

Metabolik Sendrom Tedavisinde Bağırsak Mikrobiyotasının Probiyotikler ve Özellikle *Saccharomyces boulardii* ile Modülasyonunun Değerlendirilmesi

An Assessment of Modulating Intestinal Microbiota by Use of Probiotics and Saccharomyces boulardii in particular in the Treatment of Metabolic Syndrome

Öz

Metabolik sendrom insan metabolizmasındaki dengenin bozulduğu hastalıklar kümesinin adıdır. Glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler anormallikleri barındırır. İçerdiği bu riskli hastalıklardan dolayı da mortalite ve morbiditesi artmaktadır. Türkiye'de ve dünyada metabolik sendrom prevalansı epidemik seviyelere ulaşmak üzeredir. Ülke ekonomilerine ağır yükler getirmektedir. Metabolik sendrom tedavisinde başlıca hedef kalp hastalıkları riskini azaltmak ve tabloyu kontrol altında tutmaktır. Bunun için de ilaç tedavisi ve son yıllarda özellikle obezite için cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Ancak ilaç tedavileri, hasta yaşamında ciddi ve kalıcı değişiklikler yapmadıkça bu hastalık grubuna kesin bir çözüm getirmekten çok uzaktır. Cerrahi tedaviler için ise kesin yargılarda bulunmak henüz çok erkendir. Son zamanlarda insan mikrobiyotası üzerine yapılan bilimsel çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasındaki homeostatik dengenin bozulmasının subklinik ve kronik bir inflamasyona yol açtığı tespit edilmiştir. Bu inflamasyonun ise glukoz metabolizmasının bozulmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu noktada bağırsak mikrobiyotasını probiyotikler kullanarak modüle etmek metabolik sendrom hastalarının tedavisinde etkili ve ekonomik bir çözüm olabilir.

Anahtar Sözcükler: metabolik sendrom; sendrom X; insülin direnci; bağırsak mikrobiyotası; probiyotikler; *Saccharomyces boulardii*

Abstract

Metabolic syndrome is a term that refers to a cluster of diseases associated with unbalance in the human metabolism. These diseases include glucose intolerance or diabetes mellitus, abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular abnormalities, and lead to increased mortality and morbidity. The prevalence of metabolic syndrome is about to reach epidemic levels in both Turkey and the world. It imposes heavy burdens on national economies. The main goal in the treatment of metabolic syndrome is to reduce the risk of developing heart diseases and to keep the condition under control. For this purpose, pharmacotherapy and, in case of obesity, surgical procedures are applied in recent years. However, pharmaceutical treatments are far from providing a definitive solution for this cluster of diseases unless the patients make serious and permanent changes in their lives. As for surgical procedures, it is too early to make definite judgments. Recent scientific studies on human intestinal microbiota have shown that impaired homeostatic balance in the intestinal microbiota leads to subclinical and chronic inflammation. It has also been shown that this inflammation plays a role in impaired glucose metabolism. Accordingly, modulating the intestinal microbiota by use of probiotics might be an effective and economical solution in the treatment of patients with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome; syndrome X; insulin resistance; intestinal microbiota; probiotics; *Saccharomyces boulardii*

İhsan Boyacı¹, Süleyman Yıldırım²

¹ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

² Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi /Received : 29.10.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 06.03.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.260702

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Yard. Doç. Dr. İhsan Boyacı

Vatan Cad. Halıcılar Köşkü Sk. No:11

Fatih-Istanbul, Türkiye

E-mail:iboyaci@medipol.edu.tr

Giriş

Metabolik sendrom (MetS) ülkemizde yaklaşık her üç kişiden birini etkilemektedir. Küresel ölçekte ülkelerin sağlık ekonomilerine ağır yük bindiren büyük bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde MetS görülme sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 olarak bildirilmiştir (1). Kardiyovasküler hastalık (KVH) geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda MetS hastasıdır. Ülkemizde MetS prevalansı Batı ülkelerini bile geçmiş durumdadır. Örneğin ABD'deki MetS prevalansı kadınlarda %23,4, erkeklerde %24 ve erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir (2). MetS glukoz intoleransı veya *diabetes mellitus* (Tip-2 DM), abdominal obezite, dislipidemi (DL), hipertansiyon (HT) ve KVH'nin bir arada görüldüğü bir klinik tablodur. İçerdiği riskli hastalıklardan dolayı da mortalite ve morbiditesi artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre MetS'li hastalar hasta olmayanlara göre; ölüm oranlarında iki kat, kalp krizi veya inme geçirme oranlarında üç kat, Tip-2 DM geliştirme oranlarında beş kat daha fazla risk taşımaktadırlar.

Bu denli önemli bir küresel sağlık problemi haline gelen MetS; insülin direnci, kronik inflamasyon ve anormal prooksidatif durumu bünyesinde barındırır. İnsan mikrobiyotası üzerine yapılan bilimsel çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasındaki homeostatik dengenin bozulması nedeniyle subklinik ve kronik bir inflamasyon oluştuğu görülmüştür. Bu durumun glukoz metabolizmasının bozulmasında da rolü olduğu gösterilmiştir. İntestinal mikrobiyota (İM) aracılığıyla intestinal permeabilitenin (İP) bozulması, metabolik bozukluklardaki subklinik inflamasyonun başlangıç noktası olarak düşünülmektedir. İM tarafından kontrol edilen, enteroendokrin hücreler ve endokannabinoid sistemin, İP ve metabolik endotoksemiye kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu derlemede probiyotiklerin ve özellikle *S. boulardii*'nin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini ve MetS için bir tedavi seçeneği olma potansiyelini değerlendirdik.

