

Gastroözofageal Reflü Hastalığına Farklı Bir Bakış: Özofageal Mikrobiyata

Engin ALTINTAŞ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin, İçel

Özofagus mukozası, çeşitli vücut yüzeylerini kolonize eden, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaya kararlı olduğu karmaşık mikrobik ekosistem olan insan mikrobiyolojisi tarafından kolonize edilen bölgeler arasında yer almaktadır. Sağlıkta ve hastalıkta özofagus mikrobiyotasının bileşimi konusundaki anlayışımız, invaziv örneklem prosedürlerinin gerekmesi ve özofageal çevrenin dinamik doğası gereğiyle karşı karşıyadır ve diğer vücut alanları için mevcut bilgilerle karşılaştırıldığında sınırlı kalır. Birkaç başka müşterek özellik taşıyan bakteri grubu varlığı bildirilmiş olmasına rağmen Streptococcus cinsinin üyeleri sağlıklı özofagus mikrobiyotasının başlıca bileşeni gibi görünmektedir. Bazı gram negatif bakterilerin (Veillonella, Prevotella, Haemophilus, Neisseria, Campylobacter ve Fusobacterium) artmasıyla oluşan disbiyoz gastroözofageal reflü hastalığıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir ve bu durumun Barrett özofagusunun ve sonunda özofagus adenokarsinomun gelişimine katkıda bulunduğu savı ileri sürülmüştür. Bazı Campylobacter türleri (çoğunlukla *Campylobacter concisus*), hastalığın adenokarsinoma doğru ilerlemesinde de yer alırlar. Bununla birlikte, ek araştırmalarda son zamanlarda değişken bulgular bildirilmiştir. Disbiyoz ya da spesifik bakteri türleri ile özofagus hastalıkları arasındaki nedensel ilişkiler hala tartışmalıdır ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Barsak mikrobiyomu, gastrointestinal sistemde bulunan, kodladıkları genler de dahil olmak üzere toplam mikropları

temsil eder. Bu mikroplar esas olarak karbohidrat fermantasyonu, vitamin biyosentezi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi birçok önemli fonksiyonda konaka katkıda bulunarak karşılıklı bir halde bulunur. Barsak mikrobiyomu, diyet ve antibiyotikler gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik ve yaş gibi konaktaki değişikliklere cevap veren dinamik bir organı temsil eder. Bu mikroplar değişikliğe uyum gösterse de, bu konakçı-mikrobik dengesindeki herhangi bir bozulma, bir hastalık fenotipine yol açan bir olay kaskatı başlatma potansiyeline sahiptir. Bu derlemede, farklı gastrointestinal ve sistemik hastalıklarda barsak mikrobiyomunun ortaya çıkmakta olan rolünü, mevcut tedavilerin rolü ve barsak mikrobiyomunu potansiyel bir tedavi modeli olarak hedef alan gelecekteki tedavilerin geliştirilmesini vurguluyoruz.

İnsan barsak mikrobiyomu, gastrointestinal (Gİ) sistemin yüzeylerini kolonize eden bakteriler, Archaea, mantar ve virüsleri içeren dinamik bir mikroorganizma dizisidir (1). Bu organizmalar insan konağı ile belirli immünolojik denge içinde bulunurlar ki bu da kendisi diğerlerinden ayırt edilmesine duyarlı olmasına rağmen varlıklarına izin verir. Konak ve mikrobiyota arasındaki karşılıklı denge, insan sağlığı, hastalığın patogenezi ve tıbbi tedavilerin geleceği için gittikçe önemli klinik etkiler doğan, giderek genişleyen bir çalışma alanına dönüşmüştür. Teknolojideki ilerlemeler, daha önce kültürlenemeyen organizmaların tanımlanmasına izin vererek Gİ mikrobiyatı hakkındaki bilgimizi genişletti. Artık ortalama

insanın barsağında 100 trilyondan fazla mikrop olduğu bilinmektedir (2). Bu mikroplar buldukları yere ve konuşlanma seviyesine bağlı olarak ayrı topluluklar oluştururlar (2,3). Mikrobiyotanın baskın üyesi bakterilerdir ve %0.1'den azı patojeniktir. İki fila baskındır: çoğunluğu Bacteroides ve Clostridia sınıfının olduğu Bacteroidetes ve Firmicutes'dir (4, 5).

