

Nadir Hastalıklarda Mikrobiyota: Moleküler Mekanizmalar ve Mikrobiyom Tabanlı Tedavi Potansiyelleri

Büşra Görgün¹

Özet

Nadir hastalıklar, düşük prevalanslarına rağmen dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen, çoğunlukla kronik, ilerleyici ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan hastalıklardır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizması, bağışıklık sistemi ve nörolojik fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, mikrobiyota-nadir hastalık ilişkisi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bölümde öncelikle insan mikrobiyotası, disbiyoz kavramı ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin konak fizyolojisindeki rolleri ele alınmıştır. Ardından disbiyozun kısa zincirli yağ asitleri, safra asidi türevleri ve triptofan metabolitleri gibi biyolojik olarak aktif moleküller aracılığıyla nadir hastalıkların patogenezinin olası katkıları değerlendirilmiştir. Mikrobiyota ile ilişkili seçilmiş nadir hastalıklar kapsamında Rett sendromu, Angelman sendromu, Prader-Willi sendromu, fenilketonüri, Fabry hastalığı, Hirschsprung hastalığı, kısa bağırsak sendromu, primer sklerozan kolanjit, kistik fibrozis ve Duchenne musküler distrofi incelenmiş; bu hastalıklarda bildirilen mikrobiyota değişiklikleri ve olası moleküler mekanizmalar özetlenmiştir. Ayrıca probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve canlı biyoterapötik ürünler gibi mikrobiyom temelli yaklaşımların terapötik potansiyelleri tartışılmıştır. Son olarak, çoklu-omik teknolojiler, yapay zekâ destekli analizler ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde sağlayabileceği katkılar değerlendirilmiştir. Mevcut bulgular, mikrobiyotanın nadir hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabileceğini ve gelecekte mikrobiyom temelli yaklaşımların yeni biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

1 Dr. (Doktora Sonrası Araştırmacı), Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, busragorgun@gazi.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-5572-9446

1. Giriş

1.1. Nadir Hastalıkların Tanımı ve Önemi

Nadir hastalıklar, genel popülasyonda çok düşük prevalansa sahip hastalıklardır [1]. Güncel uluslararası tanıma göre bir hastalığın nadir olarak kabul edilebilmesi için, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan bölgelerden herhangi birinde yaşayan her 2.000 kişiden en fazla birini etkilemesi ($\leq 1/2000$) gerekmektedir. Avrupa Birliği'nde ise nadir hastalıklar, prevalansı 10.000 kişide 5'ten az olan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır [2]. Yalnızca düşük görülme sıklıklarıyla değil, aynı zamanda çoğunlukla kronik, ilerleyici ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen klinik seyirleriyle de karakterizedirler. Bu hastalıkların büyük bir bölümü yaşam boyu izlem ve tedavi gerektirmektedir. Avrupa Komisyonu nadir hastalıkları “yaşamı tehdit eden, kronik olarak engelleyici ve düşük prevalanslı hastalıklar” olarak tanımlarken, EURORDIS ise bu hastalıkları “ağır ya da çok ağır klinik seyir gösteren, kronik, sıklıkla dejeneratif ve yaşamı tehdit eden hastalıklar” olarak tanımlamaktadır [1, 3].

Nadir hastalıklar tek tek değerlendirildiğinde az sayıda bireyi etkiliyor gibi görünse de toplu olarak ele alındığında küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Günümüzde 6.000–8.000 arasında farklı nadir hastalık tanımlanmış olup, bu hastalıkların dünya genelinde yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Nadir hastalıkların büyük bir bölümü genetik kökenli olmakla birlikte, yaklaşık %70–90'ı çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, birçok nadir hastalık kronik, ilerleyici ve çok sistemli bir seyir göstermekte; tanı gecikmeleri, yetersiz klinik yönetim, etkili tedavilere sınırlı erişim ve yüksek bakım maliyetleri nedeniyle hastalar, aileleri ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca nadir hastalıklarla yaşayan bireyler sıklıkla sosyal izolasyon, damgalanma ve psikososyal sorunlarla karşı karşıya kalmakta; bakım sorumluluğu ise aile üyeleri ve bakım verenler üzerinde önemli fiziksel, duygusal ve ekonomik etkiler yaratmaktadır. Bu nedenlerle nadir hastalıkların tanınmasının artırılması, erken tanı olanaklarının geliştirilmesi, yenilikçi tedavi yaklaşımlarının desteklenmesi ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik multidisipliner bakım modellerinin geliştirilmesi küresel sağlık politikalarının öncelikli hedefleri arasında yer almaktadır [2-4].

1.2. İnsan Mikrobiyotası: Genel Kavramlar

İnsan vücudu, bakteriler, arkeler, mantarlar, virüsler ve diğer mikroorganizmalardan oluşan karmaşık bir mikrobiyal ekosisteme ev sahipliği yapmaktadır. Belirli bir ortamda birlikte yaşayan bu mikroorganizma topluluğu “mikrobiyota” olarak tanımlanırken, bu mikroorganizmaların genomları,

gen ürünleri ve etkileşim ağlarının bütünü ise “mikrobiyom” olarak adlandırılmaktadır [5, 6]. İnsan mikrobiyotası başlıca gastrointestinal sistem, deri, solunum sistemi ve genitoüriner sistemde bulunmakla birlikte, mikrobiyal yoğunluk ve çeşitlilik açısından en zengin bölge gastrointestinal sistem, özellikle de kolondur [7]. İnsan vücudunda bulunan mikrobiyal hücrelerin sayısının insan hücrelerinin sayısına yakın olduğu ve bu mikroorganizmaların taşıdığı genetik materyalin insan genomundan çok daha geniş bir çeşitlilik içerdiği bilinmektedir [6]. Bu nedenle mikrobiyota günümüzde yalnızca bir mikrobiyal topluluk olarak değil, metabolik ve immünolojik fonksiyonları olan ek bir organ sistemi olarak değerlendirilmektedir [8].

Mikrobiyotanın oluşumu yaşamın erken dönemlerinde başlamaktadır. Mikrobiyal kolonizasyonun doğum şekli, gebelik süreci, anne mikrobiyotası, beslenme biçimi ve çevresel faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir [5]. Vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerde *Lactobacillus* ve *Prevotella* türleri daha baskın bulunurken, sezaryen ile doğan bebeklerde deri kaynaklı *Staphylococcus* ve *Corynebacterium* türlerinin daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Ayrıca anne sütü ile beslenmenin mikrobiyal çeşitliliğin gelişimine ve bağırsak homeostazının sağlanmasına önemli katkılar sunduğu gösterilmiştir [7]. Yaşam boyunca beslenme alışkanlıkları, yaşlanma, ilaç kullanımı, coğrafi farklılıklar ve çevresel maruziyetler mikrobiyota kompozisyonunu şekillendirmeye devam etmektedir [6].

Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası ağırlıklı olarak Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria filumlarına ait mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte bireyler arasında önemli farklılıklar bulunmakta ve her bireyin mikrobiyal profili adeta kendine özgü bir “mikrobiyal parmak izi” oluşturmaktadır [7]. Bu dinamik yapı, çevresel faktörlere yanıt verebilme kapasitesi sayesinde konak organizmanın fizyolojik süreçlerine uyum sağlamaktadır [6].

Mikrobiyota, konak sağlığının sürdürülmesinde çok sayıda temel işlev üstlenmektedir. Sindirilemeyen kompleks karbonhidratların fermantasyonu, vitamin sentezi, safra asidi metabolizması, enerji homeostazının düzenlenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması bu fonksiyonlardan bazılarıdır [7, 9]. Bu çok yönlü işlevleri nedeniyle insan mikrobiyotası günümüzde metabolik ve immünolojik açıdan aktif bir organ sistemi olarak değerlendirilmektedir [8].

1.3. Mikrobiyota-Konak Etkileşimi ve Hastalık Gelişimi

Mikrobiyota ile konak organizma arasında karşılıklı ve dinamik bir etkileşim bulunmaktadır. Bu etkileşim yalnızca bağırsak lümeninde gerçekleşen metabolik süreçlerle sınırlı olmayıp, bağışıklık sistemi, endokrin sistem, sinir sistemi

ve çeşitli metabolik yollar aracılığıyla tüm organizmayı etkileyebilmektedir [6, 10]. Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, safra asidi türevleri, triptofan metabolitleri ve diğer biyolojik olarak aktif moleküller konak hücreleriyle etkileşime girerek immün yanıtların, epitel bariyer fonksiyonlarının ve hücresel metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynamaktadır [9].

Bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sistemi arasındaki iletişim, immün homeostazın sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Mikrobiyal ürünler ve metabolitler, doğuştan ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının şekillenmesini etkilerken, bağışıklık sistemi de mikrobiyal kompozisyonun dengelenmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle T yardımcı hücreleri (Th1, Th2 ve Th17), düzenleyici T hücreleri (Treg), dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler ile mikrobiyota arasındaki etkileşimler inflamatuvar süreçlerin kontrolünde temel rol oynamaktadır [10].

Mikrobiyota aynı zamanda bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır. Sağlıklı bir mikrobiyal topluluk, mukus tabakasının devamlılığını desteklemekte, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (tight junctions) korunmasına yardımcı olmakta ve patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır [7, 9]. Buna karşılık mikrobiyal çeşitliliğin azalması veya yararlı mikroorganizmaların kaybı bağırsak geçirgenliğinin artmasına, mikrobiyal ürünlerin dolaşıma geçmesine ve düşük dereceli kronik inflamasyonun gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir [8].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota kompozisyonunda meydana gelen değişikliklerin yalnızca gastrointestinal hastalıklarla sınırlı olmadığını; metabolik, immünolojik, nörolojik ve genetik hastalıkların patogeneğinde de önemli rol oynayabileceğini göstermiştir [8, 9]. Bu bulgular, mikrobiyotanın yalnızca pasif bir mikrobiyal topluluk olmadığını, aksine konak fizyolojisinin düzenlenmesinde aktif rol oynayan dinamik bir sistem olduğunu ortaya koymaktadır [10].

