



Kardiyovasküler Sağlık ve Hastalıkta Mikrobiyotanın Etkisi

Mediha Sert, Zeynep Özer

Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Konyaaltı Antalya, Turkey

Özet

Son yıllarda yapılan çalışmalar, intestinal mikrobiyotanın insan sağlığı ve hastalığı üzerine etkili olması, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili bulunması nedeniyle, intestinal mikrobiyotanın bireyler üzerine olan etkisine odaklanmıştır. KVH, insidansı oldukça yüksek olan ve ölümlü sonuçlanabilen önemli bir hastalık grubudur. Dünyadaki ölümlerin %31'i KVH nedeniyle gerçekleşmiş olup, bu değer on yıl sonra %41'e ulaşacağı öngörülmektedir. Yapılan çalışmalarda, immün sistem, enflamasyon süreci, endotel hasar ve vasküler değişikliklerin intestinal mikrobiyotayı etkilediği ve bunun sonucunda birçok KVH ve metabolik hastalıkların geliştiği bildirilmiştir. Bu durum intestinal mikrobiyotanın incelenmesi ve düzenlenmesi ile hastalıkların tespit edilebileceği ve önlenmesinin mümkün olabileceği düşüncelerini geliştirmiştir. Bireylerin hastalıklardan korunması ve sağlığın geliştirilerek sürdürülmesinde en büyük rol hemşirelere aittir. Hemşireler güncel yaklaşımlara ilişkin bilgilerini artırmalı, mikrobiyotanın temel yapı ve işlevlerini bilmeli ve geliştirdiği bilgi ve becerilerini bakımlarına yansıtabilmelidir. Kardiyovasküler sağlık ve hastalıkta, intestinal mikrobiyotanın etkisinin mevcut araştırmalara ek prospektif çalışmalar ile desteklenmesi ve farkındalığının artırılması, sağlığın ve hastalıklardan korunma stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir adım olacaktır. Yapılacak çalışmalarla intestinal mikrobiyotanın düzenlenmesinde, KVH'ye ilişkin geliştirilen stratejilerinin kullanılması ile risk altında olan bireylerin KVH'den korunmasının mümkün olacağı ve kardiyovasküler sağlığın sürdürülebileceği öngörülmektedir.

Anahtar sözcükler: Hemşirelik; kardiyovasküler sağlık; kardiyovasküler hastalık; mikrobiyota.

The Effect of Microbiota on Cardiovascular Health and Disease

Abstract

Recent studies have focused the effect of intestinal microbiota on individuals, since intestinal microbiota has an impact on human health and disease, and is associated with many diseases, including cardiovascular diseases (CVD). CVD are an important group of diseases with a high incidence and can result in death. 31% of the deaths in the world are due to CVD and it is estimated that this value will reach 41% after a decade. Studies have shown that immune system, inflammation process, endothelial damage and vascular changes affect intestinal microbiota and as a result many CVD and metabolic diseases develop. This situation has developed the idea that the diseases can be detected and prevented by examining and regulating intestinal microbiota. The most important role in protecting individuals from diseases and developing and sustaining health belongs to nurses. Nurses should increase their knowledge of current approaches, know the basic structure and functions of microbial communities and be able to reflect their knowledge and skills to their care. In cardiovascular health and disease, supporting and increasing awareness of the impact of intestinal microbiota for with the additional prospective studies will be an important step in the development of health and disease prevention strategies. In the regulation of intestinal microbiota with the studies to be done, it is predicted that, with the

İletişim (Correspondence): Dr. Zeynep Özer. Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Konyaaltı Antalya, Turkey

Telefon (Phone): +90 242 310 61 26 **E-Posta (E-mail):** zeynepcanli@akdeniz.edu.tr

Başvuru Tarihi (Submitted Date): 04.02.2019 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 30.04.2019



use of strategies developed for CVD in individuals with risk, can be protected from CVD and that cardiovascular health can be sustained.

Keywords: Cardiovascular health; cardiovascular disease; microbiota; nursing.

Cite this article as: Sert M, Özer Z. The Effect of Microbiota on Cardiovascular Health and Disease. Turk J Cardiovasc Nurs 2019;10(21):25–32.

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenleri arasında yer alan ve insidansı giderek artış gösteren önemli hastalık grupları arasında yer almaktadır.^[1] Dünyada 2016 yılında 17.9 milyon kişinin ölümü kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle gerçekleşmiştir ve 2030'lu yıllarda bu sayının 23 milyona ulaşacağı düşünülmektedir. Ülkemizde ise bir yıl içinde gerçekleşen ölümlerin %47.73'ünden sorumlu olup, ilk sırada gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır.^[2, 3] Bu nedenle KVH'nin risk faktörlerinin azaltılması, hastalığın ilerlemesinin ve komplikasyonlarının önlenmesi oldukça önem teşkil etmektedir.