Proteobakteriler, önemli ölçüde daha düşük yoğunluklarda tespit edildiği Actinobacteria, Cyanobacteria, Fusobacteria, Spiroket ve Verrucomicrobia ile üçüncü en yaygın fila'dır (6). Bu mikropların çoğu anaerobiktir; izole edilen bakterilerin >%99'u oksijen varlığında büyüyemez. Bakterilerin yanı sıra, *Methanobrevibacter smithii* Gİ kanalda baskın arkeondur (7). Sağlıklı, insan barsak mikrobiyolojisi hakkındaki yeni bilgiler, 16S rRNAmarker gen dizilimi ve tüm genom dizilimi ile üretilen metagenomik profilleri kullanarak sağlıklı bireylerin dışkı örneklerini analiz eden 'İnsan Mikrobiyolojisi Projesi'nden geldi (8,9). 39 bireyin metagenomik profillerini kullanarak, Arumugam ve ark. barsak mikrobiyal bileşimine dayalı üç farklı grup veya "enterotip" tanımlamıştır (10). Bacteroides, en fazla enterotip 1'de, Prevotella, enterotip 2'de ve Ruminococcus enterotip 3'de yer alır (10). Daha sonraki çalışmalar, popülasyonlarda Bacteroides ve Prevotella'nın gradyanlarını belirledi ve enterogradientlerin enterotiplere göre daha uygun bir tanım olabileceğini düşündürüyordu.

Mukozayla ilişkili mikrobiyotik bakteri bileşimi, Gİ kanal boyunca uzunlamasına değişir. Distal özofagus, Streptococcus türlerinin egemenliğinde olup Prevotella, Actinomyces, Lactobacillus ve Staphylococcus daha az sıklıkta bulunur (11). Mide muhtemelen düşük pH ortamı nedeniyle mikrobik çeşitlilik açısından sınırlıdır (4).

Helicobacter pylori gastrik mikrobiyotanın büyük bir bölümünü oluşturur ve yokluğunda Streptococcus baskındır (12). İnsanın ince barsağının mikrobiyotayı iyice araştırılmamıştır, ancak Streptococcus'un duodenum ve jejunumda baskın bir cins olduğu bilinmektedir (13). Distal barsakta mikrobiyotam, diyet lifi fermentasyonu ve glikanların kısa zincirli yağ asitlerine işlenmesi için zenginleştirilmiştir (14).

Mikrobiyotanın bileşimi, yaş, cinsiyet, etnisite, diyet, hijyen, davranış, genetik ve birlikte görülen tıbbi durumlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Yaş özellikle önemlidir ve barsak mikrobiyotik bileşimi aynı kişinin yaşamı içindeki farklı noktalarda farklılık gösterebilir (15). Barsak mikrobiyotasının ko-