1.4. Nadir Hastalıklarda Mikrobiyota Araştırmalarının Önemi

Nadir hastalıkların büyük çoğunluğu genetik kökenli olmakla birlikte, aynı genetik mutasyona sahip bireylerde dahi hastalık şiddeti, klinik bulgular ve tedavi yanıtları açısından önemli farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu durum, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve biyolojik düzenleyicilerin de hastalık seyrinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik, immünolojik ve nörolojik süreçler üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, mikrobiyota nadir hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilmeye başlanmıştır [6, 9].

Mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlerin konak metabolizması, bağışıklık yanıtları ve inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici etkileri, nadir hastalıklarda gözlenen klinik heterojenitenin açıklanmasında yeni araştırma alanları ortaya çıkarmıştır. Aynı genetik bozukluğa sahip bireylerde hastalık fenotipinin farklılaşabilmesi, mikrobiyota ve konak arasındaki etkileşimlerin hastalık seyrine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu kapsamda bağırsak mikrobiyotasının hastalık fenotipinin şekillenmesinde, semptomların şiddetlenmesinde veya hafiflemesinde ve tedaviye verilen yanıtın belirlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir [6, 9, 11].

Mikrobiyota araştırmalarının nadir hastalıklar açısından önem kazanmasının bir diğer nedeni, bu hastalıkların önemli bir kısmında etkili tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasıdır. Günümüzde nadir hastalıkların çoğunda mevcut tedavi yaklaşımları semptomların kontrol altına alınmasına ve yaşam kalitesinin artırılmasına odaklanmaktadır [2]. Bu nedenle mikrobiyotanın hastalık mekanizmalarındaki rolünün aydınlatılması, yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır [11].

Yüksek kapasiteli dizileme teknolojileri, metagenomik analizler ve çoklu-omik yaklaşımlardaki gelişmeler, mikrobiyal kompozisyonun, fonksiyonel mikrobiyal yolların ve mikrobiyal metabolitlerin ayrıntılı olarak incelenmesini mümkün hale getirmiştir [6, 12]. Bu teknolojiler sayesinde nadir hastalıklarda mikrobiyota ile hastalık fenotipi arasındaki ilişkiler daha ayrıntılı biçimde araştırılabilmekte, hastalıkla ilişkili mikrobiyal değişiklikler tanımlanabilmekte ve mikrobiyom temelli tanı ve tedavi yaklaşımlarına yönelik yeni araştırma alanları ortaya çıkmaktadır [13].

Bunun yanı sıra probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve yeni nesil probiyotikler gibi mikrobiyom temelli yaklaşımlar, nadir hastalıklarda destekleyici veya hedefe yönelik tedavi seçenekleri olarak dikkat çekmektedir [10]. Bu yaklaşımlara yönelik artan ilgi, mikrobiyom araştırmalarının yalnızca hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına değil, aynı zamanda gelecekte tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde kullanılacak yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine de katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

2. Nadir Hastalıklarda Disbiyoz ve Moleküler Patogenez

2.1. Disbiyoz Kavramı

Bağırsak mikrobiyotası, konak organizma ile karşılıklı yarar sağlayan dinamik bir denge içerisinde bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması sonucu mikrobiyal kompozisyon ve fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler genel

olarak disbiyoz (dysbiosis) olarak adlandırılmaktadır. Disbiyoz; mikrobiyal çeşitliliğin azalması, yararlı mikroorganizmaların kaybı, potansiyel patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalması veya mikrobiyal metabolik fonksiyonların bozulması ile karakterize bir durumdur [14, 15]. Disbiyozun tek bir evrensel tanımı bulunmamakla birlikte, genel olarak sağlıklı mikrobiyal ekosistemin yapısal ve fonksiyonel dengesinin bozulması şeklinde değerlendirilmektedir.

Disbiyozun ortaya çıkmasında beslenme alışkanlıkları, antibiyotik ve diğer ilaç kullanımları, enfeksiyonlar, yaşlanma, çevresel faktörler, kronik inflamasyon ve konak genetiği gibi çok sayıda faktör rol oynayabilmektedir. Bu faktörler bağırsak ekosisteminde değişikliklere yol açarak mikrobiyal çeşitliliğin azalmasına ve mikrobiyal topluluk yapısının yeniden şekillenmesine neden olabilmektedir. Özellikle düşük mikrobiyal çeşitlilik, bağırsak mikrobiyotasının dayanıklılığının azalması ve ekolojik dengenin bozulması ile ilişkilendirilmektedir [16, 17].

Disbiyoz yalnızca mikrobiyal kompozisyondaki değişiklikleri ifade etmemekte, aynı zamanda mikrobiyal fonksiyonlardaki bozulmaları da kapsamaktadır. Günümüzde sağlıklı bir mikrobiyotanın belirli mikroorganizmalardan ziyade belirli metabolik ve fizyolojik işlevlerle tanımlanabileceği görüşü giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu nedenle disbiyoz, yararlı metabolitlerin üretiminde azalma, bağırsaklık sisteminin düzenlenmesinde bozulma ve bağırsak bariyer fonksiyonlarında zayıflama gibi fonksiyonel değişikliklerle de ilişkilendirilmektedir [14, 15].

Artan kanıtlar, disbiyozun gastrointestinal hastalıkların yanı sıra metabolik, immünojenik, nörojenik ve genetik hastalıkların patogenezinde de rol oynayabileceğini göstermektedir. Disbiyoz sonucunda ortaya çıkan mikrobiyal ve metabolik değişiklikler, bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına, inflamatuvar yanıtların artmasına ve konak metabolizmasının etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle disbiyoz günümüzde yalnızca bir mikrobiyal dengesizlik olarak değil, birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabilecek önemli bir biyolojik süreç olarak değerlendirilmektedir [18, 19].

Nadir hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise, çeşitli nörojenik, metabolik ve gastrointestinal nadir hastalıklarda mikrobiyota kompozisyonunda ve fonksiyonlarında değişiklikler bildirildiği, bu değişikliklerin hastalık fenotipi ve klinik seyir üzerinde etkili olabileceğinin öne sürüldüğü görülmektedir. Bu nedenle disbiyozun altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, nadir hastalıkların patogenezinin açıklanması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır [13].

2.2. Disbiyoz, Mikrobiyal Metabolitler ve Nadir Hastalıklarla İlişkili Moleküler Mekanizmalar

Bağırsak mikrobiyotası yalnızca mikroorganizmaların oluşturduğu bir topluluk olmayıp, aynı zamanda konak fizyolojisini etkileyen çok sayıda biyolojik olarak aktif metabolitin önemli bir kaynağıdır. Sağlıklı bireylerde mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler bağırsak homeostazının sürdürülmesine, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine ve metabolik süreçlerin kontrolüne katkıda bulunmaktadır. Ancak disbiyoz durumunda mikrobiyal kompozisyonda meydana gelen değişiklikler, bu metabolitlerin üretiminde ve işlevlerinde bozulmalara yol açabilmekte, böylece çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilmektedir [9, 17].

Mikrobiyota kaynaklı metabolitler arasında kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), safra asidi türevleri, triptofan metabolitleri ve çeşitli nöroaktif bileşikler öne çıkmaktadır. Özellikle asetat, propiyonat ve bütirat gibi SCFA'lar bağırsak epitel hücreleri için enerji kaynağı oluşturmakta, bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklemekte ve düzenleyici T hücrelerinin gelişimini teşvik ederek inflamatuvar yanıtların kontrolüne katkı sağlamaktadır. Benzer şekilde bağırsak mikrobiyotası tarafından dönüştürülen safra asitleri, farnesoid X reseptörü (FXR) ve Takeda G-protein bağlı reseptör 5 (TGR5) aracılığıyla metabolik ve immünolojik süreçleri düzenlemektedir. Ayrıca triptofan metabolitleri ve nöroaktif mikrobiyal ürünler bağırsak-beyin ekseninin önemli bileşenleri arasında yer almakta ve nörolojik fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır [9, 20, 21].

Disbiyoz sonucunda ortaya çıkan mikrobiyal değişiklikler, söz konusu metabolitlerin miktarında ve biyolojik aktivitelerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Özellikle SCFA üretiminin azalması bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve inflamatuvar süreçlerin artmasına yol açabilmektedir. Benzer şekilde safra asidi metabolizmasındaki değişiklikler konak metabolizmasını etkileyebilmekte, triptofan metabolitlerindeki düzensizlikler ise bağışıklık yanıtları ile nörolojik fonksiyonların modülasyonunda bozulmalara neden olabilmektedir. Bu nedenle disbiyozun etkileri yalnızca bağırsak ile sınırlı kalmamakta; immünolojik, metabolik ve nörolojik sistemleri de kapsayan çok yönlü sonuçlar ortaya çıkarmaktadır [9, 20].

Mikrobiyal metabolitler ile konak arasındaki bu karşılıklı etkileşimler günümüzde hastalık patogenezinin önemli bileşenleri arasında değerlendirilmektedir. Özellikle inflamasyonun düzenlenmesi, epitel bariyer fonksiyonlarının korunması, enerji metabolizmasının sürdürülmesi ve bağırsak-beyin eksenini üzerinden gerçekleşen sinyal iletimi süreçlerinde mikrobiyal metabolitlerin merkezi rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle disbiyoz sonucu

gelişen metabolik değişikliklerin anlaşılması, mikrobiyota ile ilişkili hastalık mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır [6, 9].