Metabolik Sendrom

MetS'in fizyopatolojisi tam olarak açıklanamakla beraber insülin direnci zemininde geliştiği düşünülmektedir. İnsülin direnci bütün bu hastalıkları başlatan asıl faktör olarak ileri sürüldüğünden, "insülin direnci sendromu" ismini de almıştır (3). "Ölüm-

cül dörtlü," "sendrom X," "polimetabolik sendrom" ve "uygarlık sendromu" gibi adlandırmalar da mevcuttur. Postmenopozal durum, obezite, modern hayatın getirdiği sedanter yaşam biçimi, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyi, alkol alımı, enerji yoğunluğu yüksek rafine diyetle beslenme, yaş ve ırk, oluşumuna etki eden faktörlerdir. Prevalansı yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda %6,7; 60-69 yaş gurubunda ise %43,5 oranında görülmektedir (2). Dünyada MetS üzerine çalışan gruplar farklı tanı kriterleri tanımlamışlardır. DSÖ 1999 yılında yaptığı tanımlamada insülin direncini de tanı kriterleri arasına almıştır (4) (Tablo 1).

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), 2001 yılında insülin direncini dahil etmediği tanı kriterlerini yayımlamıştır. *International Diabetes Foundation* (IDF) ise 2005 yılında MetS tanı kriterlerini bütün dünyada birlik sağlanması amacıyla yeniden düzenlemiştir. Diğer yandan Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) MetS Çalışma Grubu, MetS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle, insülin direncini de içeren 1999-DSÖ MetS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermiştir (TEMD, Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009). MetS'in bu farklı tanı kriterleri hastalığın prognozu ve klinik olarak değerlendirilmesinde de göreceli olarak benzerdirler (5).

MetS'yi anlamak için öncelikle bileşenlerinin tanımlanması gerekir. Bunlar aşağıda kısaca tanımlanmıştır.

İnsülin Direnci

İnsülin hormonu karbonhidrat, yağ ve proteinden enerji sağlamak için gerekli bir hormondur. Glikolitik yol enzimleri insülin tarafından stimüle edilirken glukoneogenez enzimleri ise inhibe edilir. İnsülin glikojen sentezini artırır, yıkımını ise inhibe eder. Trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini sağlayan hormon duyarlı lipoprotein lipazı inhibe eder. Buna karşılık insülin plazmadaki VLDL'yi (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) parçalayarak yağ dokusu içine alır. Endotele bağlı lipoprotein lipazı stimüle eder, böylece yağ dokusunu ve karaciğer hücrelerinde trigliserit sentezini ve birikimini artırır. İnsülin protein sentezini artırır yıkımını azaltır. Ayrıca glukoz, aminoasit ve lipitler

gibi besin maddelerinin hücre içinde depolanmasını ve kullanılmasını sağlayan anabolizan bir hormondur. İnsülinin etki mekanizması üç safhada gerçekleşir: (i) reseptöre bağlanması, (ii) hücre içi sinyal iletimi, (iii) hormon efektör sistemleridir. Bu safhaların herhangi birindeki defekt insülin direncine neden olur. İnsülin direnci MetS'in en önemli parametresidir ve bütün bu metabolik bozuklukların altında yatan yaygın patogeneze olarak düşünülmektedir (3). İnsülin direnci, normal hücrenin endojen veya ekzojen insüline vereceği biyolojik yanıtın bozulmasıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanlarda %60 ve Tip-2 DM hastalarında %60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiyi sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir (6). İnsülin direncinin tedavi edilmesindeki başarı altındaki mekanizmanın tam olarak anlaşılması ile olacaktır.

Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan bireylerde aşikar DM gelişme riski artmıştır. Bu bireyler prediabet olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncinin neden olduğu insülin artışı pankreas tarafından karşılanmayan kişilerde BGT oluşur. MetS'li kadınlarda prediabet %42 ve erkeklerde ise %64 oranında bulunmaktadır. Ülkemizdeki prediabetli oranı %28,7'dir. BGT olan bireylerde KVH riski de artmıştır.

Diabetes Mellitus

Tanı kriterlerinin ilk basamağını aşikar DM veya BGT oluşturur. Diabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle oluşur. Organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanmadığı, sürekli tıbbi bakım gerektirdiği kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyada diyabet prevalansı artmaktadır. Dünya ölçeğinde %39 artışla, 2000 yılında %4,6 olan oranın 2030 yılında %6,4'e çıkacağı tahmin edilmektedir (7). MetS'li kadın ve erkeklerde sırasıyla, normal glukoz tolerans testi (NGT) %10 ve %15, Tip-2 DM %78 ve %84 oranında bulunmaktadır. Ülkemizde diabet prevalansı %13,7 (bilinen diabet-

li %54,55; yeni diabetli %45,45) olarak bildirilmiştir. Prospektif birçok çalışmada Tip-2 DM ile sonrasında MetS gelişmesi arasında güçlü bir ilişki belirlenmiştir. Bir meta analizde, diabet ile herhangi bir MetS kriterinin birlikte görülmesi (rölatif risk 3,5-5,2), KVH olayları ile MetS'in herhangi bir kriterinin birlikteliğinden (rölatif risk 1,5-2,0) çok daha fazladır. İnsülin direnci, lipotoksitesite ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi pankreas β hücrelerini harap eder. Tip-2 DM'ye giden yolun önü bu şekilde açılmış olur. İnsülin sekresyonunun bozulması, insülinin rölatif yetersizliği ve insülin direnci Tip-2 DM'nin ana fizyopatolojisidir.