lonizasyonu, doğumda veya doğumdan hemen önce başlar, tam günlük yenidoğanların mekonyumlarının bakteri içerdiği gösterilmiştir. Vajinal olarak doğan bebeklerin annelerinin vajinal yollarına benzeyen mikrobiyotaları vardır. Sezaryen ile doğan bebeklerin mikropları genellikle Staphylococcus, Corynebacterium ve Propionibacterium gibi tipik cilt mikrobiyotalarından oluşmaktadır (15-17). Barsak mikrobiyotamın yaşamın erken döneminde hızlı bir şekilde gelişir ve 3 yaşına kadar, Gİ kanalın mikrobiyotam kompozisyonu bir yetişkinin %40 ile 60'ını oluşturur. Mikrobiyotanın gelişimi ergenlik döneminde zirveye ulaşır ve daha sonra yaşamın üçüncü ve yedinci onyılı arasında dengelenir. Yaşamın yedinci on yılının ötesinde, mikrobiyotamın stabilitesi azalarak nispeten daha az çeşitlilik kazanır ve *Escherichia coli*, Proteobakterler ve Staphylococcus sayıları artarken, Bifidobakteriler, *Faecalibacterium prausnitzii* ve Firmicutes'in birden fazla üyesi oranı azalır (17). Uzun süreli ve kısa vadeli diyet alımları da önemli rol oynamaktadır. Sindirilemeyen glikanlardan oluşan insan sütü oligosakaritleri, bebeklikten itibaren barsak yolundan geçmekte ve aslında prebiyotik olarak işlev gören Bifidobakteryum gibi spesifik kolonik bakterilerin büyümesini desteklemektedirler (18). Artan Bifidobakteryum, barsak mukozasını güçlendirebilir ve patojenlere karşı koruyabilir (19). Daha küresel olarak, kültürler arasında farklı olan diyetler de farklı barsak mikrobiyotasının gelişmesine yol açmıştır. Bu etkiyi göstermek için en iyi bilinen çalışma De Filippo ve ark. tarafından yürütülmüştür ve Burkina Faso kırsalındaki çocuklar ile daha gelişmiş Avrupa'daki çocuklar arasındaki barsak mikrobiyotam bileşiminde çok büyük farklar ortaya koymuştur (20).

REFLÜ İLE İLİŞKİLİ MİKROBİYOM

Gastroözofageal reflü (GER) öyküsü özofagus adenokanseri (ÖAK) için en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür. Yayımlanan veriler, Barret özofagus (BE) ve reflü özofajiti olan hastalarda, reflü ile ilişkili koşullarda gram pozitif Streptokoklar azalırken Fusobacterium, Neisseria, Campylobacter, Bacteroides, Proteobakteriler ve Veillonella taksonları dahil olmak üzere gram-negatif bakterilerin artmış göreceli bolluğu ile karakterize, belirgin bir özofagus mikrobiyolojisi barındırdığını göstermektedir. Bu mikrobiyotam değişiklikleri muhtemelen gastrik ve safra asitleri, barsak ve gastrik türlerin geri akışından veya distal özofagus mikro-çevresinin değişmesinden kaynaklanmaktadır.

BE ile ilişkili mikrobiyolojinin ilk anlayışı, kültür temelli araştırmalardan elde edilmiştir. Osias ve ark. yerleşik bakterilerin Barrett mukozasını kolonize ettiğini ve biyopsi örneklerinin mikroskopik incelemesinde ekilebilir bakterilerin yakın mukozal ilişkisine dayanılarak basitçe geçici olarak bırakılmadığını göstermiştir (21). Macfarlane ve arkadaşları; BE'nin varlığı ve bulunmadığı hastalardan üst endoskopide toplanan mukozal biyopsi ve gastrik aspirat örnekleri taramış ve izole edilmiş organizmaları tanımlamak için 16S rRNA gen dizilimi kullanmış. BE hastalarında BE olmayan hastalara (11 cinse 23 tür, 7 cinse 12 tür) kıyasla daha geniş bir bakteri serisi izole edilmiş, bu da reflü ile ilişkili BE'li hastalarda mikrobiyolojik çeşitliliğin artabileceğini göstermiş (22). Özellikle, *Fusobacterium*, *Neisseria* ve *Campylobacter* dahil olmak üzere birkaç gram-negatif cins, sadece Barrett hastalarında belirlenmiş, kontrollerde izole edilmemiş.