Alkol, tütün kullanımı, sedanter yaşam şekli, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sağlıksız beslenme gibi kontrol edilebilir faktörler KVH gelişimine neden olan ya da tetikleyen risk faktörleri arasında yer almaktadır.^[3] Ayrıca KVH'ye neden olan farklı birçok mekanizma da yapılan çalışmalarda bildirilmiş olup, son yıllarda immün sistem, enflamasyon süreci, endotel hasar ve vasküler değişikliklerin etkisi araştırılmakta ve araştırma sonuçları, bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler ve metabolik birçok hastalıkla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.^[4]

Vücudun çeşitli bölgelerine yerleşmiş, arkebakteriler, bakteriler, virüsler, ökaryotik mikroorganizmalar ve mantarlar gibi mikrobiyal topluluğun tümüne, mikrobiyota adı verilmekte, bağırsaklara yerleşen mikrobiyal topluluk ise intestinal mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır. İntestinal mikrobiyota yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, diyet, antibiyotik kullanımı, yaşam şekli ve genetik gibi birçok faktör ile etkilenebilen dinamik bir yapıya sahiptir ve besinlerden çeşitli metabolitler üreterek işlev görmektedir.^[5, 6] Besinlerin sindirilmesi, bağırsak motilitesi, enerji sağlanması, intestinal bariyer, vasküler ve immün sistemin düzenlenmesi gibi birçok etkisi nedeniyle günümüzde "metabolik organ" olarak tanımlanmaktadır.^[7] Bu durum, intestinal mikrobiyotada gerçekleşen değişikliklerin vücudu olumlu ya da olumsuz etkileyeceği ve sonucunda da çeşitli hastalıklara neden olabileceği düşüncesini geliştirmektedir.

İntestinal mikrobiyotada gelişen değişiklikler, bağırsak dengesinin bozulmasına neden olmakta ve bu durum disbiyoz olarak adlandırılmaktadır.^[8, 9] Yaşlanma, sağlıksız diyet ve sedanter yaşam gibi KVH risk faktörleri sıklıkla disbiyozu açan etmenler arasında yer almaktadır. Disbiyoz, intestinal geçirgenliği artırarak bozulmuş bariyer fonksiyonuna, bağırsak ödemeine, inflamatuvar sürecin artmasına ve immüni-

tenin olumsuz etkilenmesine neden olmakta,^[8-10] kanser, depresyon, otizm, anksiyete, parkinson gibi nörolojik, gastrointestinal ve renal sistem hastalıkları, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve kalp yetersizliği (KY) gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları, obezite ve diyabet gibi metabolik çeşitli hastalıklara yol açmaktadır.^[1, 11]

Koroner Arter Hastalıkları ve Mikrobiyota

İntestinal mikrobiyota tarafından üretilen metabolik atıkların, disbiyoz nedeniyle birçok hastalıklara yol açabileceği düşünceleri, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar ile mikrobiyota ilişkisinin irdelenmesini artırmıştır. Özellikle, kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık karşılaşılan koroner arter hastalıklarına neden olan aterosklerotik plak dokusunun, mikrobiyal DNA'lar içermesi ve yapılan metabolik analizler sonucu bu plaklar üzerindeki mikrobiyanın, aynı bireyde bağırsakta yer alan mikrobiya özelliklerini taşıdığı belirlenmesi, intestinal mikrobiyotanın koroner arter hastalıkları ile ilişkili olabileceği düşüncelerini desteklemiştir.^[12] Bu sonuç, intestinal mikrobiyota oluşumunu sağlayan ve mikrobiyotayı etkileyen faktörlerin de koroner arter hastalıklarının gelişimine neden olabileceğini göstermiştir.

İntestinal mikrobiyotanın oluşumunda konakçı diyeti, mikrobiyal bileşimin ve intestinal bariyer işlevinin temel belirleyicileri arasında yer almaktadır.^[13] Diyet ile yumurta, karaciğer, sığır ve domuz eti gibi kolin ve fosfatidilkolin içerikli gıdaların alınması ve mikrobiyota tarafından bu gıdaların metabolize edilmesi sonucu trimetilamin meydana gelmekte ve karaciğerde trimetilamin oksidaza dönüştürülmektedir.^[14] Trimetilamin oksidaz, lipit metabolizması ve hücre membranının yapısında yer alan bir protein metabolitidir ve bu metabolitin, koroner arter hastalıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Wang ve arkadaşlarının (2014) yapmış oldukları çalışmada, fosfatidilkolin/kolinle beslenen farelerde, aterosklerozla ilişkili makrofaj reseptörlerinde artış görüldüğü, bu artışın kolesterol birikimi ve köpük hücre oluşumuna neden olduğu bildirilmiş olup, KVH riski olan farelerde ise intestinal mikrobiyotanın inhibe edilmesi sonucunda aterosklerozun baskılandığı belirlenmiştir. Bu nedenle kolinin sindirimi sonucu intestinal mikrobiyotanın etkisiyle oluşan trimetilamin oksidaz seviyesinin, KVH'nin ön gördürücüsü olabileceği ileri sürülmektedir.^[15]