Nadir hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, çeşitli nörogelişimsel, metabolik, gastrointestinal ve genetik hastalıklarda mikrobiyota kompozisyonunun yanı sıra mikrobiyal metabolit profillerinde de değişiklikler bildirilmektedir. Rett sendromu, fenilketonüri, kistik fibrozis ve Prader-Willi sendromu gibi nadir hastalıklarda gözlenen disbiyozun, mikrobiyal metabolit üretimini etkileyerek inflamasyon, metabolik homeostaz ve nörolojik fonksiyonlar üzerinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bu bulgular, mikrobiyal metabolitlerin nadir hastalıkların patogenezindeki olası katkılarının anlaşılmasının yeni tanısal biyobelirteçlerin ve mikrobiyom temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir [9, 13, 20].

3. Mikrobiyota ile İlişkili Seçilmiş Nadir Hastalıklar

3.1. Nörogelişimsel ve Nörolojik Nadir Hastalıklar

3.1.1. Rett Sendromu

3.1.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Rett sendromu, çoğunlukla kız çocuklarını etkileyen, nadir görülen ve ilerleyici seyir gösteren bir nörogelişimsel hastalıktır. Vakaların yaklaşık %90–95’inde X kromozomu üzerinde yer alan *MECP2* (*Methyl-CpG Binding Protein 2*) genindeki patojenik varyantlar hastalığın temel nedenini oluşturmaktadır. Rett sendromu genellikle yaşamın ilk 6–18 ayında normal gelişim dönemini takiben ortaya çıkmakta; kazanılmış motor ve dil becerilerinin kaybı, stereotipik el hareketleri, yürüme bozuklukları, epilepsi, bilişsel gerilik ve çeşitli otonomik fonksiyon bozuklukları ile karakterize olmaktadır [22]. Bunun yanı sıra gastrointestinal problemler, konstipasyon ve beslenme bozuklukları da hastalarda sık görülen klinik bulgular arasında yer almaktadır [23].

3.1.1.2. Mikrobiyota Değişiklikleri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Rett sendromunda bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylere kıyasla önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Rett sendromlu bireylerde mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda belirgin değişikliklerin meydana geldiği ve çeşitli bakteriyel grupların göreceli bolluklarında farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir. Özellikle *Bifidobacterium*, çeşitli *Clostridia* türleri, *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve bazı

fırsatçı mikroorganizmaların artış gösterdiği, buna karşılık mikrobiyal dengenin bozulduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişikliklerin gastrointestinal semptomlar ve sistemik inflamasyon göstergeleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [24, 25]. Rett sendromunda gözlenen disbiyozun yalnızca bakteriyel kompozisyonu değil, aynı zamanda mikrobiyal metabolit üretimini de etkilediği ve özellikle kısa zincirli yağ asidi profillerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir [24].

3.1.1.3. Bağırsak-Beyin Eksenini İlişkisi

Bağırsak-beyin eksenini, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişim ağını ifade etmektedir. Mikrobiyota tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, nöroaktif bileşikler ve immünomodülatör metabolitler nörogelişimsel süreçleri etkileyebilmektedir. Rett sendromunda gözlenen disbiyozun bağırsak bariyer fonksiyonlarını, immün yanıtları ve nöroinflamasyonu etkileyerek hastalığın nörolojik belirtilerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle mikrobiyal metabolitlerde meydana gelen değişikliklerin nörotransmitter sistemleri, mitokondriyal fonksiyonlar ve sinir hücrelerinde gen ekspresyonu üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir [25, 26]. Ayrıca Rett sendromunda tanımlanan kronik düşük düzeyli inflamasyonun bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olabileceği ve bağırsak-beyin eksenindeki bozulmaların hastalık şiddetini etkileyebileceği bildirilmektedir [27].

3.1.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Rett sendromunda tanımlanan mikrobiyota değişiklikleri, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve diyet temelli mikrobiyota modülasyon stratejilerinin nörogelişimsel semptomlar ve gastrointestinal komplikasyonlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca mikrobiyal metabolitlerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin ortaya konulması, gelecekte mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte mevcut verilerin büyük bölümü sınırlı hasta sayısına sahip gözlemsel çalışmalardan elde edildiğinden, mikrobiyota-hedefli yaklaşımların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha geniş ölçekli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır [13, 22].

3.1.2. Angelman Sendromu

3.1.2.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Angelman sendromu, maternal kökenli 15q11-q13 kromozomal bölgesinde bulunan *UBE3A* geninin ekspresyon kaybı veya işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkan nadir bir nörogelişimsel hastalıktır. Hastalık; ağır gelişimsel gecikme, konuşma bozukluğu, bilişsel yetersizlik, epilepsi, ataksi, hareket koordinasyon bozuklukları ve karakteristik davranışsal özelliklerle karakterizedir. Bunun yanı sıra uyku problemleri, beslenme güçlükleri ve çeşitli gastrointestinal semptomlar da sık görülen klinik bulgular arasında yer almaktadır. Angelman sendromunda görülen gastrointestinal problemler, bağırsak mikrobiyotası ile hastalık arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik ilgiyi artırmıştır [28].

3.1.2.2. Mikrobiyota Kompozisyonundaki Değişiklikler

Angelman sendromunda bağırsak mikrobiyotasına ilişkin çalışmalar henüz sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler hastalığın mikrobiyal kompozisyonda belirgin değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Beitnere ve ark. (2023) tarafından Angelman sendromunun fare, sıçan ve domuz modellerinde gerçekleştirilen çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollerden farklı özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Tüm modellerde Firmicutes filumunda azalma ve Bacteroidota grubunda artış gözlenirken, *Desulfovibrio*, *Odoribacter* ve bazı Lachnospiraceae üyelerinde artış saptanmıştır. Ayrıca bağırsak sağlığı ile ilişkilendirilen bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin Angelman sendromunda sık görülen gastrointestinal semptomlar ve metabolik düzensizliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [29, 30].

3.1.2.3. Nörogelişimsel Etkiler

Angelman sendromunun temel patolojik mekanizması *UBE3A* geninin işlev kaybı olmakla birlikte, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-beyin ekseninin hastalığın fenotipik özelliklerini etkileyebilecek potansiyel çevresel düzenleyiciler arasında değerlendirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), triptofan metabolitleri ve çeşitli nöroaktif bileşikler; nörogenez, sinaptik plastisite, miyelinizasyon, mikroglial fonksiyonlar ve kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerinde etkili olabilmektedir. Gan ve ark. (2024), bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemi gelişimini düzenleyen önemli faktörlerden biri olduğunu ve bu mekanizmaların Rett sendromu ve Angelman sendromu gibi nörogelişimsel hastalıklarda da rol oynayabileceğini belirtmiştir. Özellikle Angelman sendromu hayvan modellerinde gözlenen mikrobiyota değişikliklerinin, mikrobiyal metabolit profillerini etkileyerek

nöroinflamasyon ve nörodavranışsal özelliklerin şekillenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [29, 30].

3.1.2.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Angelman sendromunda mikrobiyota araştırmaları halen erken aşamada olup, mevcut verilerin büyük bölümü hayvan modellerinden elde edilmiştir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalık patogenezindeki kesin rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte, mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin ve mikrobiyal metabolitlerdeki farklılıkların belirlenmesi, gelecekte yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve diyet temelli mikrobiyota modülasyon stratejilerinin gastrointestinal semptomlar ve nörodavranışsal bulgular üzerindeki etkilerinin araştırılması, Angelman sendromunda mikrobiyom temelli destekleyici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından umut verici görünmektedir [13, 29, 30].

3.1.3. Prader-Willi Sendromu

3.1.3.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Prader-Willi sendromu (PWS), 15q11-q13 kromozomal bölgesindeki paternal gen ekspresyonunun kaybı sonucu ortaya çıkan nadir, kompleks ve multisistemik bir genetik hastalıktır. Hastalık hipotoninin yanı sıra gelişimsel gecikme, hiperfaji, ciddi obezite eğilimi, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm, davranışsal sorunlar ve çeşitli metabolik-endokrin bozukluklarla karakterizedir. PWS'de özellikle hipotalamik işlev bozukluğu, iştah kontrolünün bozulması ve enerji harcamasındaki azalma, çocukluk çağından itibaren obezite gelişimi için temel risk faktörleri arasında yer almaktadır [31, 32].

3.1.3.2. Bağırsak Mikrobiyotası Değişiklikleri

PWS'de bağırsak mikrobiyotası, obezite ve metabolik sağlık arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek önemli biyolojik faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Olsson ve ark. obez PWS bireylerinde bağırsak mikrobiyotasının, aynı derecede obez ancak genetik obezitesi olmayan bireylerden farklı olduğunu ve bu mikrobiyal profilin metabolik sağlık göstergeleriyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Çalışmada PWS'li bireylerin obez olmalarına rağmen insülin direncine karşı kısmen korunmuş olmalarının, bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [33]. Çocuk ve adölesan PWS hastalarında yapılan çalışmalarda ise bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun diyet bileşenleri, vücut ağırlığı ve hiperfaji ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [34, 35].

3.1.3.3. Mikrobiyota Kaynaklı Metabolik Etkiler

PWS'de bağırsak mikrobiyotasının metabolik etkileri özellikle enerji hasadı, kısa zincirli yağ asidi üretimi, inflamasyon, bağırsak bariyer bütünlüğü ve insülin duyarlılığı üzerinden değerlendirilmektedir. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler, konak metabolizmasını etkileyerek obezite gelişimi, iştah düzenlenmesi ve glukoz metabolizması üzerinde rol oynayabilir. PWS'de mikrobiyota ile metabolik sağlık arasındaki ilişkinin ilgi çekici yönlerinden biri, hastaların ağır obezite eğilimine rağmen bazı metabolik komplikasyonlardan beklenenden daha az etkilenebilmesidir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının PWS'de metabolik fenotipi modüle edebilecek bir faktör olabileceğini düşündürmektedir [33, 36].