Yang ve ark. BE, reflü özofajiti ve kontrolleri olan 34 hastanın kesitsel bir çalışmada kültürden bağımsız teknikler kullanılarak reflü ile ilişkili mikrobiyomu daha kapsamlı bir şekilde tanımladılar (23). Üst gastrointestinal semptomlar (mide ekşimesi, dışkıda gizli kan, bulantı vb.) için endoskopi uygulanan hastaların biyopsi örnekleri gastroözofageal bileşkenin 2 cm üstünden alınmış ve histolojiye göre normal, özofajit veya BE olarak sınıflandırılmıştır. Biyopsilerden gelen 16S rRNA gen dizilimi verileri üzerinde denetimsiz kümeleme gerçekleştirildi ve tip I ve tip II olarak kabul edilen iki geniş kategoriden birinde kümelenmiş mikrobiyomları tespit ettiler. Her iki kümede sadece özofagus fenotipleri ile korele olmamasına rağmen, tip I mikrobiyom normal özofagusla daha yakından ilişkili iken, tip II mikrobiyom esas olarak anormal özofagus ile ilişkili imiş. Dolayısıyla, distal özofajitte mikrobiyomun tip I'den tip II'ye değişmesi, konak fenotipleri ve hastalığın ilerleyişi ile ilişkilidir. Tip I mikrobiyomu, *Firmicutes* filumunu temsil eden gram pozitif bakterilerin hakimiyeti altındadır. Buna karşılık, tip II mikrobiyomlar phyla *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Spirochaetes*'teki çok sayıda gram negatif bakteri içermektedir. Streptokok özofageal mikrobiyomda en baskın cins olup, göreceli bolluğu tip I mikrobiyomda (%78.8) tip II mikrobiyomdan (%30) daha belirgin olarak daha yüksektir. Tip II mikrobiyomda, Streptokokun varlığındaki azalma, diğer 24 cinsin nispi bolluğundaki bir artış ile telafi edilir. Özellikle, en belirgin artış, birçok gram-negatif anaeroblar veya mikroaerofiller olan

ve periodontal hastalık için varsayımsal patojenler olan *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Campylobacter*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* ve *Actinomyces*'i içerir. Genel olarak, gram-negatif bakteri, tip II mikrobiyomun %53.4'ünü, ancak I. tip mikrobiyomun sadece %14.9'unu oluşturmaktadır.

Japon hastalarda yapılan benzer bir çalışmada yine zengin reflü ilişkili özofagus mikrobiyomu tespit edilmiş (24). Sağlıklı kontrollerde streptokok en yaygın taksonmuş, *Veillonella*, *Neisseria* ve *Fusobacterium* da dahil olmak üzere gram negatif taksonların çeşitliliği BE'de baskın imiş. Normal, reflü özofajiti ve BE hastaları içeren bu çalışma, bağıl türlerin bolluğunun distal özofagusta görülen iltihaplanma ve metaplazi ile total bakteriyel yükten daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir. Amir ve ark. semptomatik non-eroziv reflü, reflü özofajiti ve BE hastalarında özofageal skuamöz mikrobiyomu karşılaştırmışlar (25). Özellikle, çalışma öncesi asit-baskılayıcı tedavi alan hastalar hariç tutulmuştur. Çoğunlukla oral flora'dan oluşan çeşitli bir mikrobiyom bulmuşlar. Bu çalışma GÖRH'li bu gruplar arasındaki mikrobiyom kompozisyonunda istatistiksel olarak önemli farklılıkların bulunmadığını, asidik gastrik reflünün distal özofagus mikrobiyom çeşitliliği ve bileşiminin önemli bir belirleyicisi olabileceğini göstermektedir (25).

Gall ve ark.nın yayınladığı yakın tarihli bir çalışmada, bilinen BE'li hastalarda birkaç üst gastrointestinal bölgede mikrobiyomu karakterize etmek için 16S pyrosequencing kullanılmıştır (26). Örnekler özofageal skuamöz mukoza, Barrett mukozası, mide korpusu ve mide antrumundan alınmış. Daha önceki çalışmalar gibi *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Fusobacteria* filumlarından oluşan bir özofageal mikrobiyomu tarif etmişler. Kişilerde skuamöz ve Barrett mukozası mikrobiyomu arasında filogenetik çeşitlilik açısından önemli bir fark bulunmamış ve mide antrum mikrobiyomu bitişik korpuse göre BE mikrobiyomuna daha yakından benziyormüş. Türlerin göreceli olarak bolluğu hastalar arasında büyük farklılık göstermiştir ve biyopsi alanları arasında kişi içi değişkenlik her bir bölgedeki kişiler arası karşılaştırmadan daha düşük bulunmuştur (26).

