

## Akut enflamasyonun kroniğe dönüşümü ve mikrobiyomun rolü üzerine bütünsel bir bakış açısı

George Vithoulkas

### Öz

Hastalıkların oluşumunda zincirleme etkiyi anlatan Continuum teorisi ile Sağlık Seviyeleri teorisi ayrı ayrı sunulmuş insanda sağlık ve hastalığı anlama, tedavi etme üzerine sorulmuş pekçok soruya açıklık getirilmek istenmişti. Mikrobiyom ile insan sağlığı arasındaki karmaşık bağlantı üzerine delil toplamak adına bu makalede, bağışıklık sisteminin verimli bir akut enflamatuar karşılık veremediği durumlarda hastalığın önce düşük dereceli kronik enflamasyona sonra da kronik bir hastalığa dönüşmesini bu iki teorinin birbirine bağlantısı ile anlatmaya çalışacağız. Mikrobiyomun kronik enflamatuar hastalıklar ile bağlantısını gösteren yeterli delil vardır. Bu makalede sağlıklı bir insanın akut enflamatuar bir durumda sürekli ilaç tedavisi altında iken belirli bir zaman sonra hastalığının kronik bir duruma dönüşmesindeki mekanizmayı tartışacağız. Her ne kadar bu hipotez daha ileri araştırmalar gerektirse de toplumda akut enfeksiyonlara yaklaşımın tekrar düşünülmesi gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELEER** : enflamasyon, mikrobiyota, antibiyotikler, bağışıklık sistemi

### Giriş

“Hastalıkların birleşik devamlılığı” [1] isimli makalemde akut hastalıkların kronikleşmesinin bir “devamlılık” içinde olduğunun işaretleri verilmişti. Bu makale bu dönüşümün mekanizmasını anlamayı biraz daha ileriye taşıyacaktır. Okuyucular makaledeki sonuçların kendi tedavi ettiğim 150.000 vakaya dayalı olduğunu akılda tutmalıdırlar.

“Sağlık Seviyeleri” [2] adlı kitabımda insan sağlık durumlarını belirli verilere dayalı olarak 12 farklı “sağlık seviyesi”ne ayırmıştım. Bu makale bu iki düşünceyi “Sağlık Seviyeleri” ile “Hastalıkların Zincirleme Devamlılığı” ndaki mekanizmayı bağışıklık sistemi üzerine yapılmış immünolojik araştırmaların ışığı altında birleştirmeye çalışacağım. Organizmanın insanda hastalık üretme gücü bulunan yabancı etkenleri “yakarak yok etmek” için vücut ateşini yükseltme kabiliyeti bir kişinin sağlık seviyesinin iyi olduğunu belilemede en önmeli faktördür [2,3]. Bu teorik çalışmada 12 ana sağlık seviyesinin tarifi verilmiştir, yine de bu sağlık seviyeleri kendilerine özel uyarlamalara bağlı olarak yüzbinlerce belki de milyonlarca farklı seviyede incelenebilirler. Bu durumda her sağlık seviyesi kişiye özeldir. Kitapta belirtildiği gibi Sağlık Seviyeleri teorisi kabaca ortak benzerlikleri olan farklı grupları homeopatik bir bakış açısı ile ele alır.

Bu teoriye yeni eklenen bölüm sağlık seviyelerinin belirlenmesinde cilt üzerinde ve barsaklarda yaşayan mikroorganizmaların ortak yaşamlarındaki denge ya da dengesizliğin belirleyici rolüdür. Bunlar insan mikrobiyomu dediğimiz organizma içinde sürekli birlikte yaşayan archea, bakteri, virus, mantar ve parazitlerdir [4,5]. Aralarındaki dengeli ve barışçıl varoluş genel sağlık seviyesinin belirler [6-8]. Hakikaten de sağlık durumu mikrop kolonilerinin kritik sayı ve çeşitliliğine bağlıdır [9,10].

İşlevlerine bağlı olarak mikroorganizmalar iki çeşittir : faydalı mikroorganizmalar, zararlı mikroorganizmalar [11]. Faydalı bakteriler azalıp zararlı bakteriler çoğaldığında enflamatuar süreç başlar [12]. Bu enflamasyon vücuttaki zararlı mikroorganizmalara karşı başlatılan savaşın işaretidir. Bağışıklık sistemi tarafından homeostasis tehlikeye girdiğinde başlatılır, hedef bozulan dengeyi yeniden inşa etmektir.