Tang ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, bilinen bir kronik hastalık ve aktif enfeksiyonu olmayan, antibiyotik veya probiyotik almayan 40

sağlıklı yetişkine, 250 mg kolin ve 250 mg fosfatidilkolin uygulaması gerçekleştirildikten sonra, bireylerin trimetilamin oksidaz seviyelerinde artış olduğu, katılımcıların altısında 1 hafta boyunca verilen antibiyotik tedavisi sonrası, tekrar fosfatidilkolin uygulaması yapılmasına rağmen trimetilamin oksidaz seviyelerinde artış olmadığı ve antibiyotik kesildikten en az 1 ay sonra trimetilamin oksidaz seviyelerinin ilk karşılaşmaya oranla farklı düzeylerde tekrar arttığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda trimetilamin oksidaz üretiminin, intestinal mikrobiyota metabolizmasına bağlı olduğu, antibiyotik kullanımı ile üretiminin basıldığı ve artmış trimetilamin oksidaz seviyeleri, artmış majör olumsuz kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[16]

Yapılan çalışmalarda, diyet ile fosfatidilkolin alımı sonucu üretilen trimetilamin oksidaz metaboliti artışının, aort lezyonlarını artırabileceği ve ateroskleroza teşvik edebileceği bildirilmiş ve hastalarda yaklaşık iki kat oranında artmış kardiyovasküler olay (ani kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü ya da inme) riski ile ilişkili bulunarak, KVH'nin bir ön gördürücüsü olduğu gösterilmiştir.^[15, 16]

İntestinal mikrobiyota tarafından, sindirilemeyen karbonhidratların fermentasyonu sonucu, bütirat ve benzeri kısa zincirli yağ asitleri oluşarak, metabolizmada enerjinin kullanılmasını kontrol eden G-protein kenetli reseptörlere bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin de koroner arter hastalıkları ile olan ilişkisi Kimura ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu çalışmada incelenmiştir. Çalışmada, G-protein kenetli reseptör türlerinden biri olan GPR43 reseptörü eksik farelerde, düşük yağlı diyet uygulanmış ve obezite geliştiği gözlenmiş, GPR43'ü adipoz dokuda yüksek farelerde ise, yüksek yağlı diyet uygulanmasına rağmen obezite gelişimi gözlenmemiş ve GPR43'ün aktivasyonunun sağlanması ile yağ birikimi ve bununla birlikte obezite gelişiminin engellendiği gösterilmiştir.^[17] Bu çalışmalar sonucunda, ateroskleroz, diyabet ve obezite gibi KVH risk faktörlerinde, intestinal mikrobiyotanın rolü açıkça bildirilmiştir.

Hipertansiyon ve Mikrobiyota

Hipertansiyon, KVH gelişimi için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu sebeple hipertansiyon kontrolünün sağlanması, kardiyovasküler sağlığın geliştirilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Hipertansiyon, dünyadaki en yaygın kardiyovasküler hastalıklardan biridir, ancak intestinal mikrobiyota ile ilişkili disbiyozun, hipertansiyon gelişimini etkilemesine ilişkin mekanizmalar henüz büyük ölçüde netleştirilememiştir.^[18]

İntestinal mikrobiyotanın oluşumunda ve dengesinin bozulmasındaki faktörlerin, disbiyoz gelişimine neden olarak hastalıklara yol açtığına bildirilmesiyle yapılan çalışmalar

artış göstermiştir. Disbiyozun hipertansiyon üzerine etkisini inceleyen Li ve arkadaşlarının (2017) yapmış olduğu çalışmada, pre-hipertansiyon ve hipertansiyonlu bireylerin mikrobiyota özellikleri incelenmiş, her iki grubun da benzer yapıda mikrobiyotaya sahip olduğu belirlenmiştir. Bunun sonucunda pre-hipertansiyon veya hipertansiyonu olan, bireylerin metabolizma değişikliklerinin, intestinal mikrobiyotayı etkilemesi sonucu gelişen disbiyoz ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir.^[18, 19]

Disbiyoz ile ilişkili hipertansiyon üzerine yapılan diğer bir çalışma sonucunda ise, meyve ve sebze alımının, disbiyoz gelişimini azaltarak intestinal mikrobiyotayı olumlu etkilediği ve düşük hipertansiyon insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[19] Ayrıca, intestinal mikrobiyota içeriğinin değişmesi ile oluşan disbiyoz gelişiminin, hipertansiyon ve vasküler disfonksiyona yol açtığı ve fareler üzerinde yapılan çalışma sonucunda hipertansiyonu olan farelerden alınan fekal mikrobiyotanın, transplantasyon yapılan sağlıklı farelerde hipertansiyona yol açtığı bildirilmiştir.^[18]

