



# SHIME teknolojisi kullanılarak PPI kaynaklı bağırsak dengesizliğinde *Bacillus clausii*'nin koruyucu ve onarıcı mekanizmaları

Zefferino Righetto, Daniel Marquez ve Marcos Perez III, MD

Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) uzun süreli kullanımı bağırsak florasında dengesizliğe yol açabilir ve bu durum probiyotikler kullanılarak düzeltilir. Çalışma, İnsan Bağırsak Mikrobiyal Ekosistemi Simülatörü® (SHIME) modelini kullanarak PPI kaynaklı disbiyozu takiben *B. clausii*'nin bağırsak mikrobiyota sağlığı üzerindeki probiyotik etkilerini kanıtlamıştır. Probiyotik, gözlemlenen diğer etkilerin yanı sıra mikrobiyal çeşitliliği ve bütirat seviyelerini özellikle iyileştirmiştir.

Şon kanıtlar, antibiyotiklerin ötesinde proton pompası inhibitörlerinin (PPI) de disbiyozu neden olabileceğini göstermiştir [1–3]. *Bacillus clausii* suşları O/C, N/R, SIN ve T (EG) içeren bir probiyotik, on yıllar boyunca etkililiğini ve güvenliliğini kanıtlamış ve başlangıçta antibiyotiklere atfedilen sindirim semptomlarını önlemede *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının tedavisi için üçlü tedaviye (iki antibiyotik ve bir PPI) etkili bir yardımcı olmuştur [4, 5]. Artık, *B. clausii*'nin PPI kullanımı ile bağırsak mikrobiyotasının korunması ve restorasyonundaki rolü kanıtlanmıştır [6].

## İnsan İntestinal Mikrobiyal Ekosisteminin Üçlü-Mukozal-Simülatörü® (Üçlü-M-SHIME) modeli

Duysburgh ve ark. (2023), yüksek düzeyde bütirat üreten türlere sahip bir donörden alınan dışkı örneklerini kullanarak 9 haftalık bir in vitro Üçlü-M-SHIME modeli oluşturmuştur (Şekil 1). Amaç, belirli bir donörün gastrointestinal sisteminin farklı bölgelerini (yani ileum, proksimal ve distal kolon) ve bunlara karşılık gelen mikrobiyotayı çoğaltmaktır [7]. Mikrobiyal ekosistem ve metabolik aktivitelerdeki değişiklikler Kontrol (yalnızca PPI), Önleyici (PPI + Enterogermina® [EG] birlikte uygulanır) ve İyileştirici (PPI + EG daha sonra uygulanır) olmak üzere üç çalışma kolunda değerlendirilmiştir. Ayrıca, PPI kaynaklı disbiyoz ile ilgili sonuçlar ve *B. clausii* etki mekanizması üzerine post hoc hipotezler araştırılmıştır.

## Mikrobiyal topluluk kompozisyonu ve ilişkili değişiklikler

*B. clausii* seviyeleri, tedavi aşamasının kontrol ve önleyici kolunun hem lümeninde hem de mukozasında önemli ölçüde