### Gözlemsel deney

Bu bilimsel incelemede öne sürdüğüm konu kronik enflamatuar hastalıkların pek çoğunun sebebi içinde buldukları vücuda zararlı hale gelmiş olan değişime uğramış mikroorganizmalardır. Mendel kalıtımına bağlı monjenik (tek bir gende meydana gelen değişiklik yüzünden gelişen) hastalıklar ve enflamasyon yaratmayan

durumlar bu çalışmada hariç tutulmuştur çünkü onların mekanizması kronik enflamatuar hastalıklarından farklıdır [13].

### **İnsan organizmasının yapısı**

“Homeopati Bilimi” [14] ve “Sağlık Seviyeleri” [2] adlı kitaplarımda insan organizmasının bölünmez bütünlüğünü öne sürmüştüm. Bu yapıyı anlamak vücuttaki organ sistemlerini yorumlayabilmek için oldukça önemlidir. Özetle insan yapısında bir hiyerarşi vardır - bazı bölümler / organlar / organ sistemleri diğerlerinden daha yaşamsal öneme sahiptir. Bu yaşamsal önemi olan parçalar yapısal olarak ve hatta bağışıklık sistemi tarafında da daha az önemli olanlardan daha dikkatlice korunurlar. Bu düzeni korumak, rahatsızlığı olabildiğince “yüzeysel” tutmak için bağışıklık sistemi sürekli bir uğraş verir. Verimli bir bağışıklık sistemi hastalık üretebilecek bir hareketi kolayca bertaraf eder. Verimliliği düşen bir bağışıklık sistemi ise ciddi hastalıklara yenik düşer.

Basit bir tarif ile fiziksel seviyede bu hiyerarşi cilt – mukus zarları ve bezler – kas sistemi – iskelet sistemi – gastronintestinal sistem – böbrekler – akciğer – karaciğer ve endokrin sistemi – kalp – beyin sıralamaya sahiptir.

Bu yapının üstünde patolojinin derinliği resmi tamamlamak için karmaşık bir katman oluşturur. Örneğin, cilt mukus zarları ve bezlere göre daha “yüzeysel” bir organ olmasına rağmen ciltte otoimmün bir hastalığın sistemik patolojisi görülebilir, psoriasis bu durumda bademcik enfeksiyonundan daha “derin” bir hastalıktır. Kemik kanseri diabetic nöropatiden daha “derin” bir hastalıktır. Bu kavramın iyice anlaşılması şunun için gereklidir : devamlılık teorisi ve mevcut mikrobiyom hipotezi bir hastalığın “yüzeysel”den “derin”e taşınmasından bahsedecektir. Akılda tutulması gerekir ki bu terimler genel anlamda değil, göreceli ve kişisel anlamda kullanılacaktır. Kısaca “derin” bir hastalık, daha önce öyle olmadığı halde kişinin daha yaşamsal önem taşıyan sistemlerine aktarılmış olmasıdır.