İntestinal mikrobiyotayı olumlu etkileyen diğer bir faktör ise diyetle yüksek lif içeren besinlerin tüketilmesidir. Marques ve arkadaşlarının (2017) yapmış olduğu çalışmada, yüksek lifli diyetin, intestinal mikrobiyotayı olumlu etkileyerek hipertansiyon ve KY'nin gelişimini önlediği, bu etkinin artan kısa zincirli yağ asitleri ile ilişkili renin anjiyotensin sisteminin düzenlenmesi sonucunda geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca, mineralokortikoid fazlalığı olan farelerin, kontrol diyeti ile beslenen farelere kıyasla hem yüksek lifli diyet hem de asetat takviyesi sonucunda, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kardiyak fibroz ve ventriküler hipertrofinin de önemli ölçüde azaldığı bildirilmiş, bu sonuç ise yüksek lifli diyet ve asetatın kardiyak koruyucu etkisine, renal EGR1 gen regülasyonunun da eşlik etmesi ile ilişkilendirilmiştir.^[19]

Kan basıncı kontrolünde bir diğer mekanizma olarak, renal ve vasküler olfaktör reseptörü (Olfr)78 ve GPR41 reseptörlerinin etkili olduğu bildirilmiş, Olfr78'in stimülasyonu sonucu kan basıncının arttığı, GPR41'in stimülasyonu sonucunda ise kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. Bu durumun intestinal enterik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşim sonucu geliştiği, intestinal mikrobiyotanın sempatik aktivasyon ve intestinal dokulara lenfosit taşınmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda intestinal mikrobiyotanın hipertansiyon ile olan ilişkisi ve probiyotikler ile uygulanan tedavinin kan basıncının düşürülmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.^[20-22]

Kalp Yetersizliği ve Mikrobiyota

Kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık karşılaşılan, dünyadaki en önemli ölüm ve morbidite nedeni olan ve kardi-

yovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile insidansının azaltılması mümkün olabilen bir diğer hastalık ise KY'dir. Komplikasyonları ile bireyin yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkilemesi nedeniyle, KY gelişimine ya da ilerlemesine neden olan faktörlerin yönetilerek kontrol altına alınması önem taşımaktadır. KY gelişimine neden olan birçok mekanizma bildirilmiş olup, mikrobiyota ile ilişkili disbiyozun, KY patogenezinde rol alan sistemik inflamasyonu tetikleyerek KY'ye yol açabileceği ön görülmektedir.^[23]

Kalp yetersizliği patogenezinine ilişkin, Niebauer ve arkadaşlarının (1999) yapmış olduğu çalışmada, kardiyak outputun azalması ve sistemik konjesyonun artması, intestinal bakteriyel lokasyonun ve buna ilişkin endotoksinlerin dolaşımında artışına sebep olduğu, bu durumun da, intestinal dokularda iskemi ve ödem gelişimine yol açabileceği ön görülmüş, periferik ödemi bulunan bireylerde, periferik ödemi olmayan bireylere oranla, plazma endotoksin ve inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α IL-1, IL-2, IL-6 ve C-reaktif protein gibi) konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ve diüretik kullanımı ile endotoksin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca yüksek düzeyde TNF- α ve IL-6 seviyelerinin, kalp fonksiyon bozukluğu ve prognozun şiddeti ile ilişkili olabileceği, inflamasyona, fibroz gelişimine, mikrovasküler ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir.^[24]

İnflamasyonu tetikleyen mikrobiyal bileşenler gibi bazı bakteriyel metabolitler de sitotoksitete neden olabilmekte ve inflamasyonu tetikleyebilmektedir. İntestinal mikrobiyota tarafından diyet ile alınan fosfatidilkolin, kolin ve karnitinden üretilen organik bir bileşik olan trimetilamin, bu metabolitler arasında yer almaktadır. Wang ve arkadaşlarının (2014) yürütmüş olduğu çalışmada, KY'li bireylerde, KY olmayan sağlıklı bireylere oranla plazma trimetilamin oksidaz seviyesinin daha yüksek düzeyde olduğu ve bu durumun sağ kalımı azalttığı, ayrıca doğrudan ve dolaylı olarak ventriküler remodeling ve KY fenotipinin gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.^[15]

Tang ve arkadaşları tarafından (2014), farelerle yapılan diğer benzer bir çalışmada ise, yüksek kolin içerikli diyetle beslenen farelerde, yeterli kolin miktarı ile beslenen farelere kıyasla daha yüksek trimetilamin oksidaz seviyeleri ve hızlandırılmış ventriküler remodeling geliştiği saptanmış, ayrıca yüksek kolin diyeti olan farelerde, fibrozis gelişiminde de belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre trimetilamin üretiminin inhibisyonu ile KY'nin azaltılabileceği ve uzun dönemde sonuçların iyileştirilebileceği öngörülmüştür.^[25] İntestinal mikrobiyota ile ilişkili disbiyozun KVH'nin patogenezinde yer aldığı bu çalışmalar ile açıkça gösterilmiş olup, disbiyoz modülasyonunun KVH insidansını azaltılabileceği ön görülmektedir.^[15, 23-25]