Esansiyel Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

MetS'in önemli bir bileşeni olan esansiyel hipertansiyon sıklıkla gözden kaçan fakat yaygın olan bir durumdur. HT sıklığı MetS hastalarında %30 olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizdeki sıklığı %25,6 olarak verilmiştir. HT'nin altında yatan neden genellikle insülin direncidir. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırması, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla hipertansif etkisi ortaya çıkar. Bu etkisi normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopresör etkisiyle HT oluşturduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığı ve inme riskinin, MetS'li bireylerde 3 kat artmış olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Aynı çalışmada MetS'de KVH mortalite %12 iken, MetS olmayanlarda bu oran %2,2 olarak tespit edilmiştir (9).

Dislipidemi

MetS'de dislipidemi de önemli bir parametredir. Trigliserit ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol genellikle düşüktür. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü KVH riskini artırır. İki bin 737 erkekte oluşan prospektif bir çalışmada, MetS'te HDL kolesterol düşüklüğü ve HT, daha iyi bir KKH belirleyicisi olmuştur (10). İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserit düzeyleri yükselmekte ve HDL de düşmektedir.

Obezite

Mevcut eğilimlere dayanarak, ABD'de obezite oranının 2025 yılında yaklaşık %40 olacağı tahmin edilmektedir. Son verilere göre ülkemizde obezite oranı %31,2

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:	Aşağıdakilerden en az ikisi:
İnsülin direnci	Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
Bozulmuş glukoz toleransı	Dislipidemi (trigliserit düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
Aşikar <i>diabetes mellitus</i>	Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m ² veya bel/kalça oranı erkekte > 0,90; kadında > 0,85)
	Mikroalbuminüri (idrar albümin atılımı > 20 µg/dakika veya albümin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

ve fazla kilolu oranı %37,5 olarak bildirilmiştir. Abdominal obezite, insülin direncinin en önemli göstergesidir. İnsülin dirençli MetS olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Obezlerde %65–75 ve morbid obezlerde ise %85–95 oranında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) varlığı tahmin edilmektedir (11). Adipoz doku hormon ve sitokin salgılayan aktif bir endokrin organdır. Salgılanan moleküllerin MetS etyopatogenesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin gastrointestinal sistemde ghrelin hücreleri tarafından üretilen açlık hormonu ghrelin nöropeptidi obezitede düşük seviyelerde tespit edilmiş ve insülin direnci üzerinden MetS ile ilişkilendirilmiştir (12).

Mikroalbuminüri

İlerleyici KVH ve böbrek hastalıklarının erken işareti. Albüminüri için birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. ABD’de albüminüri prevalansı kadın ve erkekler için sırasıyla %14,3 ve %11 olarak bildirilmiştir (13). MetS’deki renal hasarın olası mekanizmaları; insülin direnci ve oksidatif stresin artması, artan pro-inflamatuvar sitokin üretimidir. Ayrıca profibrotik ve doku büyüme faktörlerinin artışı, artan mikrovasküler hasarlanma ve renal iskemidir. Mikroalbuminüri MetS’li bireylerde KVH mortalitesinde en güçlü faktör olarak ileri sürülmüştür (p:0,002) (14). MetS bir bulgular topluluğu olup bunların hepsinin altında yatan fizyopatoloji KKH’ye zemin hazırlamaktadır.

Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. MetS’in klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. İnsülin direnci, plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör-VII,

faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek oluşan hiperkoagülasyon sonucu makrovasküler hastalık riskini artırır.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAYKH ile MetS arasında güçlü bir ilişki vardır. NAYKH dünya çapında giderek artan prevalansı ile gelişmiş Batı toplumlarında kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın sebebidir (40). NAYKH’nin prevalansı ABD’de %10–35 olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizdeki prevalansı %25–30 olarak tahmin edilmektedir. NAYKH’nin klinik önemi 10–15 yıllık bir süreç içerisinde karaciğer sirozu ile sonuçlanmasıdır. Siroz, %30–40 oranında karaciğer yetmezliği ve %0–10 oranında hepatosellüler karsinom geliştirir. NAYKH, Tip-2 DM hastalarının yaklaşık %80’de görülür; son zamanlarda Tip-2 DM gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak da ileri sürülmüştür (16). Obezitenin artması eşlik eden NAYKH’nin prevalansını da artırmaktadır (11).

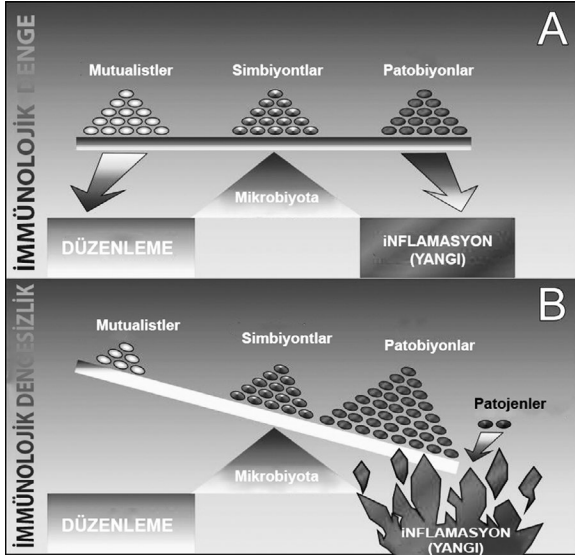
Kronik Subklinik İnflamasyon

MetS’te kronik bir subklinik inflamasyon da vardır. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri; abdominal obezite, trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü ve yüksek kan glukozu gibi MetS bileşenleriyle korelasyon gösterir. MetS olgularında, CRP düzeyleri arttıkça KVH riski artar. Bu akut faz cevabının, zeminde var olan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı varsayılmaktadır. Bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (17).