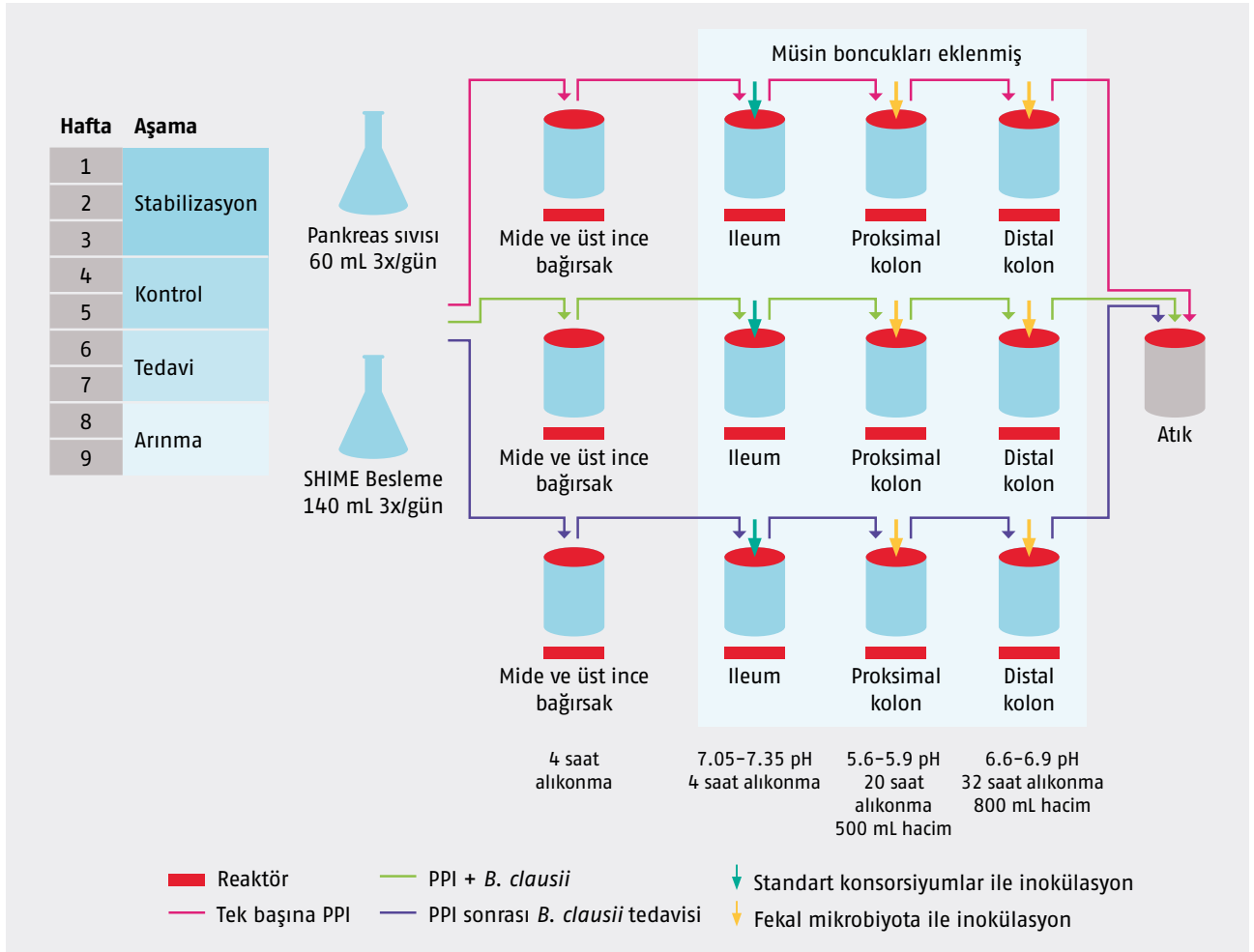
yükselmiş, arınma aşamasında EG ile tedavi edilen kollarında ise tam tersi olmuştur (tüm karşılaştırmalar için  $p < 0,001$ ). Bu durum, bu *B. clausii* suşlarının hem lümenal hem de mukozal ortamlarda hayatta kaldığını ve çoğaldığını göstermektedir. Kontrol (her biri için  $p < 0,001$ ) ve önleyici kol (her biri için  $p < 0,05$ ) için tedavi aşamasında ve küratif kol için arınma aşamasında (her biri için  $p < 0,001$ ; Şekil 2) bu ortamların her ikisinde de daha yüksek bir mikrobiyal çeşitlilik raporu edilmiştir.

*B. clausii*, tedavi edici ve önleyici kolların her ikisinde de distal kolonda *Gemmiger formicilis* ve *Akkermansia muciniphila* gibi doğal bakterilerin ve önleyici kolda proksimal kolonda *Prevotella denticola*'nın bakteri sayısını koruyabilmiştir, bakteri sayısı aksi takdirde PPI ile azalabilirdi.