İntestinal Mikrobiyotanın Düzenlenmesi ve Hemşirenin Rolü

İntestinal mikrobiyotanın ve metabolitlerinin kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar ile ilişkili bulunması, intestinal mikrobiyotanın düzenlenmesiyle hastalıkların gelişiminin önlenebileceği ya da sonuçların iyileştirilebileceğini düşündürmektedir. İntestinal mikrobiyotanın prebiyotikler, probiyotikler ve simbiyotikler ile düzenlenmesi veya fekal mikrobiyota transplantasyonu uygulanabilecek terapötik müdahale yöntemleri arasında yer almaktadır.^[1, 12]

Prebiyotikler, intestinal mikrobiyotadaki faydalı bakterilerin etkinliğini ve sayısını artıran, vücudun probiyotiklerden yararlanmasını destekleyen sindirilmeyen bileşenlerdir. Probiyotikler ise besinler ile birlikte alınabilen veya ayrıca hazırlanabilen, canlı mikroorganizmalardır. Bu bileşenler intestinal mikrobiyotanın ekolojik dengesini sağlayarak etki göstermektedir.^[26]

Probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanıldığı bileşimler ise simbiyotikler olarak adlandırılmaktadır. Bir diğer terapötik müdahale yöntemi olan fekal mikrobiyota transplantasyonu da sağlıklı olan bireylerden alınarak süspansiyon haline getirilmiş olan gaitanın nazoduodenal kateter vasıtasıyla veya enema gibi yöntemler ile kişinin intestinal lümenine aktarılması işlemidir.^[27]

Mikrobiyotanın düzenlenerek KVH gelişiminin önlenmesinde hemşirelere büyük roller düşmektedir, riskli bireylerin belirlenmesi, risk faktörlerinin azaltılması ve kişilerin yaşam şekillerinin, duygu durumlarının değerlendirilip, düzenlenerek sürdürülmesini sağlamaları gerekmektedir. Özellikle bireylerin beslenmeleri konusunda danışmanlık yapmaları, mevcut diyetlerinin değerlendirilmesi, uygun değişikliklerin sağlanması önem taşımaktadır.^[28, 29] Bu süreçte ulaşabileceği her bireye ulaşmaları, sağlığı teşvik edici uygulamaları planlamaları, bireylerin sağlıklı beslenmesi konusunda tutarlı ve doğru bilgilendirilmelerini sağlamaları ve tüm bu adımları sağlık standartlarına ve güncel kanıtlara uygun olarak gerçekleştirmeleri, bireylerin sağlığının geliştirilmesi ve hastalıkların önlenmesi için dikkat edilmesi gereken önemli adımlar olacaktır.^[30]

Bireylerin etkili ve yeterli beslenmesi ve hidrasyonun sağlanması, intestinal floranın en iyi şekilde korunması, bu sayede refahın sağlanarak sağlığının desteklenmesi ve hastalıkların önlenmesi mümkün olabilecektir. Hemşireler, bireyleri pirinç, ekmeke, kepekli gıdalar gibi nişasta ve lif içeren gıdaları tüketmeleri, günde en az 5 porsiyon sebze ve meyve yemeleri, balık, baklagiller gibi proteinden zengin gıdaların alımını sağlamaları, düşük glisemik indeksli, az yağlı ve doymamış yağ içeren yiyeceklerin seçimi, süt ve süt ürünlerinin tüketiminin önemi konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

dirmeleri gerekmektedir.^[30] Ayrıca, bu süreçte önemli olan hidrasyon sağlanması açısından günde en az 6-8 bardak sıvı tüketmeleri, tek gıda grubu yerine çeşitliliği sağlayarak beslenmeleri, bazı kanser ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde rolü olduğu bildirilen D vitaminin günlük alımını sağlamaları, bilinçsiz antibiyotik kullanımı, sağlıklı ve düzensiz beslenme ve sigara kullanımının mikrobiyota üzerine olan olumsuz etkisi konusunda bireylere rehberlik etmeleri gerekmektedir.^[28-30]

Mikrobiyota doğumdan ölüme kadar değişkenlik gösteren dinamik bir yapıdır. Hemşireler hem mevcut hem de gelecekteki sağlığı korumayabilmek için, her yaşta bireylere bütüncül ve bireye özgü bir bakım vermelidir. Bireyleri özellikle hijyene dikkat etmeleri ve beslenme açısından uygun koşullarda hazırlanmış gıdaların, tarhana, turşu, kefir, yoğurt gibi probiyotikler ile meyve, sebze, lifli gıdalar gibi prebiyotiklerin tüketilmesi konusunda bilgilendirmelidir.^[28, 29]