### **Mücadele**

Hayatın ilk yıllarında vücut ısısını dengede tutmak için verilen savaş bir bulaşıcı hastalık ve yüksek ateş ile başlar (örneğin bademcik iltihabı, orta kulak iltihabı, bronşit, barsak iltihaplanması), mücadele alanı mukus zarları ve bezlerdir [10, 15, 16]. Bu yüzeysel enflamasyon kuvvetli ilaçlar ile baskılanır ve ilaç bağlı olarak mücadele içindeki mikroorganizmalar öldürülürse ya vücut iyileşecektir (burada gerekli olan şart vücudun ilacın yan etkilerinden de kurtulmasıdır) veya görünürdeki belirtileri yok olacak fakat mikroçevre bozulacaktır [17]. Son durumda enflamasyon derindeki organ sistemlerine (sindirim sistemi, solunum sistemi, sinir sistemi) ya da spesifik bir organa (akciğer, kalp, karaciğer, böbrekler, tiroit) doğru ilerleyecektir [18]. Eğer mikroorganizma seviyesindeki dengesizlik tedavi amaçlı verilen ilaçlar yüzünden enfeksiyon sırasında gelişirse ve böylece bağışıklık sisteminin mücadelesi yarım kalırsa kişinin sağlık durumu tehlikeye atılmış olur ve mücadele daha derinlere taşınır ki biz buna sub-enflamasyon diğer bir deyişle kronik hastalık diyoruz [19, 20]. Bu mücadele uzun yıllar boyunca düşük dereceli sub-enflamasyon halinde kalacaktır, ta ki organizma mikrobiyomu yeniden orijinal / sağlıklı dengesine geri getirene kadar [15]. Bu hipotez ile anlatılmak istenen yüzeysel bir hastalığın doğru tedavisi en alt düzeyde ılımlı bir tedavi yöntemi ile “desteklemek” ve kendi gelişimini sürdürmesine izin vermektir, yararlı mikroorganizmaları yok edebilecek kimyasallar kullanmamaktır [21]. Bu yaklaşım tabii ki septik zehirlenme boyutundaki acil durumlarda kullanılamaz. Yine de eğer organizma pek çok ilaca maruz kalırsa ve yüzeysel enflamasyon ciddi şekilde baskılanırsa tedavi iyileştici olmayacaktır (baskılayıcı tedavi yöntemlerinde ilaçlar doğal bağışıklık sisteminin çalışmasını ve kendi dengesi içinde iyileşme mekanizmasını engellenmiş olurlar). Savunma mekanizması organizmanın tüm işlevlerini sürekli optimum noktada tutmaya çalışır, mevcut bir enfeksiyon ile mücadelesi sırasında verilen ilaçlar yüzünden bunu gerçekleştiremez ise (ikinci bir savunma hattı oluşturarak) organizmanın çökmesini önlemek için mücadeleyi daha derinlere taşır [22]. Bu durumda enflamasyon akut olmaktan çıkar ve mücadeleye daha sessizce devam eder [10, 20, 23]. Böylece ölüm önlenmiş olur ama hasta artık kronik bir hastalığın pençesindedir. Artık derinlere taşınmış olan kronik hastalığın tedavisi daha zor olacaktır [24, 25]. Kronik hastalığın gelişimi, organizmanın belli mikroorganizmaların sayıca artışını durdurup yeniden dengeye getirene kadar sürecektir. Bu sonuç kronik hastalık süresince hastalığın

yavaşladığı ya da hızlandığı zamanlarda uygulanan laboratuvar testlerinden alınmış örneklerde görülen mikrobiyom dengesine bağlı olarak çıkarılmıştır [24].

Yanlış anlaşılmalıdır ki kronik hastalıkların hepsi ilaç, aşı ya da zehirli kimyasalların baskılamasından doğmaktadır. Kronik hastalıklar kronik ağır stresler ya da organizmanın ulaşamadığı derin psikolojik çatışmalar sebebiyle de gelişebilir. Tüm bu durumlar azalan, çoğalan ya da değişime uğrayan patojenler ile mikrobiyom yapısında değişikliğe ve dengesizliğe sebep olurlar [12]. Mikrobiyotanın aşılardan evvel ve sonra incelenmesi ilginç olacaktır.

Barsaklardaki bu değişim ile birlikte (normalden patojeniğe dönen mikrobiyom), farklı mikroorganizma kolonileri arasında bir savaş başlar - bir ölüm kalım savaşı, ortam sahibi ile patojenler arasında! Bu mücadele kronik hastalığı olan kişilerin çektiği sıkıntılardır [36], tüm kronik hastalıklar farklı patojenler tarafından desteklenir. Bir insanın hayatı o andan itibaren bu mücadeleye ve onun sonucuna bağlıdır. Hasta ya dengeyi yeniden kuracak ve iyileşecektir ya da hayatının sonuna kadar gittikçe zayıflayacaktır.

Akut enfeksiyonların kronik hastalıklara dönüşümünde rol alan diğer durumlardan bir diğeri de mikrobiyomdaki yararlı mikroorganizmaların sayıca azalmasına ya da çoğalmasına ve sağlıklı dengeyi bozmasına sebep olan antibiyotikler ile diğer kimyasalların fazlaca kullanımınıdır [4, 12, 27,-29]. Örneğin, penisilin, bir mantar ürünü, keşfedildiğinde, kandaki mevcudiyeti hastalık yapan bakterileri öldürmüştü, fakat aşırı kullanımı sürekli tekrarlayan mantar hastalıklarına ve bazı bakterilerin ilaca direnç geliştirmelerine yol açmıştı [21, 30-33]. Diğer bir deyişle sayıları artan patojen koloniler organizmaya yerleşirlerse, sağlıklı dengeyi örneğin homeostasis'i yeniden kurmaya çalışan yararlı kolonileri saf dışı bırakmaya devam edeceklerdir.

Dolayısıyla mevcut bir temel farklı mikroorganizmaları birbirine bağlamaktadır. Bu temel yapısalın doğal çevresidir ya da kişisel organizmanın yatkınlıklarıdır. Yine bu temel durağan ve sabit değildir, bu savaşların gidişatına göre şekil ve tutum değiştirir [12, 34, 35].