Çalışmanın ilgili kollarında çeşitli aşamalarda bütirat seviyelerinde önemli bir artış olması, EG'nin bu kısa zincirli yağ asidi seviyelerini artırmada rol oynadığını göstermektedir:

- önleyici ve iyileştirici kolların tedavi aşamaları (her biri için  $p < 0,004$ )
- Önleyici (tedavi aşaması) ve iyileştirici kolların (yıkama aşaması) proksimal ve distal kolonu ile ilgili PPI kontrol kollarının tedavi aşaması (her biri için  $p < 0,001$ )

Bağırsak hücrelerinin birincil enerji kaynağı olan bütirat, bağırsak hareketliliğini ve endokrin işlevlerini, geçirgenliğini ve bağışıklık yanıtlarını etkiler [8]. Bu nedenle, probiyotik kullanımından sonra artan bütirat seviyeleri, genel bağırsak sağlığının korunmasında faydalı bir rol oynadığını göstermektedir [8].



Şekil 1. Üçlü-M-SHIME modelinin tasarımı (Duysburgh ve ark. 2023 [7]'den uyarlanmıştır)

Bu model, alıkonma süreleri ve pH dahil olmak üzere tüm GI kanalını simüle edecek şekilde optimize edilmiş ve birleşik bir mide + ince bağırsak reaktöründen oluşmuştur. İleal bölge ileal konsorsiyumla, proksimal ve distal kolon bölgeleri donör kaynaklı fekal konsorsiyumla inoküle edilmiş ve ileal ve kolonik ortamlardaki mukozal ortamı çoğaltmak için müsin boncukları eklenmiştir. Her aşamada, lümenal ve mukozal ortamın her reaktöründen örnekler toplanmıştır.

h: saat; PPI: proton pompası inhibitörü; Üçlü-M-SHIME: İnsan Bağırsak Mikrobiyal Ekosisteminin Üçlü-Mukozal-Simülatörü

Bu çalışmanın diğer önemli bulguları arasında *B. clausii*'nin bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini artırarak PPI kaynaklı disbiyozu azaltmadaki rolü; bağırsak mikrobiyota seviyeleri (özellikle *Coriobacteriaceae*, *Selenomonadaceae*, *Akkermansiaceae*, *G. formicilis*, *A. muciniphila*, *S. bovis* ve *P. denticola*) üzerindeki PPI kaynaklı etkilere karşı çıkması; ve asetatın bütirata dönüştürülmesi, böylece bütirat seviyelerinin ve üreticilerinin yükselmesi yer almaktadır.

*In vitro* modeller, mekanizmaları aydınlatmak için uygun ve non-invazif bir yaklaşım sunarken, çalışma yazarları, karıştırıcıların kontrol edilmesi, sonuçların *in vivo* ve klinik uygulamaya çevrilmesi ve bulguların insan popülasyonuna ekstrapole edilmesi gibi metodolojik sınırlamaların farkındadır. Yine de bu çalışma, daha sağlam çalışma tasarımları kullanılarak gelecekte yapılacak araştırmalarda bulguların doğrulanması için bir kaynak sunmaktadır.