Üst Gİ yolunun GÖRH ve ilgili durumlar, BE ve adenokarsinoma için sorumlu mudur? Son dört yıldır GÖRH'li bireylerin distal özofagusunda mikrobik ekolojide dengesizlikler olduğunu biliyoruz. Bu mikrobiyal kaymanın bir sonucu,

hücre yüzeyinde lipopolisakaritler (LPS) veya endotoksin olarak bilinen bir inflamatuvar membran bileşenini barındıran gram-negatif bakterilerin seviyelerinde artıştır (23). Kanserojen metabolitleri sentezleyen hem fırsatçı patojenlerde hem de GÖRH gibi reflü bozuklukları gösteren ve tedavi edilmezse Barrett özofagusu ve üst Gİ kansere ilerleyen mükemmel bir fırtına yaratan gram-negatif bakteri hücrelerinden endotoksin artmasına izin veren bu kombine mikrobik dengesizlikler sayesinde (27). Bununla birlikte, Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği'nin (AACR) Clinical Cancer Research Journal'da kısa süre önce yayınlanan bu gözden geçirme, yukarıda belirtilen disbiyozun iltihap aracılı doku anormalliklerine ve özofageal kansere yol açtığı mekanistik anlayışımızı genişletti (27). Yang ve ark. (28) bakteriyel endotoksinin artmış düzeylerinin doğuştan gelen bağışıklık sistemi toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) uyarımı yoluyla bağışıklık yollarının aktivasyonuna neden olan bir çok pro-inflamatuvar sitokinlerin yukarı doğru düzenlenmesine neden olduğunu ve bunun ardından ana inflamatuvar-gen transkripsiyon faktörü, NF-kB'nin aktivasyonuna nasıl yol açtığını tartışmışlardır. NF-kB stimülasyonu, artmış iNOS aktivitesine yol açarak, alt özofageal sfinkterin gevşemesine yol açarak, dengesiz bakteriler ve bunların inflamatuvar membran bileşenleri de dahil olmak üzere mide içeriğinin özofagus mukozasına temasını artırır. Ayrıca, NF-kB'nin siklooksigenaz-2 (COX-2) sentezini artırması yoluyla NF-kB'nin mikrobiyal aktivasyonun, dolaylı olarak gastrik boşalmayı geciktirdiği düşünülmektedir. Böylece, zamanla, disbiyotik mikroplardan iNOS ve COX-2'nin artmış aktivitesi, GÖRH'ye yol açan skuamoz epiteldeki inflamatuvar hasarı arttırmada iki kat fazla etkiye sahip olabilir ve eğer uzarsa Barrett özofagusuna yol açar.

Yukarıda verilenler göz önüne alındığında, hidroklorik asit (HCl) üretmekle sorumlu hücrelerin proton pompalarının proton pompa inhibitörü (PPI) ilaçlarıyla kapatılmasıyla GÖRH'nı gerçekten iyileştirebilir miyiz? Düşük HCl üretimi,

disbiyoz gelişimine yol açan "ilk" faktör olabilirken, HCl'nin özofageal epitele karşı ikincil hasarın, dengesiz barsak mikrobiyotasının, özellikle de gram negatif endotoksin barındıran çeşitliliğin bir sonucu olarak sentezlenen inflamatuvar mediatörlerden sağlandığı görülmektedir.