Ayrıca mikrobiyom insanın psikolojisini de etkiler [36]; örneğin basit bir nezle veya olağan bir bakteriyel enfeksiyon geçiren hastanın bozulan psikolojisi iyi bilinen bir durumdur [37-40]. Hastalık sırasında insanın tüm belirtileri değişkendir, zihinsel, duygusal ya da fiziksel olarak mikrobiyomda oluşan değişiklikler ile çıkarılır [23, 41-43].

Ek olarak otoimmün hastalıkları ele alalım. Geleneksel tıp bazı tıp hastalıkları otoimmün hastalıklar olarak sınıflandırır, çünkü (gerçekten) organizma kendi kendine saldırı halindedir, çünkü bağışıklık sisteminde birşeyler ters gitmektedir. Aslında hiç akılcı olmayan yaşamsal davranışlarla organizma kaotik bir ortama süreklenmiştir. Bugün net bir şekilde görülmüştür ki birçok otoimmün hastalık yaşayan organizmada mikrobiyomda dengesizlik vardır [15]. Örneğin Multiple Sclerosis hastalarında ya da farelerde otoimmün ensefalomyelitis deneyinde belirli T hücreleri mikrobiyota organizmaları reseptörü olarak ortaya çıkar [44].

Daha önceki inanışlara ters olarak artık kabul edilmiştir ki kronik hastalıklar sub-enflamatuar yapıya sahiptir [45], büyük ihtimalle bünye sağlıklı iken dengede olan barsak florasında bazı patojenler değişime uğramışlardır [12]. Sonuç olarak zararlı bir virus, bakteri ya da mantar bir kere üstünlük kurarsa mikroorganizma dengesi bozulur ve kişinin sağlık durumu tehlikeye girer

### **Bağışıklık sisteminin eğitimi**

Bağışıklık sistemi kişinin hayatını korumak için verdiği savaşlar sırasında karşısına çıkan sayısız düşman türü ile nasıl savaşması gerektiği konusunda sürekli öğrenme halindedir [46]. Genç bağışıklık sisteminin (çocukluk yıllarında) periyodik olarak yükselen ateş ya da diğer enflamatuar savunma yöntemleri ile bu kendi kendine öğrenme sürecini tamamlamasına izin verilmezse artan sayıda hasta yaşamlarının ileri yıllarında kronik hastalıklara yakalanacaklardır [1, 15].

Hatırda tutulması gerekir ki iyi eğitilmemiş bir bağışıklık sistemi ağaç polenleri, evcil hayvanlar, yiyecekler gibi aslında sıkıntı yerine neşe vermesi gereken bazı doğal maddelere karşı alerjik reaksiyon geliştirebilirler, alerjik

çocuklarda olduğu gibi [47-51]. Alerjik hastalar sadece fiziksel değil aynı zamanda zihinsel ve duygusal olarak da kötü ruh hali, anksiyete, depresyon, fobiler gibi sıkıntılar çekerler, onların da psikolojisi ile barsak flora yapısı arasında bir bağlantı vardır [52-54]. Hastalık hastası anksiyete sahibi insanların barsak problemleri yaşamaları da inclemeye değer bir konudur. Hastaların bu bağlantıyı doktorlarına net bir şekilde aktarmaları etkileyicidir. Bu durum aşırı ilaç kullanımına bağlı bir gelişmedir, Batı medeniyetlerinde alerji sıkıntısı çekenlerin sayısı artmıştır [53]. Bugün dünya genelinde alerji sorunu olan kişi sayısı 700 milyondan fazladır ve çocukların takriben % 40'ı alerjiden muzdariptir. Bu rakamlar ilaçların yan ve ters etkilerini ile anaphylaxi'leri kapsamamaktadır ki bu rakam da çok ciddi boyuttadır. Alerjinin dünyaya verdiği yük Batı medeniyetlerinde daha fazladır, ABD'de yetişkinlerin % 7,8'i alerjiktir ve toplumun % 40'ı IgE isimli hassasiyet antikoru taşımaktadır [55, 56]. Bu görünüm ilaçlara daha yavaş bir şekilde alışan toplumlarda farklıdır. 2014 yılında Kung ve arkadaşları : *"Yiyecek alerjisi geleneksel olarak Afrika'da çok nadir görülür. Fakat diğer tip alerjiler, astım, atopik dermatit gibi türleri Afrika ülkelerinde giderek yükselmektedir"* [57]. İlginçtir ki, yakın zamana kadar MS, ALS, myasthenia gravis gibi nöromusküler hastalıkların hiç görülmediği Afrika ülkelerinde aşı ve antibiyotiklere ulaşım mümkün değildi [58].

