküler rasterin 10 x 106 alanlarından birinde görsel olarak numaralandırılmıştır. Bu sayı, 1 x 10<sup>9</sup> bakteri/ml konsantrasyonuna atanmıştır. , daha önce kullandığımız hesaplama formülüne en çok eşdeğerdir[4].

Bakterilerin mikroskobik alan üzerinde düzensiz dağılımı durumunda, pozitif sinyaller, dağılım gradyanı boyunca oküler rasterin on alanında numaralandırıldı ve ona bölündü.

Swidsinski A yaşta. Hüyük asitler ve kolonik mikrobiyom

Araştırılan bakteri grupları/FISH problemleri Kırk bir bakteriyel FISH probu uygulandı, Tablo 1. FISH problemlerinin özellikleri ve hibridizasyon koşulları kamu kaynaklarında mevcuttur[5]. FISH problemlerinin adları, probeBase çevrimiçi kaynağının (<http://www.microbial-ecology.net/probebase/credits.asp>) kısaltmalarına göre listelenmiştir. Fprau probu 6[6]'da anlatılmıştır.

FISH problemleri, Tablo 1'de daha önce açıklanan dört fonksiyonel gruba göre düzenlenmiştir: temel bakteri, bireysel öncü bakteri, bireysel önemli ve bireysel marjinal veya tesadüfi bakteri[7].

EREC (esas olarak Roseburia), Bac303 (Bacteroides), Fprau (Faecalibacterium prausnitzii) problemleri ile tespit edilen bakteriler, sağlıklı insan deneklerde her zaman mevcuttur ve birlikte kolonik mikrobiyomun yaklaşık yarısına katkıda bulunur. Kolonik biyofermantasyon için açıkça gereklidirler.

Diğer tüm bakteri grupları bireyseldir, yalnızca bazı deneklerde önemli konsantrasyonlarda (ortalama 0,1 x 10<sup>9</sup> / ml) veya marjinal konsantrasyonlarda (ortalama < 0,1 x 10<sup>9</sup> / ml) bulunur.

Bif153 (Bifidobacteriaceae), Cdif198 (Clostridium difficile), Ebac1790 (Enterobacteriaceae) ve Clit135 (Clostridium litu seburense) dahil olmak üzere dört FISH probu , antibiyotik tedavisinden sonra yenidoğanlarda ve nekahat dönemindeki hastalarda yaygın olarak bulunan öncü işlevli bireysel bakteri gruplarını temsil eder. sağlıklı kişilerde nadiren düşük konsantrasyonda bulunur.

### İstatistiksel analiz

Gruplar arasındaki farklar, iki taraflı t-Student U testi kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama ± SD olarak sunuldu, p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Tüm katılımcılar, gevşek dışkı ve şişkinlik geliştiren tek kişi bile dışkı toplama işlemini tamamladı. Başka hiçbir yan etki bildirilmemiştir.

Hüyük asitlerin neden olduğu mikrobiyom değişiklikleri Tablo 1, Activomin® takviyesi öncesinde ve sırasında tek bakteri gruplarının ortalama konsantrasyonlarındaki değişiklikleri özetlemektedir. Tablo 1'deki bakteriler temel, bireysel öncü, bireysel önemli ve bireysel marjinal biyolojik fermantasyon grupları kümelerine göre düzenlenmiştir.

45 günlük hüyük asit takviyesinden sonra ortalama mikrobiyal konsantrasyon, temel gruplarda %14 (p < 0.01), bireysel öncü gruplarda %28 (NS) ve bireysel önemli gruplarda %41 (p < 0.002) arttı. Başlangıçta marjinal konsantrasyonlara sahip tesadüfi bakteri grupları, hüyük asitlere tepki göstermedi.