Polikistik Over Sendromu

MetS’in özelliklerini içeren polikistik over sendromu kadınların %4–7’sini etkiler. Hiperinsülinemi, insülin direnci, kronik anovülasyon ve hiperandrogenizm ile karakterizedir. Obezlerin en az %30’unda bu sendrom görülür (18).

MetS oluşumunu sağlayan esas faktör insülin direnci ve onun oluşturduğu aşırı reaktif oksijen türleri



Şekil 1. Sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyotasında simbiyotik ve kommensal mikroorganizmalar fırsatçı/patojenik olanlarla denge halindedir. Ancak diyet, çevresel faktörler ve/veya konakçının genetik yapısı nedeniyle immün sistem ile koordine çalışan simbiyotik mikroorganizmaların sayısı inflamasyona neden olan patojenler lehine azalır (Kaynak 23'ten alınmıştır).

(ROT) üretimidir. ROT ve subklinik inflamasyon, oluşan hücre hasarının nedenidir (3).

Reaktif Oksijen Türleri ve Metabolik Sendrom İlişkisi

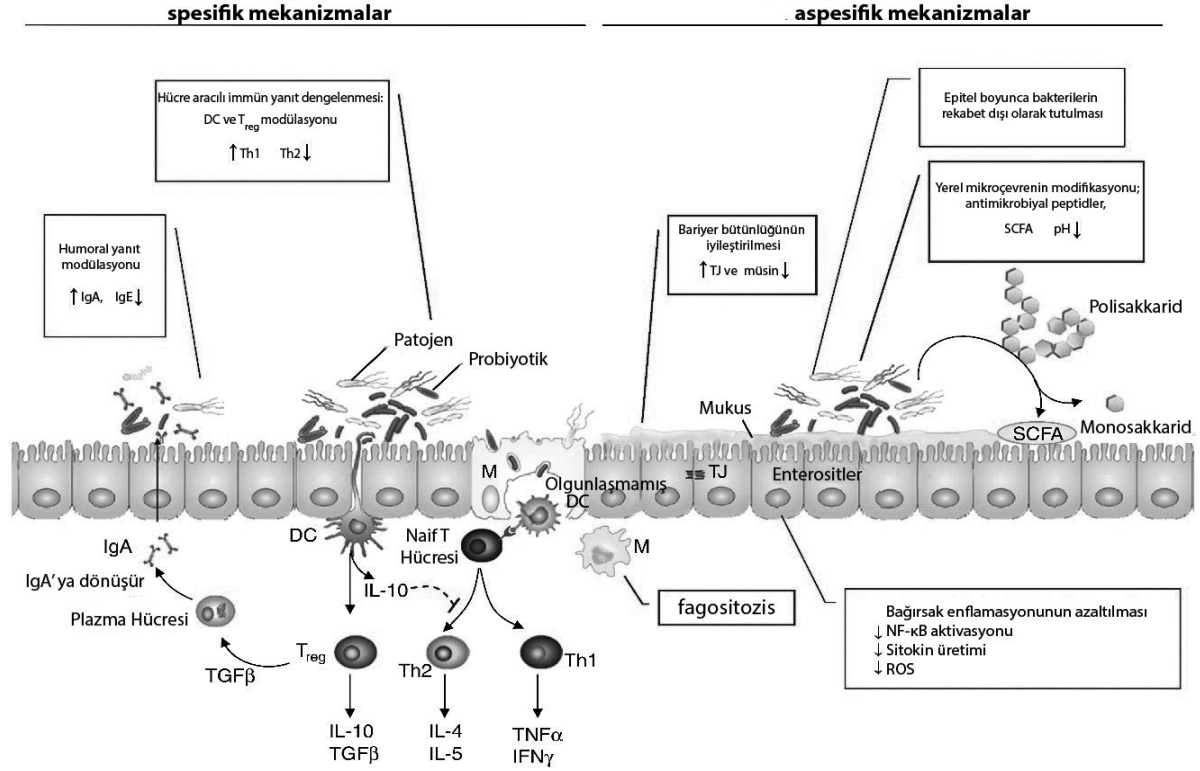
İnsülin direnci, kronik inflamasyon ve anormal prooksidatif durum MetS patogeneğinde önemli rol oynar. MetS'te çeşitli dokularda oksidan maddeler üretilir. Hiperglisemi, nonenzimatik glikozilasyon ve mitokondrideki elektron transport zinciri yoluyla ROT üretimini uyarır. Membrana bağlı NADPH oksidaz, ROT üretimini artıran en önemli enzim yolağıdır. İnsülin ve anjiyotensin II gibi moleküller, membrana bağlı NADPH oksidaz üzerinden, ROT üretimini artırır. Hiperglisemi ve hiperlipidemi ile provoke edilen ROT üretimi, pankreas β hücrelerinde c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolağını harekete geçirir. ROT ve JNK yolağı, β hücrelerinin bozulmasına yol açar (19). Mitokondrideki β -oksidasyon lipid metabolizmasının merkezidir, hiperinsülinemi tarafından engellenir ve glikoliz uyarılarak *de novo* lipogenez oluşur (20). Mitokondride çoğu hidrojen peroksit formunda; katalaz, dismutaz, peroksiredoksin gibi ROT oluşur. Hücrede antioksidan kapasiteyi aşan ROT üretimi; lipid peroksidasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması

yoluyla fosfolipit membranın bozulmasına, nükleer ve mitokondriyal DNA hasarlanmasına yol açar. Oksidatif stres üretimi, elektron transport zincirini devre dışı bırakır, sitokrom C kaybına da neden olarak mitokondriyal hasarı daha da ileriye götürür (21).