Bu görünüm son birkaç on yıldır Batı medeniyetlerinde artan kronik hastalıkların, aşırı ilaç kullanımı yüzünden bozulan mikrobiyota dengesinden kaynaklandığını ortaya koymaktadır [59, 60]. Buna karşılık ekonomik olarak ayrı bir mücadele içinde olan Afrika ülkelerinde ilaçlara ulaşım kolay değildir ve bunun sonucu olarak da bu tür rahatsızlıklardan uzak kalabilmişlerdir. Bundan sonra ekonomik yaşam şartları rahatladıkça ve ilaçlara ulaşım kolaylaştıkça [63-66], Afrika toplumlarında da alerji ve nöromusküler hastalıkların arttığına şahit olacağız [61, 62].

Alerjiler bize şunu anlatmaktadır : insanlar artık doğal ortamlara uyum sağlayamaz halledirler, doğal çevre neredeyse bu şanssız kişilerin zarar verir gibidir. İşyerinde karşılaşılacak hava kirliliği ya da kötü beslenme gibi etkenler de kişilerin sağlığını etkileyebilir fakat yine de alerjik kişilerin çevreden etkilendiğinden daha kötü durumda olmadıkları gerçeği ile karşı karşıya bulunmaktayız [67].

### **Sağlık seviyeleri ve Mikrobiyota**

Bağışıklık sistemi organizmanın yaşamsal şartı olan homeoostasis'i tutmaya çalışırken durağan ve sabit bir şekilde değil sürekli değişen dandeyi durumun gerketirdiği dinamiklik içinde çalışır [2, 68]. En yüksek sağlık seviyesinde bulunan kişilerde mikrobiyom mükemmel bir dengeye sahiptir [68]. Bu seviyeden aşağıya doğru inildiğinde kişilerin bağışıklık sistemi savunma mekanizmaları çerçevesinde giderek zayıflayan bir yapıdadır. Aşağı sağlık seviyelerinde (5 veya 6) bağışıklık sistemi sürekli organizmada yerleşmeye ve sayıca artmaya çalışan patojen zararlı kolonilerle savaşmak zorundadır. Bu durum klinik olarak sürekli tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar aracılığı ile görülür [2, 69-71]. Bu seviyelerde zayıflamış olsa da bağışıklık sistemi mikrobiyotayı dengede tutabilmek için çalışmaya devam eder. Fakat 7, 8 ve 9 uncu seviyelere inildiğinde mikrobiyal çevre değişmiştir [4, 9, 15]. Patojenlerin yerleşmeyi başardığı organizmalarda kronik hastalıklar başlar [72]. Bu durum oluştuktan sonra organizmayı daha da kötüleşmekten korumak amacıyla mevcut şartlar altında yeni optimum bir denge kurabilmek için sürekli bir savaş sürdürülür. Bu süreç klinik olarak hastalığın hafiflediği veya ağırlaştığı zamanlar olarak görülür [73-76]. Genelde pek çok vakada yararlı mikrobiyotanın savaşı kaybetmesiyle ağırlaşan hastalık hastanın da teslim olmasıyla sonuçlanır [77].

İlk 6 sağlık seviyesini diğer 6 seviyeden ayıran en önemli parametre, ilk 6 seviyedeki kişilerde bağışıklık sisteminin saldırılara yüksek ateş üreterek cevap verme kabiliyetidir 2. Burda not edilmesi gereken nokta saldırı halindeki patojen sadece bir tetikleyici rolündedir; organizmada bulunan genetik yatkınlığı aktive eden bir araçtır, uykudaki patojenleri uyandırıp organizmaya saldırmalarına sebep olur [12, 78-80].

Sağlık Seviyeleri Teorisi'nde [2] açıklandığı gibi ilk 6 seviyede ve özellikle 1, 2, 3 ve 4 seviyelerinde hastanın bağışıklık sistemi akut bir enfeksiyona yüksek bir ateş üreterek cevap verir ve enfeksiyöz patojeni etkisiz hale getirmeye çalışır. 5 ve 6 seviyelerinde organizmada birçok başka zayıf noktalar daha olduğundan enfeksiyonlar çok daha ağır seyredir. Bu enfeksiyonlara medikal destek gerekir. 7 den sonra 12 seviyelerine kadar kişilerde otoimmün hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, ALS, aktif MS, Alzheimer, bunama, KOHA, osteoartrit, tip 2