	sitede hibridizasyon problemleri (109 bakteri/mL)				P değeri
	0. Gün	10. Gün	31. Gün	45. Gün	
Tespit edilen tüm bakterilerin ortalama toplam	85,4 ± 25,6	107,4 ± 15,6	123,7 ± 34,1	126,1 ± 50,1	< 0,001
konsantrasyonları Temel hepsi (n = 3)	36,2 ± 14,7	44,0 ± 5,1	42,7 ± 7,7	42,8 ± 9,0	< 0,01
Erec (Eubacterium rectale, Clostridium coccoides grubu)	11,7 ± 6,9	17,1 ± 2,5	19 ± 4	17,7 ± 4,8	< 0,001
Bac303 (Bakteroitler)	12,9 ± 5,3	12,2 ± 5,7	9,5 ± 4,4	9,9 ± 5,0	ns
Fprau (Faecalibacterium prausnitzii)	11,6 ± 5,9	14,7 ± 3,8	14 ± 3,6	14,7 ± 6,9	ns
Bireysel öncü Hepsisi (n = 4)	7,8 ± 5,0	11,5 ± 9,3	9,9 ± 6,8	10,9 ± 8,5	ns
Ebac1790 Enterobacteriaceae	0,25 ± 0,8	0,6 ± 2,1	1,2 ± 2,3	1,1 ± 2,0	ns
Cdif198 Clostridium difficile Bif153	0,04 ± 0,09	0,01 ± 0,03	0,3 ± 0,93	0,10 ± 0,03	ns
Cins Bifidobacterium Clit135 C. difficile dahil Clostridium lituseburens grubu Bireysel önemli ortalama > 0,1 × 10 <sup>9</sup> /mL Hepsisi (n = 28)	0,5 ± 0,86	0,7 ± 1,05	0,4 ± 1,08	0,4 ± 0,8	ns
	41,7 ± 17,3	51,4 ± 14,0	70,4 ± 28,8	71,6 ± 36,8	< 0,002
ACI623 Acidaminococcaceae sp. (Selenomonas türü değil)	1,4 ± 1,9	0,7 ± 0,8	1,6 ± 2,2	1,2 ± 1,6	ns
AKK406 Akkermansia	2,3 ± 3,7	2,8 ± 4,6	1,9 ± 2,9	2,6 ± 4,1	ns
Ato291 Atopobium kümesi	3,8 ± 2,9	4,9 ± 3,5	6,1 ± 4,5	6,4 ± 3,6	0,01
Bbif186 B. bifidum Blon1004 B. longum Bputre698 Bacteroides putredinis Burkho Burkholderia spp.	0,3 ± 0,9	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,5	ns
	0,7 ± 1,2	0,9 ± 1,5	1,0 ± 1,5	0,6 ± 0,9	ns
	0,8 ± 1,6	0,8 ± 1,3	1,8 ± 2,1	1,6 ± 1,8	ns
	0,7 ± 0,7	1,4 ± 1,0	1,3 ± 1,4	1,3 ± 1,2	0,01
Ceut705 C. eutactus, Coprococcus sp.	3,0 ± 4,4	4,5 ± 5,1	5,6 ± 6,7	4,1 ± 5,2	ns
Chis150 Clostridium histolyticum Cor653	0,6 ± 1,2	1,4 ± 3,6	2,5 ± 4,5	1,5 ± 2,1	ns
Coriobacterium grubu Cvir1414	0,5 ± 0,8	0,8 ± 1,0	1,2 ± 2,2	1,2 ± 1,5	ns
Clostridium viride grubu Ecy1387	1,9 ± 2,1	3,4 ± 2,2	4,2 ± 2,5	4,0 ± 2,1	< 0,001
Eubacterium cylindroides Ehal1469	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,4	1,4 ± 1,1	1,2 ± 0,7	0,01
Eubacterium hallii Eram997 Eubacterium ramulus	0,6 ± 0,9	0,6 ± 1,1	0,7 ± 0,8	0,7 ± 0,8	ns
	0,3 ± 1,3	0,03 ± 0,04	0,7 ± 1,4	1,0 ± 1,5	ns
Lab158 Lactobacillus sp., Enterococcus sp.	0,1 ± 0,2	0,8 ± 1,1	1,7 ± 3,0	0,5 ± 0,9	0,02
Muc1437 Akkermansia muciniphila Myc657	2,8 ± 3,9	1,8 ± 3,2	6,5 ± 7,4	7,8 ± 8,9	0,015
Mycobacterium alt bölümü (mikolik asit içeren Actinomycetes)	3,1 ± 1,5	2,5 ± 1,3	1,6 ± 1,1	1,9 ± 1,9	ns
Phasco741 Phascolarctobacterium faecium Pnig657	0,6 ± 0,9	0,9 ± 0,8	0,8 ± 0,8	1,1 ± 1,1	ns
Prevotella nigrescens ProCo1264 Ruminococcus productus Rfla729 Ruminococcus albus	2,2 ± 3,7	0,7 ± 1,3	2,6 ± 3,1	1,7 ± 2,3	ns
	0,7 ± 2,0	1,5 ± 2,6	1,4 ± 2,3	1,9 ± 3,7	ns
	2,2 ± 3,2	5,5 ± 5,0	4,7 ± 5,0	3,9 ± 4,6	0,02
SFB1 Parçali filament(14%noz bakteri SNA	2,3 ± 3,3	1,6 ± 2,7	2,3 ± 1,6	2,9 ± 1,9	ns
Sphaerotilus natans Strc493 çoğu Streptococcus spp.	4,3 ± 3,7	6,1 ± 5,4	6,8 ± 5,9	5,9 ± 5,8	ns
	1,3 ± 3,3	0,5 ± 1,1	1,9 ± 3,9	3,7 ± 4,9	ns
SUBU1237 Burkholderia spp., Sutterella spp.	1,7 ± 2,6	3,4 ± 2,6	5,6 ± 4,4	5,6 ± 4,2	0,001
Urobe63a Ruminococcus obeum benzeri	1,6 ± 2,3	2,2 ± 2,3	2,5 ± 2,9	3,2 ± 2,4	0,05
Peçe223 Veilonella	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,4	0,6 ± 1,4	0,9 ± 2,1	ns
Ver620 Verruikomikrobium	1,7 ± 3,9	0,5 ± 1,6	1,1 ± 3,2	1,9 ± 5,3	ns
Bireysel marjinal veya tesadüfi ortalama 150 (n = 6)	0,001	0	0	0,001	ns
Cper191 Clostridium perfringens	0,01 ± 0,02	0,01 ± 0,03	0,01 ± 0,02	0,01 ± 0,03	ns
Efaec Enterococcus faecalis	0,01 ± 0,06	0,001 ± 0,002	0,01 ± 0,03	0,07 ± 0,1	ns
MIB724 fare bağırsak bakterisi	0,09 ± 0,30	0,03 ± 0,10	0,3 ± 0,7	0,07 ± 0,20	ns
Pce Burkholderia spp.	0,04 ± 0,20	0,08 ± 0,30	0,8 ± 3,0	0,1 ± 0,5	ns
Rbro730 Clostridium sporosphaeroides, Ruminococcus bromii, Clostridium leptum Urobe63b Ruminococcus obeum benzeri	0,01 ± 0,04	0,0001	0,001	0,6 ± 1,1	ns