Diyet

Hiperkolesterolemi ve dislipidemi KVH gelişiminde, müdahalede birincil hedef grubu olan risk faktörleri arasında yer almaktadır. Serum LDL, özellikle kan akımının yavaş olduğu plak ya da arteriyel alanda birikir ve makrofajların bölgeye çekilmesine neden olur. Gerçekleşen oksidasyon sonucunda lipoproteinler ile birlikte köpük hücrelerine dönüşür.^[31] Bu hücreler kemotatik aktivite ile sitokinleri serbest bırakarak inflamatuvar süreci tetikler. Vasküler geçirgenlik artar, lökotiren C4, metaloproteinaz ve doku faktörleri salgılanır ve bu durum oluşan plağın yırtılmasına yol açarak ölümcül tromboz ya da iskemi ile sonuçlanabilir.^[32] Bu nedenle KVH risk faktörlerinin azaltılması ve KVH'yi etkileyen intestinal mikrobiyotanın düzenlenmesi gerekliliği söz konusudur.

Diyet içeriği, intestinal mikrobiyotayı toplam kalori alımı ve obeziteden daha fazla etkilemektedir.^[33] Bitki bazlı protein alımı sonucunda *Bacteroides*'in azaldığı, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'un ise arttığı, bu durumun da pozitif sağlık sonuçları ile ilişkili olduğu, hayvan bazlı protein alımının ise bu bakteriler üzerine tam tersi etki ile negatif sağlık sonuçlarına yol açarak KVH riskini de artırdığı bildirilmektedir.^[34-37]

Protein diyeti ile benzer şekilde diyetle yağ tüketimi de mikrobiyotaya farklı etkiler göstermektedir. Uzun zincirli doymuş yağ tüketiminin *Bacteroides* ve *Bilophila*'yı artırarak negatif sağlık sonuçlarına yol açtığı, doymamış yağ asitlerinin ise yararlı laktik asit bakterilerini artırarak metabolik disfonksiyonu önlediği bildirilmektedir.^[38-41]

Karbonhidrat diyeti ise kimyasal sınıfı ile ilişkili olarak intestinal mikrobiyotayı etkilemektedir. Sindirilemeyen karbonhidratlar, intestinal mikrobiyota ile fermente edilerek prebiyotik olarak adlandırılmaktadır. Bu durum bakteriyel çeşitliliği artırmaktadır Akdeniz diyeti (lifli, doymamış yağ

asitleri, meyve ve sebze içeriği yüksek) ile beslenen bireylerde mikrobiyal bakteri çeşitliliğinin ve yararlı bakteri sayısının arttığı, Batı diyeti (hayvansal protein, doymuş yağ, düşük lif içerikli) ile beslenen bireylerde ise mikrobiyal çeşitliliği ve yararlı bakteri sayısının önemli düzeyde azaldığı bildirilmektedir.^[39, 42-44]

Probiyotikler

Probiyotikler intestinal dengeyi sağlamak için uygulanan canlı yararlı bakteri takviyeleridir. Anti bakteriyel bileşik üretimi, pH modülasyonu ve patojenlere karşı koruma gibi farklı mekanizmalar ile etki etmektedirler.^[45, 46] Probiyotikler, yoğurt gibi mayalanmış gıdalar ile, sıvı ya da kapsül halinde alınabilmektedir.^[47, 48] Yapılan çalışmalarda probiyotik takviyesinin kan basıncını anlamlı derecede azalttığı, çoklu probiyotik türleri takviyesi halinde ise daha etkili sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.^[49]

Özellikle mayalanmış süt ürünleri ile probiyotik tüketiminin, kapsül ya da sıvı ile probiyotik tüketimine oranla kan basıncını daha etkili düşürdüğü yapılan çalışmada gösterilmektedir. Ayrıca bu çalışma ile probiyotik tüketiminin total ve LDL kolesterolü düşürmede de etkili olduğu bildirilmektedir.^[50] Fareler üzerine yapılan çalışmalarda, probiyotik takviyesinin kardiyovasküler sağlığı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Probiyotik takviyesi yapılan farelerde aterosklerozun azaldığı, kan basıncının ise düştüğü belirlenmiştir.^[51-53]

Prebiyotikler

Prebiyotikler, intestinal mikrobiyotanın bileşimi ve aktivitesini etkileyen, sindirime dirençli karbonhidratların fermentasyonu sonucu oluşan bileşiklerdir.^[26] İntestinal mikrobiyotanın düzenlenmesinde prebiyotik takviyesi kullanımı, kardiyovasküler sağlığın geliştirilmesi için uygulanabilecek terapötik bir yaklaşımdır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 15 günlük prebiyotik takviyesinin, nitrik oksit üreten bakteri sayısında artış sağladığı ve vasküler endotel fonksiyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[54] Diğer çalışmalarda ise, prebiyotik kullanımının, serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmede ve endotel vasküler reaktiviteye yararlı etkiler sağladığı, bildirilmiştir.^[55, 56]