İntestinal Mikrobiyota ve Metabolik Sendrom İlişkisi

MetS'in (özellikle obezite ve Tip-2 DM) birçok özelliği ile İM ilişkilendirilmiştir. Teknik ve kavramsal ilerlemeler, insan bağırsak mikrobiyotasının taksonomik kompozisyonunu ortaya çıkarmıştır. Böylece mikrobiyotanın metabolik kapasitesinin ve immünomodülatör etkinliğinin anlaşılmasında da hızlı gelişmeler sağlanmıştır. Bu kazanımlar mikrobiyotanın insan sağlığı ve hastalıklarındaki rolünü açıklamaya yardımcı olmaktadır. İnsan bağırsak mikrobiyotası 10^{13} – 10^{14} mikroorganizmadan oluşur. Toplamda 500–1000 tür içerir ve en az bizim kendi genomumuzun sahip olduğu genlerin yüz katı kadar gene sahiptir. İM; K vitamini sentezine katkı sağlar, intestinal epitel hücreleri üzerine trofik etki gösterir ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimiyle emilmeyen gıdalardan enerji sağlar. Ayrıca patojenlerin büyümesini ve çoğalmasını inhibe eder, intestinal bariyerin bütünlüğünü korur ve mukozal immüniteye katkıda bulunur (22). Bağırsaklarda büyük miktarda var olan antijenlerin konak tarafından tolere edilmesi, immün sistem ile İM arasındaki koordinasyonla sağlanır. Sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyotasında simbiyotik ve kommensal mikroorganizmalar fırsatçı/patojenik olanlarla denge halindedir. Ancak diyet, çevresel faktörler ve/veya konakçının genetik yapısı nedeniyle immün sistem ile koordine çalışan simbiyotik mikroorganizmaların sayısı inflamasyona neden olan patojenler lehine azalır (Şekil 1) (23).

İM aracılığıyla İP'nin bozulması, metabolik bozukluklardaki subklinik inflamasyonun başlangıç noktası olarak düşünülmektedir. İM tarafından kontrol edilen enteroendokrin hücreler ve endokannabinoid sistemin, İP ve metabolik endotoksemiye kontrol ettiği gösterilmiştir (24). Bu metabolik bozukluklarda, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) ve bunun sonucunda da İP'de bozulma tespit edilmiştir. Kemirgen hayvan modellerinde SIBO sonucu, *claudin*, *zonula occludens-1* ve *occludin* olarak bilinen sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun azaldığı, bunun sonu-



Şekil 2. Probiyotiklerin etki mekanizmaları. Spesifik mekanizmalar: hücre aracılı ve humoral immün yanıtlarda probiyotiklerin ilişkisi; aspesifik mekanizmalar: epitel bariyer fonksiyonunun artırılması, bakterilerin epitel boyunca rekabet dışı tutulması, lokal mikroçevrenin modifikasyonu ve bağırsak inflamasyonunun azaltılması. Th, T helper cell; Ig, immunoglobulin; Treg, regulatory T cell; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; IFN, interferon; M, M cell; DC, dendritic cell; TJ, tight junction; MΦ, macrophage; SCFA, short-chain fatty acid; NF-κB, nuclear factor-κB; ROS, reactive oxygen species (Kaynak 22'den alınmıştır).

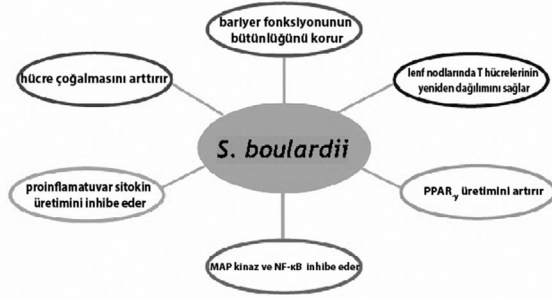
cunda İP'nin arttığı görülmüştür (25). İM, intestinal permeabilitenin artması ile lümenen portal dolaşım yoluyla karaciğere gelen lipopolisakkarit (LPS), peptidoglikan ve bakteriyel DNA'nın kaynağıdır. LPS, metabolik hastalıklardaki inflamasyonun gelişimini sağlayan anahtar moleküldür. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunur ve güçlü bir proinflamatuvarıdır. Metabolik bakteriyemi, metabolik endotokseminin benzeri olarak canlı bakterinin konağa translokasyonudur. Bu diabetin bir özelliği olarak düşünülmektedir. Endotoksemi; MetS'in bileşenlerinden olan subklinik inflamasyon, insülin direnci, adipoz doku hiperplazisi ve azalan β hücre fonksiyonuna katkıda bulunur (26). Özellikle yağlı beslenme, obezite, Tip-2 DM ve LPS arasındaki ilişki, insan deneklerde yapılan sayısız çalışmada gösterilmiştir. LPS ve diğer toksinler proinflamatuvar süreci başlatırlar.