Tekli bakteri gruplarının hümik asitlere tepkisi, temel olarak, önemli bakteri gruplarının tüm fonksiyonel kümelerindekiyle aynıydı. Temel (3'te 2) öncü (4'te 3) ve bireysel önemli gruplarda (28'de 19) çoğu bakteri grubunun konsantrasyonları %20 ila %60 oranlarında arttı. Çoğu durumda, artış zaten 10. günde gözlemlendi ve 45. güne kadar devam etti. Nispeten düşük başlangıç ortalama konsantrasyonlarına sahip gruplarda (Ebac1790, Cdif198, Chis150, Eram997, Lab158, Veil223) bir artış %70'in üzerinde ve %70'e kadar olabilir. %96 ama

Bu grupların genel bakteri sayılarına katkısı nispeten düşüktü. Yalnızca Bac303 (Bacteroides) ve Myc657 (mikolik asit içeren Actinomycetes) FISH problemleri ile tespit edilen bakteri konsantrasyonları hümik asit takviyesi altında azaldı, ancak yüksek varyans ve düşük proband sayısı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mikrobiyota konsantrasyonlarındaki artışa, ortaya çıkan yeni mikroorganizmalar değil, önceden var olan gruplar neden olmuştur. Bireysel mikrobiyal profil sabit kaldı. Test edilen kişilerin hiçbirinde

pozitif/negatif bireysel grupların oranı %5'ten fazla değişmektedir.

Hüyük asit takviyesi mikrobiyal çeşitliliği etkilemedi. Her kişi için bakteri için pozitif olan önemli bireysel bakteri gruplarının ortalama yüzdesi, %72 ile zaman içinde hemen hemen aynıydı; %74; %76; Buna göre kontrol günlerinde %72.

Tekli bakteri gruplarının dışkı silindiri üzerindeki dağılımındaki modeller türe bağlı olarak farklılık göstermiş ancak mukus yakın geçici bölgede ve dışkı silindirinin merkezinde hüyük asit takviyesine bakılmaksızın aynı kalmıştır.