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

İntestinal mikrobiyotanın birçok hastalıkla ilişkili olduğunun belirlenmesi ve düzenlenmesi ile hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceği düşüncesini geliştirmiştir.^[57] Fekal mikrobiyota transplantasyonu, mikrobiyal modülasyonu sağlamak için, sağlıklı bireylerden alınan fekal örneğin, süspansiyon haline getirilerek diğer bireye transplante edilmesiyle uygulanan terapötik müdahale yöntemidir.^[27]

İlk kez 1958 yılında, enterokolit tedavisi amacı ile kullanılmıştır.^[58] Günümüzde ise fekal mikrobiyota transplantasyonunun en sık kullanıldığı hastalıklar: C. Difficile enfeksiyonu, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, kronik diyare veya konstipasyon, kolon ülserleri, obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır.^[59] Fekal mikrobiyota transplantasyonunun kontrendike olduğu durumlar ise: immüno-supresif tedavi, gastrointestinal maligniteler, aktif HIV/ HBV/ HCV enfeksiyonu, intravenöz ilaç bağımlılığı, çoklu cinsel partneri olan ya da homoseksüel bireyler ve kemoterapi ya da radyoterapi uygulanan bireylerdir.^[59, 60]

Transplantasyon öncesi, uygulanacak hasta için uygun donör seçiminin yapılmış olması gerekmektedir. Bu süreçte donör bireylere; kan testi, gaita kültürü ve mikroskopisi gibi testler ile birlikte malignite ve enfeksiyon taraması yapılmaktadır. Ayrıca antibiyotik kullanımı başta olmak üzere çeşitli ilaç tedavileri, düzensiz ve sağlıklı diyet gibi intestinal mikrobiyotayı olumsuz etkileyebilecek faktörlerin olup olmadığı da sorgulanmalıdır.^[27]

Transplantasyon yapılacak gaita miktarı net değildir, yapılan uygulamalarda 50-200gr aralığında kullanılmıştır. Alınan gaita, serum fizyolojik ya da %4 süt ile dilüe edilerek süspansiyon haline getirilir, transplantasyon ise, 6-8 saat içinde gerçekleştirilmelidir.^[61, 62]

Transplantasyon yapılacak hastanın hazırlanması, transplantasyon şekline göre değişiklik göstermektedir. Genellikle işlem enama ya da kolonoskopi ile yapılacaksa, öncesinde hastaya laksatif ya da lavman uygulaması yapılmaktadır. Ayrıca bireyin tanısına ilişkin antibiyotik kullanımı da gerekebilmektedir. İşlem nazoduodenal ya da nazojejunal sonda ile yapılacaksa özel bir hazırlık işlemi gerekmemektedir.^[63]

Fekal mikrobiyota transplantasyonu üzerine yapılan bir çalışmada, KVH risk faktörlerinden obezite ve metabolik sendromu olan bireylerin tedavisinde, fekal transplantasyonunun etkili olabileceği bildirilmiş, zayıf bireylerden alınan örneğin, obez bireylere transplantasyonu sonucunda, obez bireylerin serum trigliserid düzeylerinin azaldığı ve periferik ve hepatik insülin direncinin ise düzenlendiği gösterilmiştir.^[64]

Sonuç

Yapılan çalışmalarda intestinal mikrobiyotanın kardiyovasküler sağlık ve hastalıklar ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, intestinal mikrobiyotanın düzenlenmesinin KVH'nin önlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bireylerin hastalıklardan korunmasında başta hemşireler olmak üzere sağlık çalışanlarına büyük rol ve sorumluluklar düşmektedir. Hemşirelerin, güncel yaklaşımları takip etmelerinin, intestinal mikrobiyotanın sağlık üzerindeki etkisinin, mikrobiyotayı olumlu ve olumsuz düzeyde etkileyen faktörle-

rin, mikrobiyotanın temel yapısı, işlevleri ve düzenlenmesini bilerek bakımlarında uygulamalarının, KVH insidansını azaltacağı ön görülmektedir. Ayrıca KVH ve kardiyovasküler sağlık ile intestinal mikrobiyotanın ilişkisini irdeleyen mevcut çalışmalara ek araştırmaların artırılması, bireylerin sağlığının sürdürülmesi, hastalıklardan korunması ve tedavinin sağlanmasına olanak tanıyabilecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazarlık Katkıları: Konsept: M.S., Z.Ö.; Dizayn: M.S., Z.Ö.; Veri Toplama veya İşleme: M.S., Z.Ö.; Analiz veya Yorumlama: M.S., Z.Ö.; Literatür Arama: M.S., Z.Ö.; Yazan: M.S., Z.Ö.