İM'nin ekolojik dengesindeki disbiyoz, konakçıda kronik inflamasyon yanında metabolik dengenin de bozulmasına neden olur. Örneğin konvansiyonel ola-

rak yetiştirilmiş genç farelerin daha az kalori harcamalarına rağmen steril ortamda büyütülmüş (*germ-free*) farelerden vücut yağ içeriği %40 ve gonadal yağ içeriği %47 daha yüksek bulunmuştur. *Germ-free* farelere, konvansiyonel olarak yetiştirilmiş farelerden İM transferi yapıldıktan iki hafta sonra %60 oranında vücut yağ oranı artmıştır (27). İnsanlarda, DM olan ile olmayan, obezler ile zayıflar karşılaştırıldığında, İM farklı kompozisyonlardan oluşmaktadır (28). Genetik olarak obez olan farelerin İM'si incelendiğinde, *Firmicutes* filumunda artma ve *Bacteroidetes* filumunda azalma tespit edilmiştir (29). Zayıf sağlıklı donörlerden alınan İM'nin, MetS'li bireylere transferi ile insülin direncinde düzelme görüldüğü bildirilmiştir (30).

Proinflamatuvar Süreç

İntestinal permeabilite artışından dolayı intestinal lümenen karaciğere gelen LPS, bakteriyel DNA, doymuş yağ asitleri ve etanol gibi maddeler *toll-like* reseptörleri (TLR) ligand olarak kullanırlar. Bu trans-



Şekil 3. Diyagram, konak immün modülasyonunda, *S. boulardii*'nin potansiyel etki mekanizmasını göstermektedir. *S. boulardii* bariyer fonksiyonunun bütünlüğünü korur, epitel hücre çoğalmasını artırır, proinflamatuar sitokin üretimini inhibe eder, MAP kinaz ve NF-κB inhibe eder, PPAR-γ üretimini artırır ve mezenterik lenf nodlarında T hücrelerinin yeniden dağılımını sağlar (Kaynak 44'ten alınmıştır).

membran proteinleri, memelilerde 13 adet olarak tanımlanmıştır. TLR2, TLR4 ve TLR9 NAYKH'de rol oynar. TLR2, peptidoglikan, lipoteikoik asit ve lipoprotein gibi bakteriyel ürünlerin ligandı olarak işlev görür. TLR2'nin eksikliği diyetle indüklenmiş yağlanmayı, insülin direncini, hiperkolesterolemiyi ve hepatosteatozu önler. Adiposit hipertrofinin gerilemesi ile de ilişkilidir (31). TLR4, LPS için reseptördür. TLR4 *knockout* fareler, LPS ve diyetle indüklenmiş obezite ve insülin direncine karşı korunmuşlardır (25). TLR5 genetik olarak eksik olan farelerde MetS'in özellikleri olan DL, HT, adipoz doku artışı ve insülin direnci gelişmez. Yüksek yağlı diyetle beslenen yabani farelerde dolaşımdaki LPS yüksektir, aksine TLR mutant olarak eksik olan fareler aynı diyetle beslendiklerinde LPS seviyeleri yüksek olmasına rağmen steatoz ve nonalkolik hepatosteatoz daha az görülmüştür (32).

MyD88 MetS gelişiminde anahtar bir moleküldür, TLR3 dışındaki bütün TLR için bir adaptör olarak çeşitli inflamatuvar sitokin ve kimokinlerin salgılanması için gereklidir. Bu sitokinler arasında en iyi dokümanite edilen ve en önemlileri olan TNF-α ve IL-1β'dir. TLR-MyD88 sinyal yolağı, *Nuclear factor-κB* (NF-κB) ve JNK aktive eder ve inflamatuvar sitokin ve kimokinleri salgılar. JNK, mitojenle aktive edilmiş protein kinazların bir üyesidir. NAYKH'nin patogeneğinde, insülin direnci ve obezitenin gelişiminde merkezi bir yer tutar (33). TNF-α; insülin direnci, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salgılanması, hepatosite lipitlerin giriş ve çıkışı ve hepatosit hücrelerinin ölümüne aracılık eder. Artan IL-1β, MetS için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Tip-2 DM'li obez hastaların yağ dokularında da artmıştır. Hayvan modellerinde IL-1β'nin blokajı, aterosklerozun şiddetini azaltmış, IL-1β reseptör antagonisti yetersiz farelerde şiddetli steatohepatit gelişmiştir. Hücrelerde lipit toplanması mitokondriyal glutasyonu tüketir. Bu, hepatosite ROT üretimini artırır ve apoptozis sinyal yolağını uyarır. Bir kimokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve onun reseptörü kemokin reseptör 2 (CCR2) hepatosite yağ toplanmasını artırır. Obezite ve Tip-2 DM ilişkili steatozda seviyesi yüksek bulunmuş, eksikliği olan hayvan modellerinde steatoz daha az görülmüştür (34).