## TARTIŞMA

Tıbbi amaçlar ve sağlığın teşviki için besinlere hüyük asit takviyesi yapılmasının kökleri kültürel geleneklere dayanmaktadır. Humus ve bileşenleri, tamamen biyolojik, doğayı destekleyen ve olumlu bir şey olarak kabul edilir. Bununla birlikte, hüyük asitlerin nasıl çalışabileceği mekanizmaları tamamen anlaşılmıştır. Hüyük maddelerin aşırı karmaşık kimyasal yapısı içindeki kimyasal olarak aktif fonksiyonel grupların sınırsız sayıda olması, biyokimyasal araştırmaları ayrıntılı, maliyetli ve yeniden üretilmesi zor hale getirir[1]. Hüyük asitlerin toprağın kalitesi ve mikrobiyomu üzerindeki görünür etkileri bile eski çağlardan beri belirsiz ve geneldir ve bugüne kadar belirli doğrulanabilir ayrıntılarla açıklanmamıştır[8].

Verilerimiz ilk önce hüyük asitlerin gerçekten de geleneksel görüş tarafından önerildiği gibi küresel mikrobiyal büyüme gübreleri olduğunu ve kolonik mikrobiyomun ortalama konsantrasyonlarında %30'dan fazla bir artışa yol açtığını göstermektedir (p < 0.001). Araştırılan 35 önemli bakteri grubundan 24'ü mikrobiyal büyümeyi teşvik etmiştir. Hüyük asitlerden olumsuz etkilenen araştırılan tek mikrobiyal grup Bacteroides (Bac303) ve Mycobacterium alt bölümü mikolik asit içeren Actinomycetes (Myc657) idi. Araştırılan diğer tüm gruplar ya arttı ya da etkilenmedi.

Yeni doğanlarda, stres, iyileşme veya hastalık sırasında, öncü bakteriler, temel bakteri grupları için normalde tipik olan aralıklara katlanarak artar[7]. Çalışmamızda böyle bir reaksiyon gözlemlenmedi. Konsantrasyonlarda %41'e (p < 0.002) ulaşan en derin artış, tek tek önemli bakterilerinkiydi. Öncü grupların konsantrasyonlarındaki artış daha düşüktü (%28) ve istatistiksel olarak anlamlı değildi, bu da konak stresinin ve kolonik mikrobiyomun iyileşmesinin mevcut olmadığını gösteriyor. Fonksiyonel stresin olmaması, tüm deneklerdeki bireysel mikrobiyal profillerin gözlem süresi boyunca sabit kalması ve bakterilerin dışkı silindiri üzerindeki dağılım modellerinin hüyük asit uygulaması altında değişmemesi gerçeğiyle de desteklenir.

Nispeten düşük artış (%14, p = 0,02)

Swidsinski A yaşta. Hüyük asitler ve kolonik mikrobiyom

Çalışmamızda gözlemlenen temel bakteri gruplarının yüzde 100'ü, Bacteroides'in baskılanmasından kaynaklanıyordu ve muhtemelen temel bakteri gruplarının konakçı tarafından zaten normalde maksimum düzeyde teşvik edilmesi ve büyümelerinin sonsuza kadar artırılmaması gerçeğinden kaynaklanıyordu.

Mikrobiyom üzerindeki sayısal etkinin yanı sıra, hüyük asitlerin hangi klinik etkileri desteklediğini bilmiyoruz, çünkü test edilen tüm kişiler sağlıklıydı ve biri hariç tümü, olumsuz veya belirgin olumlu sağlık etkileri olmaksızın Activomin®'i tolere etti.

Bununla birlikte, IBD[9], IBS ve obezite, diyabet, romatizma ve multipl skleroz[10-13] gibi gastroenterolojik olmayan hastalıklarda kolonik mikrobiyotanın çeşitliliği ve konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Mikrobiyomdaki bu değişikliklerin, diğer birçok hastalığın patojenlerinden sorumlu olduğu iddia edilmektedir. Bozulmuş mikrobiyomu onarmak için fekal transplantasyon ve probiyotikler önerilmiş ve klinik olarak test edilmiştir. Bununla birlikte, bu tür transfeksiyonların kontrol edilmesi zordur ve aktarılan mikroorganizmaların kolonda hakim olmasını, yerleşmesini ve çoğalmasını garanti etmez [14].