Kaynaklar

1. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res* 2017;120:1183–96.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı Eylem Planı 2015-2020. Ankara, 2015.
3. WHO. World Heart Day. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/. Accessed May 9, 2019.
4. Altuntaş Y, Batman A. Microbiota and metabolic syndrome. [Article in Turkish]. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:286–96.
5. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, De Candia E, Gasbarrini A, Grieco A. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:120.
6. Sarkar S, Das B, Banerjee SK. Insights into the human gut microbiome and cardiovascular diseases. *J Pract Cardiovasc Sci* 2018;4:10–4.
7. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21:8787–803.
8. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352:560–4.
9. von Martels JZH, Sadaghian Sadabad M, Bourgonje AR, Blokzijl T, Dijkstra G, Faber KN, et al. The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobe-anaerobe interphase of the human gut. *Anaerobe* 2017;44:3–12.
10. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol* 2017;38:206–16.
11. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J* 2016;92:286–300.
12. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4592–8.

13. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26164.
14. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- κ B. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 22 [E-pub ahead of print], doi: 10.1161/JAHA.115.002767.
15. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014;35:904–10.
16. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575–84.
17. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013;4:1829.
18. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017;5:14.
19. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017;135:964–77.
20. Sharkey KA, Savidge TC. Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2014;181:94–106.
21. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res* 2017;120:312–23.
22. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3047–52.
23. Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2016;13:103–9.
24. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838–42.
25. Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1908–14.
26. TDK. İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü. 2nd edition. Ankara, 2015.
27. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:781–803.
28. McElroy KG, Chung SY, Regan M. CE: Health and the Human Microbiome: A Primer for Nurses. *Am J Nurs* 2017;117:24–30.
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–322.
30. Patience S. Advising patients on nutrition and healthy eating. *Br J Nurs* 2016;25:1182–6.
31. Charo IF, Taub R. Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:365–76.
32. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852–66.
33. Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:738–47.
34. Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol* 2011;145:267–72.
35. Hentges DJ, Maier BR, Burton GC, Flynn MA, Tsutakawa RK. Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans. *Cancer Res* 1977;37:568–71.
36. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al.; ANR MicroObes consortium. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013;500:585–8.
37. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576–85.
38. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559–63.
39. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105–8.
40. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:216–23.
41. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab* 2015;22:658–68.
42. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213–23.
43. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009;1:6ra14.
44. Turnbaugh PJ. Microbes and Diet-Induced Obesity: Fast, Cheap, and Out of Control. *Cell Host Microbe* 2017;21:278–81.
45. Çakır İ, Çakmakçı LM. Probiyotikler: Tanımı, Etki Mekanizması, Seçim ve Güvenirlik Kriterleri. *Gıda* 2004;29:427–34.

46. Karahan ZC, Güvener E. Probiyotikler. *Flora* 1999;4:156–62.
47. Khan MW, Kale AA, Bere P, Vajjala S, Gounaris E, Pakanati KC. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:81–94.
48. Gionchetti P, Lammers KM, Rizzello F, Campieri M. VSL#3: an analysis of basic and clinical contributions in probiotic therapeutics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:499–513.
49. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014;64:897–903.
50. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One* 2015;10:e0139795.
51. Mencarelli A, Cipriani S, Renga B, Bruno A, D'Amore C, Distrutti E, et al. VSL#3 resets insulin signaling and protects against NASH and atherosclerosis in a model of genetic dyslipidemia and intestinal inflammation. *PLoS One* 2012;7:e45425.
52. Chan YK, El-Nezami H, Chen Y, Kinnunen K, Kirjavainen PV. Probiotic mixture VSL#3 reduce high fat diet induced vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *AMB Express* 2016;6:61.
53. Gómez-Guzmán M, Toral M, Romero M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M, et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:2326–36.
54. Catry E, Bindels LB, Tailleux A, Lestavel S, Neyrinck AM, Goossens JF, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut* 2018;67:271–283.
55. Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou HW. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:9–20.
56. Cosola C, De Angelis M, Rocchetti MT, Montemurno E, Maranzano V, Dalfino G, et al. Beta-Glucans Supplementation Associates with Reduction in P-Cresyl Sulfate Levels and Improved Endothelial Vascular Reactivity in Healthy Individuals. *PLoS One* 2017;12:e0169635.
57. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012;590:447–58.
58. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854–9.
59. Çelebi G, Uygun A. İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon. *Güncel Gastroentoloji* 2013;17:153–6.
60. Demirci H, Uygun A. Fekal Transplantasyon Nasıl ve Kime Uygulanmalı? *Güncel Gastroentoloji* 2014;18:444–7.
61. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al.; Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044–9.
62. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:693–702.
63. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Walker AW, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:409–15.
64. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:79–84.