3.1.3.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

PWS'de bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen müdahaleler, özellikle obezite, hiperfaji, metabolik sağlık ve gastrointestinal semptomlar açısından dikkat çekmektedir. Probiyotik uygulamalarına yönelik çalışmalar, bazı bakteri suşlarının vücut ağırlığı, bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve sosyal davranışlar üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Kong ve ark. tarafından yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada probiyotik kullanımının mikrobiyota kompozisyonunu kilo kaybı ve bağırsak sağlığını destekleyebilecek yönde değiştirdiği bildirilmiştir [37]. Ayrıca lif temelli beslenme müdahaleleri ve diyet-mikrobiyota etkileşimini hedefleyen yaklaşımlar, PWS'de hiperfaji ve metabolik komplikasyonların yönetimi açısından araştırılmaya devam etmektedir [38, 39]. Bununla birlikte mevcut veriler henüz sınırlı olduğundan, mikrobiyota temelli yaklaşımların PWS'de standart tedaviye eklenebilmesi için daha geniş örneklemli, uzun süreli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.2. Metabolik Nadir Hastalıklar

3.2.1. Fenilketonüri

3.2.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliği veya fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan nadir bir metabolik hastalıktır. PAH aktivitesinin azalması nedeniyle fenilalanin tirozine dönüştürülemez ve kanda fenilalanin düzeyleri yükselir. Tedavi edilmeyen hastalarda nörogelişimsel bozukluklar, bilişsel gerilik, davranışsal problemler ve çeşitli nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Günümüzde temel tedavi yaklaşımı yaşam boyu düşük fenilalaninli diyet uygulanmasıdır. Bununla

birlikte, uzun süreli diyet kısıtlamaları beslenme kompozisyonunu değiştirmekte ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli etkiler oluşturabilmektedir [40, 41].

3.2.1.2. Fenilalanin Metabolizması ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, amino asit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. PKU hastalarında uygulanan düşük proteinli ve özel tıbbi gıdalarla desteklenen diyetler, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirebilmektedir. Pinheiro de Oliveira ve ark. (2016), PKU'lu çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollere göre belirgin farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmada özellikle bazı bütirat üreten bakterilerde azalma ve mikrobiyal kompozisyonda önemli değişiklikler saptanmıştır. Benzer şekilde Verduci ve ark. (2020), PKU tedavisinde uygulanan özel diyetlerin mikrobiyal çeşitlilik ve bakteriyel metabolik fonksiyonlar üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, fenilalanin metabolizmasının yalnızca konak enzim eksikliği ile değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [40, 42].

3.2.1.3. Mikrobiyota Kaynaklı Metabolik Etkiler

PKU'da bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin kısa zincirli yağ asitleri üretimi, amino asit metabolizması ve bağırsak bariyer fonksiyonları üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle düşük fenilalaninli diyet uygulamalarının, bütirat üreten bakterilerin azalmasına ve mikrobiyal metabolit profilinde değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir. Bu durum bağırsak homeostazını, inflamatuvar süreçleri ve enerji metabolizmasını etkileyebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin fenilketonüride metabolik kontrol, bağırsak sağlığı ve nörolojik sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının oluşturduğu metabolik ortamın fenilalanin metabolizmasını dolaylı olarak etkileyebileceği ve bu durumun hastalık yönetimi açısından önem taşıyabileceği öne sürülmektedir [41, 43].

3.2.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

PKU'da mikrobiyota araştırmaları, yalnızca hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına değil, aynı zamanda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlamaktadır. Son yıllarda probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek metabolik kontrolü iyileştirme potansiyeli araştırılmaktadır. Bunun yanı sıra sentetik biyoloji ve canlı biyoterapötik ürünler kullanılarak fenilalanini bağırsak lümeninde parçalayabilen mühendislik ürünü mikroorganizmalar geliştirilmektedir. Özellikle fenilalanin metabolizmasını hedefleyen mikrobiyom temelli yaklaşımlar, PKU tedavisinde

umut verici stratejiler arasında değerlendirilmektedir [43]. Gelecekte bağırsak mikrobiyotasının kişiye özgü olarak modüle edilmesi ve mikrobiyom temelli tedavilerin klasik diyet tedavilerine destekleyici olarak kullanılması mümkün olabilir [41].

3.2.2. Fabry Hastalığı

3.2.2.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Fabry hastalığı, GLA genindeki mutasyonlar sonucu α -galaktozidaz A enziminin eksikliği veya yetersizliği ile ortaya çıkan X'e bağlı kalıtılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Enzim eksikliği nedeniyle başta globotriaosilseramid (Gb3) ve deasetillenmiş türevi globotriaosilsfingozin (lyso-Gb3) olmak üzere çeşitli glikosfingolipitler lizozomlarda birikmektedir. Hastalık çocukluk döneminden itibaren nöropatik ağrı, gastrointestinal yakınmalar, anjiyokeratomlar ve terleme bozuklukları ile başlayabilmekte; ilerleyen dönemlerde böbrek, kalp ve serebrovasküler sistem tutulumuna bağlı ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir [44, 45].

3.2.2.2. Lizozomal Depo Hastalığı ve İnflamasyon

Fabry hastalığında glikosfingolipitlerin hücre içinde birikimi yalnızca depo oluşumuna neden olmamakta, aynı zamanda oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik inflamasyonun tetiklenmesine de katkı sağlamaktadır. Özellikle lyso-Gb3 molekülünün proinflamatuvar etkileri olduğu ve çeşitli hücrel sinyal yollarını aktive ederek vasküler hasar, fibrozis ve organ disfonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Son yıllarda Fabry hastalığının yalnızca bir lizozomal depo hastalığı değil, aynı zamanda metabolik ve immünolojik bozuklukların eşlik ettiği sistemik bir inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir [45, 46].

3.2.2.3. Mikrobiyota Değişiklikleri

Fabry hastalarında görülen karın ağrısı, diyare, konstipasyon ve abdominal distansiyon gibi gastrointestinal belirtilerin uzun süre yalnızca otonom nöropatiye bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak son yıllarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin de bu semptomlarda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Aguilera-Correa ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Fabry hastalığının temel biyobelirteçlerinden biri olan lyso-Gb3'ün bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirdiği ve özellikle *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Prevotella* ve bazı Enterobacteriaceae üyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık *Akkermansia*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı bakterilerde azalma gözlenmiştir. Ayrıca bütirat üretiminde belirgin

azalma saptanmıştır [47]. Daha sonra gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda Fabry hastalığı modelinde bağırsak mikrobiyotasında erken dönemde disbiyoz geliştiği, kısa zincirli yağ asidi metabolizması, triptofan katabolizması ve nöroaktif metabolit üretim yollarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir [45, 48].

3.2.2.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Fabry hastalığında mikrobiyota araştırmaları henüz erken aşamada olmakla birlikte, mevcut bulgular bağırsak mikrobiyotasının yalnızca gastrointestinal semptomlarla değil, sistemik inflamasyon ve metabolik düzensizliklerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle bütirat üreten bakterilerdeki azalma ve mikrobiyal metabolit profilindeki değişikliklerin bağırsak bariyer bütünlüğü, immün yanıtlar ve inflamatuvar süreçler üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve beslenme temelli mikrobiyota modülasyon stratejileri Fabry hastalığında potansiyel destekleyici yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir. Nitekim düşük fermente edilebilir oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve polioller (FODMAP) diyeti ve mikrobiyotayı hedefleyen bazı beslenme müdahalelerinin gastrointestinal semptomlarda iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir [44]. Güncel çoklu-omik çalışmalar ise mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceğini göstermektedir [45].

3.3. Gastrointestinal Nadir Hastalıklar

3.3.1. Hirschsprung Hastalığı

3.3.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Hirschsprung hastalığı, distal bağırsakta enterik ganglion hücrelerinin konjenital yokluğu ile karakterize nadir bir nörokristopati olup, bağırsak motilitesinde bozulmaya ve fonksiyonel intestinal obstrüksiyona neden olmaktadır. Hastalık yenidoğan döneminde mekonyum çıkarmama, abdominal distansiyon, kusma ve konstipasyon gibi belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. Hirschsprung hastalığının temel tedavisi aganglionik segmentin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bununla birlikte başarılı cerrahi tedavi sonrasında dahi birçok hastada gastrointestinal semptomlar devam edebilmekte ve özellikle Hirschsprung ilişkili enterokolit (Hirschsprung-associated enterocolitis, HAEC) en önemli komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir [49, 50].

3.3.1.2. Enterik Sinir Sistemi Bozukluğu

Hirschsprung hastalığının temel patofizyolojik mekanizması, embriyonik dönemde nöral krest kökenli hücrelerin bağırsak duvarına göçünün ve farklılaşmasının bozulmasıdır. Bunun sonucunda enterik sinir sisteminin gelişimi tamamlanamaz ve etkilenen bağırsak segmentlerinde peristaltik hareketler kaybolur. Enterik sinir sistemi yalnızca bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda bağırsak bariyer fonksiyonları, mukozal bağışıklık yanıtları ve bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki iletişimin sürdürülmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle enterik sinir sistemindeki bozuklukların bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebileceği düşünülmektedir [50, 51].