Hüyük asitler, kolonik mikrobiyota üzerinde derin etkiler gösterir ve iltihaplı bir kolonda, obezitede, romatizmal ve nörolojik bozukluklarda kolonik fermantasyonu kasıtlı olarak etkileyen spesifik ilaçların geliştirilmesi için ilginç bir madde grubu olabilir.

## YORUMLAR YORUMLAR

Geçmiş Hastalar,  
ana akım tıbbin parçası olmayan tıbbi tedavilere artan bir ilgi göstermektedir. Eleştirel tartışma önemlidir, ancak bilimsel yöntemlerle değerlendirilmediğinden yapılması zordur. Hüyükler, mikrobiyal metabolizmanın bir ürünü ve mikrobiyal etkileşimlerin ve aktivitenin önemli bir aracıdır. Doğal gübreler olarak hüyükler eski zamanlardan beri tıbbi endikasyonlar için kullanılmaktadır.

İnsan mikrobiyomunun hüyük aktivitenin ana hedefi olduğuna inanılmaktadır.

Bununla birlikte, hüyüklerin insan mikrobiyomu üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Araştırma sınırları Giderek

artan sayıda çalışma, kolon mikrobiyomunun obezite, sindirim, endokrin, enflamatuar ve otoimmün ve nörolojik bozukluklara dahil olduğunu göstermektedir. Kolon mikrobiyomunu pekiştirmek ve iyileştirmek için farklı yaklaşımlar önerilmiştir. Araştırmanın en önemli noktası, tanımlamanın ötesine geçmek ve mikrobiyom üzerinde kanıtlanmış, kontrollü kademeli etkileri olan maddeleri ve tedavileri tanıtmaktır.

Yenilikler ve atılımlar Sunulan sonuçlar,

ağızdan uygulanan hüyük asitlerin sağlıklı kolonik mikrobiyom üzerinde derin bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Tek mikrobiyal gruplar üzerindeki etkiler çok yönlü olmasına rağmen, tüm kolonik mikrobiyotanın toplam konsantrasyonları %20 ila %30 arttı. Artış, mikrobiyomun bakteriyel çeşitliliğinde değişiklik olmaksızın önceden var olan mikrobiyal gruplarda meydana geldi.

Uygulamalar

Çalışmamızın ana mesajı, hüyük asitlerin, baskıldığı (antibiyotik sonrası, iyileşme) veya değiştirildiği (metabolik bozukluklar, inflamasyon, obezite vb.) ve fekal transplantasyon veya probiyotiklere ciddi bir değişiklik/alternatiftir.

Swidsinski A yaşta . Hümik asitler ve kolonik mikrobiyom

Terminoloji FISH -

floresan in situ hibridizasyon Cy3, FITC, Cy5, DAPI - turuncu, yeşil, koyu kırmızı ve mavi renklere karşılık gelen farklı floresan boyalar.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH), mikroorganizmaların spesifik tanımlanmasını ve morfolojik yönü birleştirir ve sonuç olarak bu amaçlar için özellikle yararlıdır. Her bir bakteri, her bir ribozomun aynı ribozomal RNA kopyasına sahip olduğu 103-105 ribozoma sahiptir.

rRNA'nın bazı bölgeleri türe özgüdür, diğerleri türler, aileler ve hatta krallıklar için evrenseldir. rRNA dizilerine tamamlayıcı olarak sentezlenen ve floresan boya ile etiketlenen oligonükleotitlere FISH problemleri denir. Bakteri içeren numunelere eklendiğinde, FISH problemleri bakteriyel ribozomların rRNA'sı ile hibritlenir. Ek bir floresan artışı gerekli değildir ve her bakterideki çok sayıda ribozom nedeniyle bakteriler doğrudan gözlemlenebilir.

Hakem

değerlendirmesi Bilimsel literatür, tüm dünyada yürütülen hümik asitlerin diyet takviyeleri ile çok sayıda tıbbi deneyi ortaya çıkarsa da. Önceki çalışmaların hiçbiri hümik asitlerin kolonik mikrobiyom üzerindeki etkilerini araştırmadı.