diyabet, sistemik lupus, psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, ülseratif colit ve kalp hastalıkları gibi en derin hastalıklar yerleşmiş durumdadır. Tüm bu hastalıklar 5 ve 6 seviyelerinde henüz çok zarar vermeyecek ve tedavi edilebilir bir seviyede iken başlar, 7, 8 ve 9 seviyelerinde kötüleşerek ilerler, 10, 11 ve 12 seviyelerinde iyice derinleşerek son safhalarına ulaşır. Bu seviyelerde artık organizma ateş üretemeyecek kadar zayıflamıştır (ateş olsa da çok hafif olacaktır) [81]. Bu seviyelerde çok saldırgan patojenler yüksek bir ateşe sebep olabilirler fakat bu yüksek ateş bağışıklık sistemi çok fazla zayıflamış olan hasta için son bir çarpınış olacaktır [82-84]. Bu tür vakalar kronik hastalıklarının son safhasında olan hastalarda ve hastane enfeksiyonlarında görülür; hasta aniden çok yüksek bir ateş üretir ve hayatı sona erer. Bu “son” ateş vakalarında ölüm oranı çok yüksektir [85]. Şayet hasta kuvvetli ilaçlar yardımıyla ölümden döndürülebilse bile demans veya aşırı yorgunluk içinde kalacaktır.

Ciddi enfeksiyonlardaki ateş modelleri ve sonuçları arasındaki farkları araştıran Bhavi ve ekibi tarafından verilen raporda ateşin farklı seviyelerde farklı savunma modelleri olduğu belirtilmiştir [86]. Bu bağlamda, evvelce yüksek ateş üreterek savunma yapabilen bir organizma artık ateş üretemeyecek kadar zayıflamış ise bu durum kronik sub enflamatuar süreçlerin başlamak üzere olduğunun hebercisidir [1].

Bu seviyelerde rastladığımız RA, psoriasis, psoriatik artrit ilk başladıkları safhalarda hastalar hala viral ya da bakteriyel zatürree gibi enfeksiyonlara ateş ile savunma yapabilir durumda olduklarıdır. Henüz dışardan görülen semptomlar mevcut iken organizma bu durumlarla savaşmaya devam eder, fakat bu yüzeysel belirtiler kortizon, metotrexat ya da diğer biyolojik maddeler ile baskılanırsa bu hastalıkların etkisi başka bir boyuta taşınmış olur. Bu safhada örneğin eklemlerdeki ağrılar kaybolur ama merkezi sinir sistemi etkilenerek anksiyete, panik atak, depresyon, yorgunluk belirtileri ortaya çıkar ya da muhtemelen kalp, karaciğer veya böbrekler gibi derin organ bozukluklarına yol açabilir. Bunu doğrulayan bir olgu olarak sürekli anti enflamatuar ilaç kullanan bir RA hastasında ilaçlar kesilince tüm semptomlar geri gelir. Eğer enflamasyon tüm gücüyle geri dönebilirse ve organizma yeniden ateş üretebilirse, baskılama sırasında gelişen yorgunluk, depresyon, panik atak ve kalp rahatsızlıkları ortadan kaybolabilir. Bu süreç tarihte “sendrom değişimi” [87, 88] olarak adlandırılmıştır, sendrom artık aynı seviyede değildir, daha derin bir seviyeye taşınmıştır.

Klinik gözlemlerden gelen katkımız garip olmakla birlikte şöyledir, organizma bir kere bu derin kronik enflamatuar duruma girdikten sonra artık akut enfeksiyonlardan etkilenmemektedir, ta ki çok saldırgan bir patojen tarafından enfekte olana kadar, bu durum da hastanın yaşamının sonunu getirmektedir.

Şayet bir hasta her sene düzenli olarak influenza, ortak kulak iltihabı, sistit gibi bir tür enfeksiyon geçiriyorsa ve aniden bir gün bunlar durursa hastanın bir kronik hastalığın eşiğinde olması ihtimali vardır. Bu hastada enfeksiyonları durduran nedir onu bulmaya çalışmalıyız. Bu bir anksiyete hali, depresyon, yüksek tansiyon, bir otoimmün hastalığın başlangıcı ya da bir başka ciddi kronik durumu işaret edebilir. Bu kişiler artık tüm aileye bulaşan bir enfeksiyondan etkilenmeyeceklerdir [89]. Bu kişilerin enfeksiyonlara karşı “koruma” altında olduklarını düşünmek yanlış olur. Tersine böylesine “sessiz bağışıklık” kişinin artık savunmasız kaldığının işaretidir. Organizma sub enflamatuar kronik hastalıklar ile meşgul olduğundan etraftaki enfeksiyöz patojeni fark edemez halledir.