3.3.1.3. Disbiyoz ve Hirschsprung İlişkili Enterokolit

Günümüzde Hirschsprung ilişkili enterokolitin gelişiminde disbiyozun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, Hirschsprung hastalarında bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylerden farklı olduğunu ve özellikle enterokolit gelişen olgularda mikrobiyal çeşitliliğin azaldığını göstermiştir. HAEC gelişen hastalarda Proteobacteria ve Enterobacteriaceae üyelerinde artış, buna karşılık kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakterilerde azalma bildirilmiştir. Ayrıca bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması, mukozal immün yanıtların değişmesi ve mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin birlikte enterokolit gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bulgular, Hirschsprung hastalığında görülen komplikasyonların yalnızca anatomik veya nörolojik bozukluklarla açıklanamayacağını, mikrobiyota-konak etkileşimlerinin de önemli rol oynadığını göstermektedir [13, 51, 52].

3.3.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Mikrobiyota araştırmaları, Hirschsprung hastalığında enterokolit gelişiminin öngörülmesi ve önlenmesi açısından yeni fırsatlar sunmaktadır. Son yıllarda probiyotikler, prebiyotikler ve mikrobiyota modülasyonuna yönelik diğer yaklaşımların HAEC riskini azaltıp azaltamayacağı araştırılmaktadır. Bazı çalışmalar probiyotik kullanımının enterokolit sıklığını azaltabileceğini bildirmiş olsa da, mevcut veriler henüz kesin önerilerde bulunmak için yeterli değildir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasının biyobelirteç olarak kullanılması, yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş mikrobiyota temelli müdahalelerin geliştirilmesi gelecekte umut verici araştırma alanları arasında yer almaktadır. Özellikle metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik yaklaşımların kullanılmasıyla Hirschsprung hastalığında mikrobiyota kaynaklı mekanizmaların daha ayrıntılı olarak ortaya konulması, HAEC gelişimiyle ilişkili mikrobiyal biyobelirteçlerin tanımlanması ve gelecekte mikrobiyota temelli kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olabilir [51, 52].

3.3.2. Kısa Bağırsak Sendromu

3.3.2.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Kısa Bağırsak Sendromu (Short Bowel Syndrome, SBS), ince bağırsağın önemli bir bölümünün cerrahi olarak çıkarılması veya fonksiyonel olarak kaybedilmesi sonucunda ortaya çıkan nadir ve ciddi bir malabsorpsiyon sendromudur. Hastalık en sık Crohn hastalığı, mezenterik iskemi, volvulus, travma, nekrotizan enterokolit ve bazı konjenital bağırsak anomalileri sonrasında gelişmektedir. Rezidüel bağırsak uzunluğunun azalması, besin ve sıvı emiliminde yetersizliğe yol açarak kronik diyare, malnütrisyon, kilo kaybı, mikronütrient eksiklikleri ve bağırsak yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. SBS hastalarında yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmekte ve birçok hasta uzun süreli parenteral beslenme desteğine ihtiyaç duymaktadır [53, 54].

3.3.2.2. Mikrobiyota Adaptasyonu

Bağırsak rezeksiyonu sonrasında organizma, emilim kapasitesini artırmak amacıyla yapısal ve fonksiyonel adaptasyon süreçleri geliştirmektedir. Bu süreç yalnızca bağırsak mukozasında değil, bağırsak mikrobiyotasında da önemli değişikliklerle karakterizedir. SBS hastalarında mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı, buna karşılık özellikle *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve bazı Proteobacteria üyelerinin baskın hale gelebildiği gösterilmiştir. Joly ve ark. (2010), SBS hastalarında fekal ve mukozaya bağlı mikrobiyota kompozisyonunun sağlıklı bireylerden belirgin şekilde farklı olduğunu bildirmiştir. Güncel çalışmalar da bağırsak adaptasyon sürecinin mikrobiyal kompozisyon, mikrobiyal metabolit üretimi ve konak-mikrobiyota etkileşimleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [55, 56].

3.3.2.3. Besin Emilimi ve Metabolik Sonuçlar

Bağırsak mikrobiyotası SBS'de enerji homeostazı ve besin emiliminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Mikrobiyal fermentasyon sonucunda oluşan kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat ve bütirat), kolon epitel hücreleri için enerji kaynağı oluşturmakta ve bağırsak adaptasyonunu destekleyebilmektedir. Ancak SBS'de görülen disbiyoz, kısa zincirli yağ asidi üretiminde değişikliklere, safra asidi metabolizmasında bozulmalara ve çeşitli metabolik sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda laktat üreten bakterilerin baskın hale gelmesi, D-laktik asidoz gibi komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler yalnızca bağırsak fonksiyonlarını değil, sistemik metabolik süreçleri de etkileyebilmektedir [13, 54, 55].

3.3.2.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

SBS'de mikrobiyota araştırmaları, bağırsak rehabilitasyon programlarının geliştirilmesi ve bağırsak yetmezliğinin yönetimi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotiklerin bağırsak adaptasyonunu destekleme potansiyeli araştırılmakta; ayrıca mikrobiyota kompozisyonunun hastalık prognozu ve tedavi yanıtı ile ilişkisi incelenmektedir. Güncel derlemeler, metagenomik ve metabolomik analizlerin SBS'de mikrobiyota kaynaklı metabolik yolların tanımlanmasına katkı sağlayabileceğini ve gelecekte kişiselleştirilmiş mikrobiyom temelli yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası, SBS'de hem potansiyel bir biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir [54, 56].

3.3.3. Primer Sklerozan Kolanjit

3.3.3.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Primer sklerozan kolanjit (PSC), intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında progresif inflamasyon, fibrozis ve darlıklarla karakterize kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Hastalık zamanla safra yolu hasarına, siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmektedir. PSC nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastaların büyük bölümünde inflamatuvar bağırsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit) eşlik etmekte olup, bu durum bağırsak ve karaciğer arasındaki biyolojik ilişkinin önemini ortaya koymaktadır [57, 58].

3.3.3.2. Bağırsak-Karaciğer Ekseni

PSC patogenezinde bağırsak-karaciğer ekseni merkezi bir rol oynamaktadır. Portal dolaşım aracılığıyla bağırsak kaynaklı mikrobiyal ürünler, metabolitler ve inflamatuvar mediyatörler doğrudan karaciğere ulaşabilmektedir. Bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması ve intestinal geçirgenliğin artması sonucunda bakteriyel lipopolisakaritler (LPS) ve diğer mikrobiyal bileşenler karaciğerde inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası ve konak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerin PSC gelişiminde önemli rol oynadığı düşünölmektedir [58, 59].

3.3.3.3. Mikrobiyota ve Safra Asidi Metabolizması

PSC hastalarında bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda belirgin değişiklikler tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı ve özellikle *Enterococcus*, *Veillonella* ve *Streptococcus* gibi bakterilerin artış gösterdiği bildirilmiştir. Buna karşılık bazı yararlı kommensal bakterilerde

azalma gözlenmiştir [57, 60]. Mikrobiyota değişiklikleri yalnızca bağırsak ortamını değil, aynı zamanda safra asidi metabolizmasını da etkilemektedir. Bağırsak bakterileri primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürerek safra asidi havuzunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. PSC'de görülen disbiyozun bu dönüşüm süreçlerini bozarak safra asidi kompozisyonunu değiştirebildiği ve bunun da inflamasyon ile fibrozise katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [57, 58].

3.3.3.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

PSC'de mikrobiyota araştırmaları yeni tanısal ve terapötik fırsatlar sunmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ve hastalık progresyonunun öngörülmesine katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca antibiyotikler, probiyotikler, prebiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi mikrobiyota temelli yaklaşımlar PSC tedavisinde araştırılmaktadır. Özellikle fekal mikrobiyota transplantasyonunun bazı PSC hastalarında biyokimyasal iyileşme sağlayabileceğini gösteren ön çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte mevcut veriler henüz sınırlı olup, mikrobiyota temelli tedavilerin klinik uygulamaya girebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır [13, 57]. Gelecekte metagenomik, metabolomik ve çoklu-omik yaklaşımlar sayesinde PSC'de mikrobiyota kaynaklı mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir [57].

3.4. Solunum Sistemi ile İlişkili Nadir Hastalıklar

3.4.1. Kistik Fibrozis

3.4.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Kistik fibrozis (CF), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) genindeki patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan nadir bir multisistem hastalıktır. CFTR proteinindeki fonksiyon kaybı, epitel hücrelerinde klor ve bikarbonat taşınımının bozulmasına neden olmakta; bunun sonucunda solunum sistemi, gastrointestinal sistem, pankreas ve diğer organlarda yoğun ve viskoz sekresyonlar oluşmaktadır. Hastalığın başlıca klinik özellikleri kronik solunum yolu enfeksiyonları, ilerleyici akciğer hasarı, pankreatik yetmezlik, malabsorpsiyon ve büyüme-gelişme geriliğidir. Son yıllarda geliştirilen CFTR modülatör tedavileri yaşam süresini önemli ölçüde uzatmış olsa da, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar hastalığın temel morbidite nedenleri olmaya devam etmektedir [61, 62].

3.4.1.2. Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotası

Kistik fibroziste hem akciğer hem de bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Akciğerlerde mukosilyer klirensin bozulması ve tekrarlayan antibiyotik kullanımı, mikrobiyal çeşitliliğin azalmasına ve fırsatçı patojenlerin baskın hale gelmesine neden olmaktadır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Burkholderia* türleri kronik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde bağırsak mikrobiyotasında da önemli değişiklikler gözlenmekte; yararlı kommensal bakterilerde azalma ve mikrobiyal çeşitlilikte düşüş bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalar, CF hastalarında *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ve diğer kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin azaldığını göstermiştir [63, 64].

3.4.1.3. Disbiyoz ve Kronik İnflamasyon

Kistik fibroziste görülen disbiyozun, hastalığın kronik inflamatuvar yapısına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. CFTR fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak bağırsak ortamında meydana gelen değişiklikler, pankreatik yetmezlik, yüksek kalorili diyet uygulamaları ve yaşam boyu tekrarlayan antibiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyerek mikrobiyal çeşitlilikte azalmaya yol açabilmektedir. Bu durum kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakterilerin azalmasına ve bağırsak homeostazının bozulmasına neden olmaktadır [64, 65].