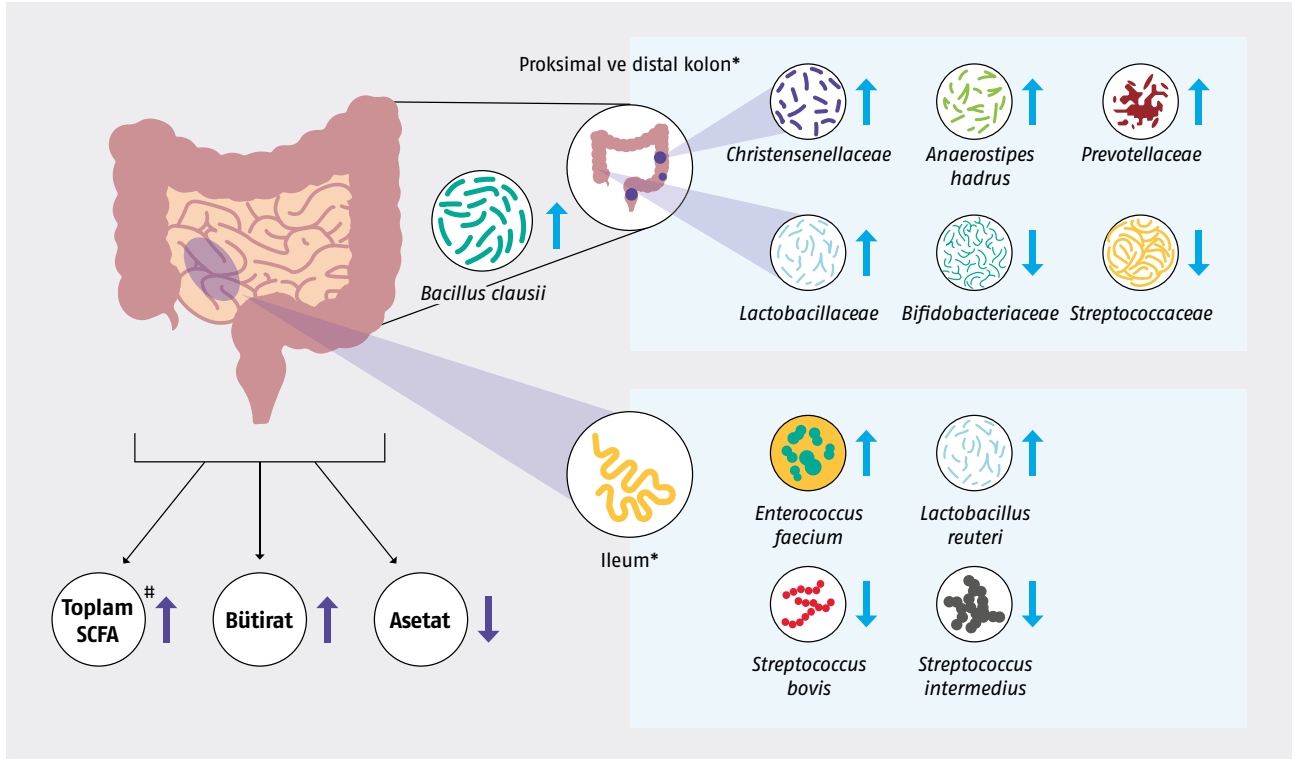
## Özet

PPI kaynaklı disbiyozu kopyalayan yenilikçi Üçlü-M-SHIME modeli, bağırsak mikrobiyota stabilitesini iyileştirerek ve

bütirat üretimini artırarak sindirim sağlığının nasıl teşvik edileceğine dair potansiyel mekanizmalar hakkında fikir vermektedir.

## Literatür

- Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:483–90. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.011.
- Naito Y, Kashiwagi K, et al. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion.* 2018;97:195–204. doi: 10.1159/000481813.
- Macke L, Schulz C, et al. Systematic review: The effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:505–26. doi: 10.1111/apt.15604.
- Nista EC, Candelli M, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: Randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1181–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02274.x.



Şekil 2. Omeprazol ve Enterogermina® tedavisinden sonra ileum, proksimal ve distal kolonda metabolik aktivite ve mikrobiyal kompozisyon.

\*Mikrobiyal kompozisyondaki değişim, kontrole kıyasla ve ayrıca tedavi ve arınma dönemi boyunca deneysel tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ).

#Propiyonat seviyeleri Enterogermina® takviyesinden etkilenmemiştir.

- Plomer M, Perez III M, et al. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: A randomized, double-blind, controlled trial. *Infect Dis Ther.* 2020;9(4):867–78. doi: 10.1007/s40121-020-00333-2.
- Ghelardi E, Abreu y Abreu AT, et al. Current progress and future perspectives on the use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms.* 2022;10(6):1246. doi: 10.3390/microorganisms10061246
- Duysburgh C, Verstrepen L, et al. Investigation of Enterogermina's protective and restorative mechanisms on the gut microbiota with PPI, using SHIME Technology. *Nutrients* 2023;15(3):653. doi: 10.3390/nu15030653.
- Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, et al. SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(1):37–49. doi: 10.1017/S0029665120006916

Teşekkür: Yazarlar, makaleyi bilimsel içerik açısından eleştirel bir şekilde gözden geçiren Dr. Paula Fontanilla'ya ve Sanofi çalışanı Ashwitha A'ya yazım ve editöryal destek sağladıkları için teşekkürlerini sunar.

Menfaat çatışması: Z. Righetto, D. Marquez, M. Perez III Sanofi'nin çalışanlarıdır.

Açıklama: Yayın Sanofi tarafından finanse edilmiştir.

#### Yazı ile ilgili bilgiler

Gönderilme tarihi: 23.06.2023

Kabul tarihi: 21.08.2023

Yayın tarihi: 08.10.2023