Şayet bir çocuğun bademcikleri sürekli stafilokok ile iltihaplanıyorsa ve her seferinde antibiyotik ile tedavi ediliyorsa enfeksiyon artık yer değiştirerek bronşlara ya da akciğere inecektir ve bakteri kültürü artık *Proteus*, *Klebsiella* hatta *Pseudomonas aeruginosa* gibi antibiyotiklere dirençli daha ciddi enfeksiyonlara sebep olan daha güçlü patojenlerin varlığını gösterecektir [90]. Bu durum patojenlerin belli bir sınırı aştığına işaret eder [10]. İlginçtir ki barsakta patojenik virus ya da bakterilerin sayıları artar ve yeni enfeksiyonlar daha ciddi boyuta taşınır ve tedavileri zorlaşır [91]. Bu durum değişim sırasında görülür ve kronik enflamatuar hastalıklar başlar [92]. Organizma artık 6 seviyesinden 7 seviyesine düşmüştür ve kronik hastalık yerleşmiştir. Bu gelişme gösteriyor ki antibiyotikler bağışıklık sistemini barsak florasındaki habitatı değiştirmeye ve *Proteus* gibi güçlü bir patojenin rahatça yaşayabileceği bir ortam hazırlamaya zorlamış ve organizmaya gizlice yerleşmesine sebep olmuştur. Şimdiki durum artık en güçlü anti mikrobiyal tedavilerle bile baskılanması zor bir durumdur.



İnsan sağlığının aşağı yönlü hareketi sadece antibiyotik ve ilaçlara bağlı değildir, herhangi zehirli bir madde ya da güçlü bir psikolojik stres ile karşışarşıya gelmek de mikrobiyota'yı değişikliğe ite [12].

## Ortam

Birlikte yaşayan virüs ve bakterilerin mutasyonu veya bulaşıcı ajanlara dönüşme süreci her doktor tarafından bilinirken daha az bilinen nokta çoğu enfeksiyon vakasında esas rolü üstlenen ortamdır, yatkınlık ve elverişli ortam yaratarak enfeksiyon "tetikleyicileri" nin barsak içinde uykuda olan patojeni aktive etmesine sebep olur [15, 35, 68, 80]. Kronik bir hastalığı ortaya çıkaran esas sebepler tam olarak bilinmemektedir, fakat görünüşe göre mikroorganizmaların bileşimi birincil öneme sahiptir [9, 15, 20, 27].

## Elektromanyetik seviye

Bilindiği üzere insanoğlunun temel yapı taşları varoluşumuzun birincil seviyesini oluşturan kuvvet alanlarıdır [93, 94]. Bir sonraki seviyede mikrobiyom yer alır, trilyonlarca mikroorganizmadan oluşur, karşılıklı fayda için insan vücudunda birlikte yaşar ve evrimleşir [4, 95]. Zehirli maddelerin organizmaya bu seviyede vereceği zarar vurgulanmalıdır.

Her türlü mikroorganizmayı barış içinde bir arada yaşama durumunda tutmak için sürekli bir çaba verildiğini düşünürsek yaşam güçleri ile ölüm ve yıkım güçleri arasında sürekli bir savaş olduğunu görürüz [20, 27]. Bu savaş barsak florasında başka hiçbir yerde bu kadar açık değildir. Eğer bağışıklık ortamında değişiklik olursa, ortam virus bakteri ve mantarlar gibi zararlı patojenlerin çoğalması ve tüm organizmayı ele geçirmesi için uygun hale gelebilir ve bu durum organizmanın ölümü için uygun şartları hzırlamaya başlar [20, 27].

Sonuç olarak her visu ve bakterinin rolünün ne olduğunu tam olarak bilmediğimiz için barsak florasına müdahalede çok dikkatli olmalıyız. Bir akut enfeksiyon ya da stres sırasında patojeni saf dışı bırakmak için ilaçlar kullanmak yerine ortamı değiştirmeyi denemeliyiz. Böyle bir değişim için başvurulacak tedavi yöntemleri ancak homeopati gibi enerji alanlarına etki edebilen enerji yüklü ilaçların kullanıldığı tedavi yöntemleri olmalıdır. Homeopati bu bilgiyi hasta organizmaya büyük ihtimalle elektromanyetik seviyede ulaştırmaktadır [96], homeopatik remediler organizmaya iyileşmek için ihtiyacı olan bilgiyi taşırlar. Tabii ki bu tedavi iyice eğitilmiş bir uygulamacı gerektirir.