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin yalnızca gastrointestinal sistemi değil, sistemik bağışıklık yanıtlarını ve akciğer fonksiyonlarını da etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu kapsamda geliştirilen bağırsak-akciğer eksenini (gut-lung axis) kavramı, bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal metabolitler, immün hücreler ve inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla akciğer bağışıklığını düzenleyebileceğini göstermektedir. Kistik fibrozisli çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının erken yaşlardan itibaren farklı bir gelişim seyri izlediği ve bunun kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir [65].

Ayrıca CFTR modülatör tedavilerinin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirebildiği ve intestinal inflamasyon belirteçlerinde iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, mikrobiyotanın kistik fibrozis patogeneğinde aktif rol oynayabileceğini ve gelecekte mikrobiyota temelli yaklaşımların hastalık yönetiminde önem kazanabileceğini düşündürmektedir [66].

3.4.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

Kistik fibrozis, mikrobiyota temelli yaklaşımların en yoğun araştırıldığı nadir hastalıklardan biridir. Probiyotiklerin gastrointestinal semptomları

azaltılabileceği, inflamasyonu baskılayabileceği ve bazı hastalarda pulmoner alevlenme sıklığını azaltılabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların sonuçları heterojen olup standart klinik uygulama için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde CFTR modülatör tedavilerinin mikrobiyota üzerindeki etkileri, bağırsak-akciğer eksenini mekanizmaları ve mikrobiyal metabolitlerin rolü aktif olarak araştırılmaktadır. Metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik yaklaşımlar sayesinde gelecekte mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulması mümkün olabilir [64, 66].

3.5. Nöromusküler Nadir Hastalıklar

3.5.1. Duchenne Musküler Distrofi

3.5.1.1. Hastalığın Genel Özellikleri

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), distrofin genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, X'e bağlı resesif kalıtılan nadir bir nöromusküler hastalıktır. Distrofin proteininin yokluğu veya ciddi derecede azalması, kas hücre zarının stabilitesinin bozulmasına ve ilerleyici kas dejenerasyonuna yol açmaktadır. Hastalık genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakta; zamanla iskelet kaslarının yanı sıra kardiyak ve solunum kaslarını da etkileyerek ciddi fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Günümüzde kortikosteroid tedavileri, exon-skipping yaklaşımları ve gen temelli tedaviler hastalık progresyonunu yavaşlatabilse de DMD hâlen önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir [67, 68].

3.5.1.2. Kas-Bağırsak Eksenini (Gut-Muscle Axis)

Son yıllarda geliştirilen kas-bağırsak eksenini (gut-muscle axis) kavramı, bağırsak mikrobiyotası ile iskelet kası arasında çift yönlü bir iletişim bulunduğunu göstermiştir. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, safra asidi türevleri ve çeşitli mikrobiyal metabolitler kas metabolizması, enerji homeostazı ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Buna karşılık iskelet kası da miyokinler ve metabolik sinyaller aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilmektedir. DMD'de görülen kronik kas hasarı ve metabolik değişikliklerin bu eksenini bozabileceği, mikrobiyota değişikliklerinin ise kas dejenerasyonu ve inflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir [69, 70].

3.5.1.3. Mikrobiyota ve Sistemik İnflamasyon

DMD patogenezinin temel bileşenlerinden biri kronik inflamasyondur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin bağırsak bariyer bütünlüğünü etkileyerek sistemik inflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Disbiyoz sonucunda bağırsak geçirgenliğinin artması, bakteriyel ürünlerin ve proinflamatuvar metabolitlerin dolaşıma geçmesine neden olabilmektedir. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak kas dejenerasyonunu ve fibrozisi şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca DMD ve diğer musküler distrofilerde kısa zincirli yağ asidi üretimindeki değişikliklerin, bağışıklık yanıtları ve kas rejenerasyonu üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir [69, 71].

3.5.1.4. Klinik ve Translasyonel Çıkarımlar

DMD'de mikrobiyota araştırmaları henüz erken aşamada olmakla birlikte, elde edilen veriler bağırsak mikrobiyotasının hastalık progresyonunu etkileyebilecek potansiyel bir düzenleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle probiyotikler, prebiyotikler ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin inflamasyonu azaltma ve kas fonksiyonlarını destekleme potansiyeli araştırılmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının biyobelirteç olarak kullanılması ve mikrobiyota temelli müdahalelerin mevcut tedavilere destekleyici şekilde uygulanması gelecekte umut verici yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir. Metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik teknolojilerin kullanılmasıyla DMD'de mikrobiyota-kas etkileşimlerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir [69, 70].

4. Nadir Hastalıklarda Kişiselleştirilmiş Tıp ve Gelecek Perspektifleri

Son yıllarda mikrobiyota araştırmalarında elde edilen ilerlemeler, nadir hastalıkların yalnızca genetik bozukluklar olarak değil, aynı zamanda konak-mikrobiyota etkileşimleri tarafından şekillendirilen karmaşık biyolojik süreçler olarak değerlendirilmesine katkı sağlamıştır. Metagenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi çoklu-omik yaklaşımların gelişmesi sayesinde, hastalığa özgü mikrobiyal imzaların, mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin ve potansiyel biyobelirteçlerin daha ayrıntılı biçimde tanımlanması mümkün hale gelmiştir [9, 12]. Bu gelişmeler, nadir hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine yönelik önemli fırsatlar sunmaktadır.

Nadir hastalıkların önemli bir kısmı genetik kökenli olmasına rağmen, aynı genetik mutasyonu taşıyan bireyler arasında bile klinik bulguların ve hastalık

şiddetinin farklılık gösterebildiği bilinmektedir. Bu durum, çevresel faktörlerin yanı sıra bağırsak mikrobiyotası gibi konakla etkileşim hâlindeki biyolojik sistemlerin de hastalık fenotipine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi, metabolizma, nörogelişim ve inflamasyon süreçleri üzerindeki etkilerinin nadir hastalıkların klinik seyriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir [9, 13].

Mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Hastalığa özgü mikrobiyal profillerin, metabolit örüntülerinin veya mikrobiyota kaynaklı fonksiyonel değişikliklerin belirlenmesi; erken tanı, hastalık prognozunun öngörülmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde yeni fırsatlar sunabilir. Özellikle metagenomik ve metabolomik analizlerin birlikte kullanılması, yalnızca mikrobiyal kompozisyonun değil, aynı zamanda mikrobiyotanın fonksiyonel kapasitesinin de değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [12].

Bununla birlikte, mikrobiyota temelli tedavi stratejileri de giderek daha fazla ilgi görmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve canlı biyoterapötik ürünler gibi yaklaşımlar, disbiyozun düzeltilmesi ve mikrobiyota kaynaklı metabolik veya immünolojik bozuklukların hedeflenmesi amacıyla araştırılmaktadır. Özellikle yeni nesil probiyotikler olarak tanımlanan *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve bazı *Bacteroides* türleri, bağırsak bariyer bütünlüğü, immünomodülasyon ve metabolik düzenleme üzerindeki etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir [72].

Gelecekte yapay zekâ destekli biyoinformatik yaklaşımlar ve büyük veri analizlerinin mikrobiyom araştırmalarında daha yaygın kullanılması beklenmektedir. Çoklu-omik verilerin klinik bilgilerle bütünleştirilmesi sayesinde bireylere özgü mikrobiyom profilleri oluşturulabilecek ve böylece daha hassas tanısal ve terapötik stratejiler geliştirilebilecektir. Bu yaklaşım, özellikle hasta sayısının sınırlı olduğu ve klinik heterojenitenin yüksek olduğu nadir hastalıklarda önemli avantajlar sağlayabilir [73, 74].

Bununla birlikte, mikrobiyota temelli uygulamaların rutin klinik kullanıma aktarılabilmesi için önemli zorluklar da bulunmaktadır. Çalışmalarda kullanılan yöntemlerin standardizasyonu, küçük örneklem büyüklükleri, hastalıkların heterojen yapısı ve mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen çevresel faktörler mevcut bulguların yorumlanmasını güçleştirebilmektedir. Ayrıca güvenlik, düzenleyici süreçler ve uzun dönem etkinlik verileri gibi konuların da daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir [74, 75].

Bir bütün olarak ele alındığında, mikrobiyom araştırmalarındaki hızlı gelişmeler nadir hastalıkların biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için yeni fırsatlar ortaya koymaktadır. Mikrobiyota ve mikrobiyom kaynaklı bulguların translasyonel tıp perspektifiyle klinik uygulamalara yansıtılması, nadir hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Bu doğrultuda, çoklu-omik teknolojiler, yapay zekâ destekli analizler ve mikrobiyota temelli tedavi stratejilerinin entegrasyonu sayesinde nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde daha hassas, etkili ve bireye özgü yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olabilir.