Probiyotikler

MetS'in giderek artması tedaviye yönelik çalışmaları da artırmıştır. Son yıllarda probiyotikler yeni tedavi stratejileri olarak gündeme gelmiştir. Probiyotikler, DSÖ tarafından mikrobiyotayı düzenleyebilen ve insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan canlı organizmalar olarak tanımlanmıştır (FAO/WHO 2002). Doğumda gastrointestinal ortam steril kabul edilir, doğumdan sonra birkaç ay içinde nispeten sabit bir mikrobiyal popülasyon oluşur. Probiyotikler; antibakteriyel maddeler üreterek patojen bakterileri elimine eder ve nörotransmitter sentezine yardımcı olur (35). SIBO'yu azaltarak İM'nin regülasyonunu sağlar. Ayrıca intestinal inflamasyonu azaltarak intestinal bariyer fonksiyonlarını onarır ve immün sistemi düzenler (36). Probiyotiklerin olası etkileri SIBO'yu azaltarak düzeltmeleri ve LPS gibi intestinal kaynaklı endotoksinlerin üretimlerini azaltmalarıdır. Bu şekilde TLR-MyD88 yolağı da aktive olamamaktadır. Probiyotikler kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini uyarır; probiyotiklerin antibiyotik koliti, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolon kanseri ve hepatik ensefalopati gibi durumlarda İP'yi düzelttikleri gösterilmiştir. Probiyotik uygulamaları, hidrojen sülfat ve ekstraselüler süperoksit gibi intestinal epitelde toksik etki gösterebilen bakteriyel metabolitleri azaltabilir (22,37) (Şekil 2).

Saccharomyces Boulardii

S. boulardii nonpatojenik olan ve bağırsakları kolonize etmeyen, maya türü bir probiyotiktir. 1950'lerden itibaren bakteriler tarafından oluşturulan diyarenin profilaksi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Mide ve safra asitlerinden etkilenmemesi, sağkalım için 37°C'nin uygun sıcaklık olması ve antibiyotikler tarafından bas-

kılanmaması önemli özelliklerindedir. Ayrıca normal gastrointestinal florayı bozmaması ile diğer probiyotiklerden ayrılır (38–40). Sağlıklı gönüllülerde yapılan multi-dozlulu çalışmalarda *S. boulardii*'nin dışkıdaki konsantrasyonu hızlıca artmıştır. Üç gün içinde tüm bireylerde sabit konsantrasyona ulaşmıştır. Uygulama bittikten sonra *S. boulardii* konsantrasyonu giderek azalmış, 5–7 gün içinde tamamen kaybolmuştur (41).

Bu probiyotığın klinik ve deneysel birçok çalışmada gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanılabileceği gösterilmiştir. Birçok inflamatuvar koşulda yaygın hücrel sinyal yolları ile etkileşebilir. *S. boulardii* ana etkisini bakteriyel patojenik ürünlerin üretimini inhibe ederek ve intestinal mukozada trofik etkiler sağlayarak gösterir. Ayrıca konağın inflamatuvar ve noninflamatuvar bağırsak hastalıklarındaki sinyal yollarını düzenleyerek de gösterir. *S. boulardii*; NF- κ B, mitojen ile aktive edilmiş (MAP) kinaz, ekstraselüler regülatör protein kinaz 1 ve 2 (ERK-1 and ERK-2) ve p38-MAPK gibi inflamasyonun ana sinyal yollarını inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-1 β gibi) üretimini inhibe eder. PPAR- γ olarak bilinen antiinflamatuvar molekülün üretimini de uyarır. PPAR γ 'nın adipositlerin farklılaşması ve lipid depolanmasında önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir (42–44). NF- κ B intestinal epitel hücrelerini de içeren çok sayıda hücrede en önemli inflamasyon mediatörü olarak kabul edilir (Şekil-3) (44). NF- κ B patojen bakterilere karşı doğuştan gelen bağışıklığın ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarındaki inflamasyonun en önemli düzenleyicisidir (45,46). TNF- α ve IL-1 β sentezini bu yollar üzerinden engelleyerek apoptozisi de azaltır (47). Antibiyotik uygulamasına bağlı olarak gastrointestinal florası azalan domuzlarda, *S. boulardii* kısa zincirli yağ asitlerinin bağırsaktaki seviyelerini normale getirmiştir (39). Bu mekanizmaların kombinasyonu, patojenlerin yapışma veya kolonizasyon yeteneğini azaltır ve aşırı uyarılmış inflamatuvar immün tepkinin zayıflatılması ile sonuçlanır. Böylece, intestinal epitel tabakasının bütünlüğü korunur veya onarılır ve İP düzelmiş olur (48).

Bir çalışmada, deneysel olarak farelerde NAYKH oluşturulmuş ve bunlara tedavi amaçlı *S. boulardii* verilmiştir. Tedavi sonrası kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, karaciğer kitlesi ve indeksinde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubu ile kar-

şılaştırıldığında, model grubunun endotoksin, TNF- α ve intestinal yağ asidi bağlayıcı protein düzeylerinde anlamlı artışlar görülmüş ($p<0,05$), tedavi grubunda endotoksin, TNF- α ve intestinal yağ asidi bağlayıcı protein düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır ($p<0,05$). Hepatosteatoz düzeyinde de önemli azalma gözlemlenmiştir ($p<0,05$) (49).

S. boulardii'nin insan gastrointestinal sisteminde *Helicobacter pylori* kolonizasyonunu azaltmada pozitif bir etkisi olmasına rağmen tekli tedavi olarak kullanıldığında eradikasyonda başarılı olmadığı görülmüştür (50).

S. boulardii'nin bağırsak hastalıkları üzerine olumlu etkileri iyi çalışılmasına rağmen, MetS üzerindeki potansiyel rolü tam olarak bilinmemektedir. Leptin dirençli obez Tip-2 DM'li farelerde yapılan bir çalışmada *S. boulardii* verildikten sonra farelerin vücut ağırlığının, hepatosteatozun ve karaciğer ağırlığının azaldığı, hepatik ve sistemik inflamasyonun gerilediği gözlemlenmiştir. *S. boulardii*'nin çekum duvar kalınlığı üzerinde trofik etki gösterdiği ve İM'yi önemli ölçüde değiştirdiği yayınlanmıştır. Serbest yağ asitleri üretiminin arttığını gösteren bütirat seviyesinde artış bulunmuştur (51,52). Kronik sistolik kalp yetmezliği olan bir grup hasta *S. boulardii* ile üç ay tedavi edildiğinde kardiyovasküler fonksiyonlarda düzelmeye görülmüştür (53).