## REFERANSLAR

- de Melo BA, Motta FL, Santana MH. Hümik asitler: Yeni teknolojik gelişmeler için yapısal özellikler ve çoklu işlevler. *Mater Sci Eng C Mater Biol Uygulaması* 2016; 62: 967-974 [PMID: 26952503 DOI: 10.1016/j.msec.2015.12.001] 2 kamyonet Rensburg CE. Hümik Maddelerin Antienflamatuar Özellikleri: Mini Bir İnceleme. *Fitother Res* 2015; 29: 791-795 [PMID: 25732236 DOI: 10.1002/ptr.5319]
- Özkan A, Sen HM, Şehitoğlu İ, Alaçam H, Güven M, Aras AB, Akman T, Silan C, Coşar M, Karaman HI. Hümik Asidin fokal serebral iskemisi üzerindeki nöroprotektif etkisi: sıçanlarda deneysel bir çalışma. *Enflamasyon* 2015; 38: 32-39 [PMID: 25173888 DOI: 10.1007/s10753-014-0005-0]
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, Osowska S, Doerffel Y. Sağlıklı deneklerde ve kronik idiyopatik diyareli hastalarda fekal mikrobiyotanın biyoyapısı. *Gastroenteroloji* 2008; 135: 568-579 [PMID: 18570896 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.017]
- Loy A, Maixner F, Wagner M, Horn M. probeBase--rRNA-hedefli oligonükleotid problemleri için çevrimiçi bir kaynak: yeni özellikler
2007. Nükleik Asitler Res 2007; 35: D800-D804 [PMID: 17099228 DOI: 10.1093/nar/gkl856]
- Suau A, Rochet V, Sghir A, Gramet G, Brewaeys S, Sutren M, Rigottier-Gois L, Doré J. *Fusobacterium prausnitzii* ve ilgili türler, insan dışkı florasında baskın bir grubu temsil eder. *Sistem Uygulaması Microbiol* 2001; 24: 139-145 [PMID: 11403393 DOI: 10.1078/0723-2020-00015]
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Schulz S, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski S. Kolonik biyoreaktörün fonksiyonel anatomisi: Antibiyotiklerin ve *Saccharomyces boulardii*'nin insan dışkı silindirlilerindeki bakteri bileşimi üzerindeki etkisi. *Sistem Uygulaması Microbiol* 2016; 39: 67-75 [PMID: 26723852 DOI: 10.1016/j.syapm.2015.11.002]
- Martinez CM, Alvarez LH, Celis LB, Cervantes FJ. Humus azaltıcı mikroorganizmalar ve bunların çevresel süreçlere değerli katkıları. *Uygulama Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 10293-10308 [PMID: 24220793 DOI: 10.1007/s00253-013-5350-7]
- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. İnflamatuar barsak hastalığında mikrobiyom: mevcut durum ve önümüzdeki gelecek. *Gastroenteroloji* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- Wu GD, Lewis JD. İnsan bağırsağı mikrobiyomunun analizi ve hastalıkla ilişkisi. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 774-777 [PMID: 23643636 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.038]
- Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. Bağırsak Mikrobiyotasının obezite ve Diyabet gelişimindeki rolü. *Lipid Sağlığı Dis* 2016; 15: 108 [PMID: 27317359 DOI: 10.1186/s12944-016-0278-4]
- Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, Drennan MB, Elewaut D. Mikrobiyota romatizmal hastalıkları nasıl şekillendirir. *Nat Rev Romatol* 2016; 12: 398-411 [PMID: 27305853 DOI: 10.1038/nrrheum.2016.85]
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. İnsan ve Hayvan Modellerinde Hastalıklarda Disbiyozun Güncel Anlayışı. *İltihaplı Bağırsak Hastalıkları* 2016; 22: 1137-1150 [PMID: 27070911 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000750]
- Li SS, Zhu A, Benes V, Costea PI, Hercog R, Hildebrand F, Huerta Cepas J, Nieuwdorp M, Salojärvi J, Voigt AY, Zeller G, Sunagawa S, de Vos WM, Bork P. Dayanıklı birlikte yaşama donör ve fekal mikrobiyota transplantasyonundan sonra alıcı suşları. *Bilim* 2016; 352: 586-589 [PMID: 27126044 DOI: 10.1126/science.aad8852]

P-İnceleyen: Lakatos PL, Teramoto-Matsubara OT

S- Editör: Gong ZM L- Editör: A E- Editör: Wang CH





Baishideng Publishing Group Inc tarafından  
yayınlandı 8226 Regency Drive, Pleasanton, CA  
94588, ABD Telefon: +1-925-223-8242  
Faks: +1-925-223-8243 E-posta:  
bpgoffice@wjgnet.com Yardım Masası:  
<http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx> <http://www.wjgnet.com>



Ben SSN 1 0 0 7 - 9 3 2 7



9 7 7 1 0 0 7 9 3 2 0 4 5