5. Sonuç

Nadir hastalıklar çoğunlukla genetik kökenli olmalarına rağmen, son yıllarda elde edilen bulgular bu hastalıkların ortaya çıkışı ve klinik seyri üzerinde çevresel ve biyolojik düzenleyicilerin de etkili olabileceğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik, immünolojik ve nörolojik süreçler üzerindeki çok yönlü etkileri nedeniyle bu düzenleyiciler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle disbiyoz ve mikrobiyota kaynaklı metabolitlerde meydana gelen değişikliklerin, çeşitli nadir hastalıklarda inflamasyon, bağışıklık yanıtları, metabolik homeostaz ve nörogelişimsel süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Bu bölümde ele alınan nörogelişimsel, metabolik, gastrointestinal, hepatobilier, solunum sistemi ve nöromüsküler hastalık gruplarında, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda ve fonksiyonlarında değişiklikler tanımlanmış olup, bu değişikliklerin hastalık fenotipi ve klinik seyir üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların büyük bölümü gözlemsel nitelikte olup, nedensel ilişkilerin ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı mekanistik ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımları, nadir hastalıkların yönetiminde umut verici bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve canlı biyoterapötik ürünler gibi stratejiler, disbiyozun düzeltilmesi ve mikrobiyota kaynaklı fonksiyonel bozuklukların hedeflenmesi açasından önemli potansiyel taşımaktadır. Ayrıca metagenomik, metabolomik ve diğer çoklu-omik teknolojiler sayesinde mikrobiyota ile konak arasındaki etkileşimlerin daha ayrıntılı biçimde anlaşılması mümkün hale gelmektedir.

Önümüzdeki yıllarda mikrobiyom araştırmalarındaki ilerlemelerin, yapay zekâ destekli analizler ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarıyla birlikte değerlendirilmesi sayesinde nadir hastalıklara özgü biyobelirteçlerin

tanımlanması ve bireye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir. Bu doğrultuda mikrobiyota, yalnızca hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayan bir araştırma alanı olmaktan çıkarak, nadir hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde klinik olarak kullanılabilir olacak önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır.

Kaynakça

1. EURORDIS Rare Diseases Europe. (2005). *Rare diseases: Understanding this public health priority*. https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/princeps_document-EN.pdf
2. Wang, C. M., Whiting, A. H., Rath, A., Anido, R., Ardigò, D., Baynam, G., Dawkins, H., Hamosh, A., Le Cam, Y., Malherbe, H., Molster, C. M., Monaco, L., Padilla, C. D., Pariser, A. R., Robinson, P. N., Rodwell, C., Schaefer, F., Weber, S., & Macchia, F. (2024). Operational description of rare diseases: A reference to improve the recognition and visibility of rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *19*(1), 334. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03322-7>
3. European Commission. (n.d.). *Rare diseases*. https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en
4. Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., & Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, *28*(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
5. Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, *486*(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
6. Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, *24*(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
7. Cengiz, H., Varım, C., & Tamer, A. (2017). Mikrobiota ve kronik hastalıklar. *Journal of Human Rhythm*, *3*(3), 126–136. <https://dergipark.org.tr/en/pub/johr/article/340421>
8. Yıldırım, S. (2019). Kronik hastalıklarda “yeni” yardımcı: Mikrobiyota. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, *(51)*, 36–39. https://www.medipol.edu.tr/sites/default/files/document/SD_51_36-39.sayfalar_Suleyman_Yildirim.pdf
9. Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
10. Şahin, F., & Temiz, H. (2025). Tedavilere eklenen yeni nesil probiyotikler: Ailenin yeni üyeleri. *Turkish Journal of Health and Sport*, *6*(3), 124–134. <https://doi.org/10.29228/TJHEALTHSPORT.82216>
11. Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, *375*(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

12. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. (2019). The integrative human microbiome project. *Nature*, 569(7758), 641–648. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
13. Roy, S., Nag, S., Saini, A., & Choudhury, L. (2022). Association of human gut microbiota with rare diseases: A close peep through. *Intractable & Rare Diseases Research*, 11(2), 52–62. <https://doi.org/10.5582/irdr.2022.01025>
14. Alagiakrishnan, K., Morgadinho, J., & Halverson, T. (2024). Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1330903. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1330903>
15. Weiss, G. A., & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(16), 2959–2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>
16. Mosca, A., Leclerc, M., & Hugot, J. P. (2016). Gut microbiota diversity and human diseases: Should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Frontiers in Microbiology*, 7, 455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>
17. Winter, S. E., & Bäumlér, A. J. (2023). Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(50), e2316579120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316579120>
18. Zhao, M., Chu, J., Feng, S., Guo, C., Xue, B., He, K., & Li, L. (2023). Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 114985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114985>
19. Shen, Y., Fan, N., Ma, S.-X., Cheng, X., Yang, X., & Wang, G. (2025). Gut microbiota dysbiosis: Pathogenesis, diseases, prevention, and therapy. *MedComm*, 6(5), e70168. <https://doi.org/10.1002/mco2.70168>
20. Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 716–724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
21. Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H.-U., & Bäckhed, F. (2016). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*, 24(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
22. Gold, W. A., Percy, A. K., Neul, J. L., Cobb, S. R., Pozzo-Miller, L., Issar, J. K., Ben-Zeev, B., Vignoli, A., & Kaufmann, W. E. (2024). Rett syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 10, 84. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00568-0>
23. Borghi, E., Borgo, F., Severgnini, M., Savini, M. N., Casiraghi, M. C., & Vignoli, A. (2017). Rett syndrome: A focus on gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 344. <https://doi.org/10.3390/ijms18020344>

24. Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Pindo, M., Renzi, D., Rizzetto, L., Stefanini, I., Calabrò, A., & De Filippo, C. (2016). Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*, 4(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0185-y>
25. Borghi, E., & Vignoli, A. (2019). Rett syndrome and other neurodevelopmental disorders share common changes in gut microbial community: A descriptive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4160. <https://doi.org/10.3390/ijms20174160>
26. Caputi, V., Hill, L., Figueiredo, M., Popov, J., Hartung, E., Margolis, K. G., Baskaran, K., Joharapurkar, P., Moshkovich, M., & Pai, N. (2024). Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: A systematic review of pediatric and adult studies. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1341656. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1341656>
27. Cordone, V. (2024). Biochemical and molecular determinants of the subclinical inflammatory mechanisms in Rett syndrome. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 757, 110046. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110046>
28. Dagli, A. I., Mathews, J., & Williams, C. A. (2025). Angelman syndrome. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
29. Beitnere, U., Vilanova-Cuevas, B., Christian, S. G., Taylor, C., Berg, E. L., Copping, N. A., Dindot, S. V., Silverman, J. L., Gareau, M. G., & Segal, D. J. (2023). Unique features of the gut microbiome characterized in animal models of Angelman syndrome. *mSystems*, 8(1), e00608-22. <https://doi.org/10.1128/msystems.00608-22>
30. Gan, Y., Chen, Y., Zhong, H., Liu, Z., Geng, J., Wang, H., & Wang, W. (2024). Gut microbes in central nervous system development and related disorders. *Frontiers in Immunology*, 14, 1288256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1288256>
31. Madeo, S. F., Zagaroli, L., Vandelli, S., Calcaterra, V., Crinò, A., De Sanctis, L., Faienza, M. F., Fintini, D., Guazzarotti, L., Licenziati, M. R., Mizzillo, E., Paino, R., Scarano, E., Street, M. E., Wasniewska, M., Bocchini, S., Bucolo, C., Buganza, R., Chiarito, M., ... Delvecchio, M. (2024). Endocrine features of Prader-Willi syndrome: A narrative review focusing on genotype–phenotype correlation. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1382583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1382583>
32. Sohn, Y. B., Moon, J. E., Jung, Y. J., & Yu, Y. A. (2023). Updates on obesity in Prader–Willi syndrome: From genetics to management. *EWHA Medical Journal*, 46(Suppl 1), e33. <https://doi.org/10.12771/emj.2023.e33>
33. Olsson, L. M., Poitou, C., Tremaroli, V., Coupaye, M., Aron-Wisniewsky, J., Bäckhed, F., Clément, K., & Caesar, R. (2020). Gut microbiota of obese

- subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. *Gut*, 69(7), 1229–1238. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319322>
34. Garcia-Ribera, S., Amat-Bou, M., Climent, E., Llobet, M., Chenoll, E., Corripio, R., Ibáñez, L., Ramon-Krauel, M., & Lerin, C. (2020). Specific dietary components and gut microbiota composition are associated with obesity in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Nutrients*, 12(4), 1063. <https://doi.org/10.3390/nu12041063>
 35. Peng, Y., Tan, Q., Afhami, S., Deehan, E. C., Liang, S., Gantz, M., Triador, L., Madsen, K. L., Walter, J., Tun, H. M., & Haqq, A. M. (2020). The gut microbiota profile in children with Prader-Willi syndrome. *Genes*, 11(8), 904. <https://doi.org/10.3390/genes11080904>
 36. Zhong, M. L., Cai, Y. Q., Tang, Y. F., Dai, Y. L., Jiang, Y. H., Ni, Y., & Zou, C. C. (2024). Gut microbiota, a potential cause of higher insulin sensitivity in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 47(4), 1029–1036. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02194-1>
 37. Kong, X.-J., Wan, G., Tian, R., Liu, S., Liu, K., Clairmont, C., Lin, X., Zhang, X., Sherman, H., Zhu, J., Wang, Y., Fong, M., Li, A., Wang, B. K., Wang, J., Liu, J., Yu, Z., Shen, C., Cui, X., ... Cao, X. (2021). The effects of probiotic supplementation on anthropometric growth and gut microbiota composition in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 8, 587974. <https://doi.org/10.3389/finut.2021.587974>
 38. Ramon-Krauel, M., Amat-Bou, M., Serrano, M., Martinez-Monseny, A. F., & Lerin, C. (2021). Targeting the gut microbiome in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5328. <https://doi.org/10.3390/jcm10225328>
 39. Tan, Q., Peng, Y., Deehan, E. C., Vieira, F. T., Ho, B. W. P., Afhami, S., Wine, E., Madsen, K. L., Field, C. J., Pakseresht, M., Ilkayeva, O., Newgard, C. B., Walter, J., Tun, H. M., & Haqq, A. M. (2025). Fiber intervention study in Prader-Willi syndrome: Insights into metabolic and microbiota shifts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(11), 3120–3132. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf142>
 40. Verduci, E., Carbone, M. T., Borghi, E., Ottaviano, E., Burlina, A., & Biasucci, G. (2020). Nutrition, microbiota and role of gut-brain axis in subjects with phenylketonuria (PKU): A review. *Nutrients*, 12(11), 3319. <https://doi.org/10.3390/nu12113319>
 41. Ubaldi, E., Frangella, C., Volpini, V., Fortugno, P., Valeriani, F., & Romano Spica, V. (2023). Systematic review and meta-analysis of dietary interventions and microbiome in phenylketonuria. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17428. <https://doi.org/10.3390/ijms242417428>
 42. Oliveira, F. P., Mendes, R. H., Dobbler, P. T., Mai, V., Pylro, V. S., Waugh, S. G., Vairo, F., Refosco, L. F., Würdig Roesch, L. F., & Schwartz, I. V.