Asıl soru, konağın bireysel mikrobiyotası mı hastalık ilerlemesini başlatıyor, yoksa epitel hücre tipindeki değişiklikler ve kalıcı reflünün varlığında bakteri popülasyonlarında değişiklik yapılmasına mı neden oluyor? Gerçekte özofagus mikro çevresindeki değişikliklerin daha sonra özofagus mukoza-sındaki değişikliklere neden olabilen mikrobiyatadaki değişikliklere neden olduğu yerde bir kompleks etkileşim olması daha olasıdır.

Biriken kanıtlar, dengesiz barsak mikrobiyomunun enterik ortamda özofageal mukozal inflamasyon veya tümörigeneze yol açan değişiklikler yarattığını göstermektedir. Bakteri mikrobiyotasının özofagus kanseri oluşumuna katkıda bulunduğu farklı yolları anlamak özofagus kanseri tanısı, önlenmesi ve tedavisi için yeni olanaklar yaratacaktır. Tip II mikrobiyom, klinik pratiğe müdahale için bir belirteç ve önemli bir hedef olabilir. Hastalığın ilerlemesinde reflü özofajitten özofagus adenokarsinomasına kritik bir rol oynadığı ispatlanırsa, tip II mikrobiyomun bir biyobelirteç olarak kullanılması reflü özofajiti ve Barrett özofagusu olan hastaların yüksek riskli grupta düşük riskli gruplara ayrıştırılmasını arttırmaya yardımcı olabilir. Bu, özofagus adenokarsinomasının erken tespiti için bir sürveyans stratejisinin duyarlılığının yanı sıra özgüllüğünü de geliştirecektir. Ayrıca, tip II mikrobiyomdan tip I mikrobiyomuna, seçici antibiyotikler veya probiyotikler kullanılarak geri dönüş yapılarak kanser riski de azaltılabilir. Özellikle, GÖRH'nin özofagus adenokanserine yönelik çok basamaklı evrim modelinde özofagus mikrobiyotasının ya da spesifik patojenlerin disbiyozu tarafından oynanacak potansiyel rolün daha net bir şekilde netleştirilmesi ve belirgin olması çok önemlidir, ki bu hala açık değildir.

KAYNAKLAR

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977;31:107–33.
2. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:13780–5.
3. Arpaia N, Rudensky AY. Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:2058–9.
4. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014;146:1449–58.

5. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312:1355–9.
6. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:99–122.
7. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–8.
8. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J*. 2013;27:1012–22.
9. Morgan XC, Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014;146:1437–48.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–80.
11. Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F, Blaser MJ. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:4250–5.
12. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:732–7.
13. Justesen T, Nielsen OH, Jacobsen IE, Lave J, Rasmussen SN. The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19:279–82.
14. Relman DA. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev*. 2012;70:S2–9.
15. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220–30.
16. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011;140:1713–9.
17. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:4586–91.
18. LoCascio RG, Desai P, Sela DA, Weimer B, Mills DA. Broad conservation of milk utilization genes in *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* as revealed by comparative genomic hybridization. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76:7373–81.
19. Lievin V, Peiffer I, Hudault S, Rochat F, Brassart D, Neeser JR, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut*. 2000;47:646–52.
20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:14691–6.
21. Osias GL, Bromer MQ, Thomas RM, et al. Esophageal bacteria and Barrett's esophagus: a preliminary report. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(2):228–36.
22. Macfarlane S, Furrie E, Macfarlane GT, Dillon JF. Microbial colonization of the upper gastrointestinal tract in patients with Barrett's esophagus. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(1):29–38.
23. Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2):588–97.
24. Liu N, Ando T, Ishiguro K, et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:130.
25. Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environmental microbiology*. 2014 Sep;16(9):2905-14.
26. Gall A, Fero J, McCoy C, et al. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0129055.
27. Pei Z, Yang L, Peek RM, Jr Levine SM, Pride DT, Blaser MJ. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7277-7283
28. Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular Pathways: Pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett's esophagus. *Clinical Cancer Research*. 2012; 18(4).



**JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)**

Kaybedecek bir şeyi olmayan insandan korkulur.