S. boulardii'nin teorik olarak beklenen olası etkisi İM'ye etki ederek aşırı bakteriyel çoğalmayı azaltmasıdır. Bu şekilde hem intestinal membranın bütünlüğü korunmuş olabilir ve hem de İM'den dolaşıma daha az oranda LPS katılması gözlemlenebilir (25). Dolaşımda azalan LPS seviyesinin sonucu olarak proinflamatuvar sitokin ve kimokin düzeyinin düşmesi de beklenmektedir. *S. boulardii* tedavisinde hedeflenen sonuç, bu mekanizmalar üzerinden insülin direncini kırmaktır. Ayrıca oksidan madde üretiminin azaltılması da bu amaca hizmet edecek diğer bir hedefdir.

Sonuç olarak ciddi bir halk sağlığı problemi olan MetS ve bileşenlerinin henüz etkin bir tedavisi yoktur. *S. boulardii* ve probiyotiklerin bir tedavi seçeneği olma ihtimali için kesin şeyler söylemek için henüz çok erkendir. Preklinik ve klinik geniş kapsamlı nitelikli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ama teorik olarak probiyotikler ve bunlardan özellikle *S. boulardii*, açıklanan mekanizmalar temelinde bir tedavi sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Kozan O, Oguz A, Abaci A ve ark. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(4):548-53.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607.
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
5. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(1):8-13.
6. Modan M, Halkin H, Almog S ve ark. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest.* 1985;75: 807-17.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-53.
8. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G ve ark. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1817-22.
9. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2004;4:63.
10. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2644-50.
11. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond).* 2008;115(5):141-50.
12. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilshifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1363-9.
13. Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C ve ark. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chem.* 2013;59(4):675-83.
14. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:538-44.
15. Williams CD, Stengel J, Asike MI ve ark. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140:124-31.
16. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A ve ark. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2008;31:165-9.
17. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM ve ark. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet.* 2005;366(9501):1954-9.
18. Azziz JR, Sanchez LA, Knochenhauer ES ve ark. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
19. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:453892.
20. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:1333-9.
21. George J, Pera N, Phung N, Leclercq I, Yun Hou J, Farrell G. Lipid peroxidation, stellate cell activation and hepatic fibrogenesis in a rat model of chronic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2003;39:756-64.
22. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem.* 2011;22(8):699-711.
23. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:13-23.
24. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(1):73-83.
25. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C ve ark. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470-81.
26. Brun P, Castagliuolo I, Buda A, Pinzani M, Palù G,

- Martines DV. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J of Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(2):518–25.
27. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol.* 2013;12(4):445–57.
 28. Larsen N, Vogensen FK, Van den Berg FWJ ve ark. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010;5(2):e9085.
 29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Marsden ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027–31.
 30. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F ve ark. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143:913–7.
 31. Himes RW, Smith CW. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model. *Faseb J.* 2010;24:731–9.
 32. Miura K, Seki E, Ohnishi H, Brenner DA. Role of toll-like receptors and their downstream molecules in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:362847.
 33. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L ve ark. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420(6913):333–6.
 34. Chacon MR, Fernandez-Real JM, Richart C ve ark. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and type 2 diabetes. *Insulin sensitivity study.* *Obesity.* 2007;15(3):664–72.
 35. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays.* 2011;33:574–81.
 36. O'Hara AM, Shanahan F. Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases. *Scientific World Journal.* 2007;7:31–46.
 37. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Gaskins HR, Plewa MJ. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. *Mol Cancer Res.* 2007;5(5):455–9.
 38. Kimme MB, Elmer GW, Surawicz CM ve ark. Prevention of further recurrences of *Clostridium difficile* colitis with *Saccharomyces boulardii*. *Dig Dis Sci.* 1990;35:897–901.
 39. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J ve ark. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal shortchain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6165–9.
 40. Graff S, Chaumeil JC, Boy P, Lai-Kuen R, Charrueau C. Influence of pH conditions on the viability of *Saccharomyces boulardii* yeast. *J Gen Appl. Microbiol.* 2008;54:221–7.
 41. Blehaut H, Massot J, Elmer GW ve ark. Disposition kinetics of *Saccharomyces boulardii* in man and rat. *Biopharm Drug Dispos.* 1989;10(4):353–64.
 42. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(8):826–33.
 43. Stienstra R, Duval C, Muller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res.* 2007;283(33):22620–7.
 44. Im E, Pothoulakis C. Recent advances in *Saccharomyces boulardii* research. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34(1):S62–70.
 45. Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of tissue damage in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2001;17:307–12.
 46. Naumann M. Nuclear factor-kappa B activation and innate immune response in microbial pathogen infection. *Biochem Pharmacol.* 2000;60:1109–14.
 47. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR ve ark. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:69–76.
 48. Stier H, Bischoff SC. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:269–79.
 49. Liu YT, Li YQ, Wang YZ. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against intestinal mucosal barrier injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2016;24(12):921–6.
 50. Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces boulardii* in *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial from Iran. *Iran J Pediatr.* 2016;26(1):e3768.
 51. McFarland, LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2202–22.
 52. Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio.* 2014;5(3):1011–4.
 53. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol.* 2015;20(179):348–50.