- D. (2016). Phenylketonuria and gut microbiota: A controlled study based on next-generation sequencing. *PLoS ONE*, *11*(6), e0157513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157513>
43. Mancilla, V. J., Mann, A. E., Zhang, Y., & Allen, M. S. (2021). The adult phenylketonuria (PKU) gut microbiome. *Microorganisms*, *9*(3), 530. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030530>
44. Lenders, M., & Brand, E. (2022). Fabry disease – A multisystemic disease with gastrointestinal manifestations. *Gut Microbes*, *14*(1), e2027852. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2027852>
45. Gómez-Cebrián, N., Trull, M. C., Gras-Colomer, E., Edo Solsona, M. D., Poveda Andrés, J. L., & Puchades-Carrasco, L. (2025). Systemic metabolic reprogramming and microbial dysbiosis in Fabry disease: Multi-omics mechanisms and implications for drug development. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1702682. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1702682>
46. Biddeci, G., Spinelli, G., Colomba, P., Duro, G., Giacalone, I., & Di Blasi, F. (2025). Fabry disease beyond storage: The role of inflammation in disease progression. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(15), 7054. <https://doi.org/10.3390/ijms26157054>
47. Aguilera-Correa, J.-J., Madrazo-Clemente, P., Martínez-Cuesta, M. D. C., Peláez, C., Ortiz, A., Sánchez-Niño, M. D., Esteban, J., & Requena, T. (2019). Lyso-Gb3 modulates the gut microbiota and decreases butyrate production. *Scientific Reports*, *9*(1), 12010. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48426-4>
48. Delprete, C., Rimondini Giorgini, R., Lucarini, E., Bastiaanssen, T. F. S., Scicchitano, D., Interino, N., Formaggio, F., Uhlig, E., Ghelardini, C., Hyland, N. P., Cryan, J. E., Liguori, R., Candela, M., Fiori, J., Turroni, S., Di Cesare Mannelli, L., & Caprini, M. (2023). Disruption of the microbiota-gut-brain axis is a defining characteristic of the α -Gal A (-/0) mouse model of Fabry disease. *Gut Microbes*, *15*(2), 2256045. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2256045>
49. Austin, K. M. (2012). The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, *21*(4), 319–327. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006>
50. Frykman, P. K., & Short, S. S. (2012). Hirschsprung-associated enterocolitis: Prevention and therapy. *Seminars in Pediatric Surgery*, *21*(4), 328–335. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007>
51. Ji, H., Lai, D., & Tou, J. (2023). Neuroimmune regulation in Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1127375. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127375>
52. Arnaud, A. P., Cousin, I., Schmitt, F., Petit, T., Parmentier, B., Levard, G., Podevin, G., Guinot, A., DeNapoli, S., Herieux, E., Flaum, V., De Vries,

- P., Randuineau, G., David-Le Gall, S., Buffet-Bataillon, S., & Boudry, G. (2022). Different fecal microbiota in Hirschsprung's patients with and without associated enterocolitis. *Frontiers in Microbiology*, *13*, 904758. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.904758>
53. Tappenden, K. A. (2014). Pathophysiology of short bowel syndrome: Considerations of resected and residual anatomy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *38*(1 Suppl.), 14S–22S. <https://doi.org/10.1177/0148607113520005>
54. Carter, J., Bettag, J., Morfin, S., Manithody, C., Nagarapu, A., Jain, A., Nazzal, H., Prem, S., Unes, M., McHale, M., Lin, C.-J., Hutchinson, C., Trello, G., Jain, A., Portz, E., Verma, A., Swiderska-Syn, M., Goldenberg, D., & Kurashima, K. (2023). Gut microbiota modulation of short bowel syndrome and the gut-brain axis. *Nutrients*, *15*(11), 2581. <https://doi.org/10.3390/nu15112581>
55. Joly, F., Mayeur, C., Bruneau, A., Noordine, M.-L., Meylheuc, T., Langella, P., Messing, B., Duée, P.-H., Cherbuy, C., & Thomas, M. (2010). Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*, *92*(7), 753–761. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.015>
56. Chowdhury, F., Hill, L., Shah, N., Popov, J., Cheveldayoff, P., & Pai, N. (2023). Intestinal microbiome in short bowel syndrome: Diagnostic and therapeutic opportunities. *Current Opinion in Gastroenterology*, *39*(6), 463–471. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000970>
57. Little, R., Wine, E., Kamath, B. M., Griffiths, A. M., & Ricciuto, A. (2020). Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World Journal of Gastroenterology*, *26*(21), 2768–2780. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i21.2768>
58. Kummen, M., & Hov, J. R. (2019). The gut microbial influence on cholestatic liver disease. *Liver International*, *39*(7), 1186–1196. <https://doi.org/10.1111/liv.14153>
59. Nakamoto, N., Sasaki, N., Aoki, R., Miyamoto, K., Suda, W., Teratani, T., Suzuki, T., Koda, Y., Chu, P.-S., Taniki, N., Yamaguchi, A., Kanamori, M., Kamada, N., Hattori, M., Ashida, H., Sakamoto, M., Atarashi, K., Narushima, S., Yoshimura, A., ... Kanai, T. (2019). Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nature Microbiology*, *4*(3), 492–503. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0333-1>
60. Quraishi, M. N., Sergeant, M., Kay, G., Iqbal, T., Chan, J., Constantinidou, C., Trivedi, P., Ferguson, J., Adams, D. H., Pallen, M., & Hirschfield, G. M. (2017). The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut*, *66*(2), 386–388. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311915>
61. Savant, A., Lyman, B., Bojanowski, C., & Upadia, J. (2024). Cystic fibrosis. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A.

- Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>
62. Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., Burgel, P. R., Tullis, E., Castañós, C., Castellani, C., Byrnes, C. A., Cathcart, F., Chotirmall, S. H., Cosgriff, R., Eichler, I., Fajac, I., Goss, C. H., Drevinek, P., Farrell, P. M., ... Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: A global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(1), 65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
 63. Duytschaever, G., Huys, G., Bekaert, M., Boulanger, L., De Boeck, K., & Vandamme, P. (2011). Cross-sectional and longitudinal comparisons of the predominant fecal microbiota compositions of a group of pediatric patients with cystic fibrosis and their healthy siblings. *Applied and Environmental Microbiology*, *77*(22), 8015–8024. <https://doi.org/10.1128/AEM.05933-11>
 64. Burke, D. G., Foulhy, F., Harrison, M. J., Rea, M. C., Cotter, P. D., O’Sullivan, O., Stanton, C., Hill, C., Shanahan, F., Plant, B. J., & Ross, R. P. (2017). The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiology*, *17*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-0968-8>
 65. Nielsen, S., Needham, B., Leach, S. T., Day, A. S., Jaffe, A., Thomas, T., & Ooi, C. Y. (2016). Disrupted progression of the intestinal microbiota with age in children with cystic fibrosis. *Scientific Reports*, *6*, 24857. <https://doi.org/10.1038/srep24857>
 66. Ooi, C. Y., Syed, S. A., Rossi, L., Garg, M., Needham, B., Avolio, J., Young, K., Surette, M. G., & Gonska, T. (2018). Impact of CFTR modulation with ivacaftor on gut microbiota and intestinal inflammation. *Scientific Reports*, *8*(1), 17834. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36364-6>
 67. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>
 68. Subhan, F., Zizzo, M. G., & Serio, R. (2024). Motor dysfunction of the gut in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neurogastroenterology & Motility*, *36*(8), e14804. <https://doi.org/10.1111/nmo.14804>
 69. Mostosi, D., Molinaro, M., Saccone, S., Torrente, Y., Villa, C., & Farini, A. (2024). Exploring the gut microbiota–muscle axis in Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(11), 5589. <https://doi.org/10.3390/ijms25115589>
 70. Marullo, A. L., & O’Halloran, K. D. (2023). Microbes, metabolites and muscle: Is the gut-muscle axis a plausible therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy? *Experimental Physiology*, *108*(9), 1132–1143. <https://doi.org/10.1113/EP091063>
 71. Russo, C., Surdo, S., Valle, M. S., & Malaguarnera, L. (2024). The gut microbiota involvement in the panorama of muscular dystrophy pathogenesis.

- International Journal of Molecular Sciences*, 25(20), 11310. <https://doi.org/10.3390/ijms252011310>
72. O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2, 17057. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
73. Thomas, A. M., & Segata, N. (2019). Multiple levels of the unknown in microbiome research. *BMC Biology*, 17(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0667-z>
74. Villalón-García, I., Álvarez-Córdoba, M., Suárez-Rivero, J. M., Povea-Cabello, S., Talaverón-Rey, M., Suárez-Carrillo, A., Munuera-Cabeza, M., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2020). Precision medicine in rare diseases. *Diseases*, 8(4), 42. <https://doi.org/10.3390/diseases8040042>
75. Zmora, N., Zeevi, D., Korem, T., Segal, E., & Elinav, E. (2016). Taking it personally: Personalized utilization of the human microbiome in health and disease. *Cell Host & Microbe*, 19(1), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.016>