Organizmanın genel zekası belirli güç alanları oluşturarak organizmanın işlevlerini yönetir. Bu bakış açısı homeopatide "yaşam gücü" adı ile anılır [97]. Organizma içindeki bu kuvvet alanları organizmayı optimal işlev seviyesinde tutmak için gerekli bilgiyi içerir ve yönetirler.

Bu anlayış tıp dünyasına homeopatinin yararlılığını hastalığa varlığının en temel seviyesinde - organizmanın yaşam gücü seviyesinde yaklaşmasıyla gösterecektir. Homeopati somut ve tekrarlanabilir klinik etkiler ile çalışır [98-107]. İspat edilemez materyel ile çalıştığı için kullanımına doğrultulan itiraz doğrudur [108]. Yine de bilimi açıklamaya yetecek yeterli kanıt mevcuttur. Max Planck'ın ışığın quantum doğasını anlatırken klasik fizik kurallarını sarstığı unutulmamalıdır. Teori hiçbir teorik temele dayanmamasına rağmen pratikolarak kabul görmüştü. Gerçekler daha sonra quatum fiziğinin gelişimi ile paradigma kayması olarak açıklandı [109]. Aynı şekilde homeopati alanında çok fazla ispatın toplanmakta olduğunu görüyoruz fakat çalışma mekanizmasının madde bilimi ile açıklanamaması onu hedef olarak tutmaktadır [108]. Ancak astrofizik dalında yaşamın yapı taşlarının kuvvet alanları olduğu ve her canlıya yaşamı için gerekli enerji akışı sağladığı kabul edilmiştir [93, 110, 111]. Homeopati bu yüzden bu kadar yararlıdır, çünkü derinlere işleyerek mikrobiyotanın da ötesinde yaşamın temel taşlarına ulaşp oradaki kuvvet alanlarına etki edebilmektedir [112-116]. Eğer organizmanın elektromanyetik ortamı potentize edilmiş homeopatik remedilerin taşıdığı bilgilerden pozitif etkilenirse mikrobiyotanın elektromanyetik alanı dengelenebilir [96]. Denge yeniden kurulduğunda ortam zararlı patojenler için uygun olmaktan çıkar ve sağlıklı ortam yeniden sağlanmış olur. Homeopatinin etkilerine dair

hatırı sayılır klinik kanıtların açıklanabilmesi için bu düşünceler doğrultusunda deneyler tasarlanmasını teklif ediyorum [117-120].

Son yıllarda kronik dejeneratif hastalıkların sayısında çok büyük bir artış gözlemlenmiştir. Zhonming ve ekibine göre [121] bu durumun sebepleri yeterince araştırılmamıştır. Bu yazıda bu konuya aşıklık getirilmeye çalışılmıştır. Sağlıklı çalışan bir bağışıklık sistemi ile barsak mikrobiyotası arasındaki bağlantı hakkında güçlü kanıtlar vardır [122, 123]. Bir basit örnek insan barsağında gözlemlenen sayısız bakteri kolonileridir. Organizma sağlıklı durumda iken çok hassas bir denge içinde oldukları açıktır.

## SONUÇ

Bu yazıda antibiyotik ve kortikosteroidler ile yapılan tedavilerin bazı vakalarda mikrobiyota üzerinde negatif etkileri olduğunu gösteren deliller sunduk, bu etkilerin uzun süreli ve kronik dejeneratif hastalıklara yol açabileceğinden bahsettik. Sonuç olarak bu seviyedeki değişikliklerin çeşitli şekillerde kendini gösteren çeşitli kronik hastalıkları ve geniş anlamda ise genel sağlık ve hastalık yapısını belirledikleri görülmektedir. Her biri ötekini etkiliyor ve bir sebebi etkileyen faktörler ötekinde değişik olabiliyor. Bu temel ile diyebiliriz ki bir bağışıklık sisteminin etkili çalışması patojenlere etkili bir enflamatuar cevap üreterek sağlık seviyesini koruması büyük çapta mikrobiyotanın durumuna bağlıdır. Eğer kimyasallar ilk savunma hattını yıkarlarsa diğer baskı unsurları mikrobiyotayı etkileyerek düşük seviyeli kronik bir enflamasyon başlatır ki bu da kişinin uykuda olan bir yatkınlığını aktive ederek kronik dejeneratif bir hastalığı organizmada yerleşmesine yol açar.

Sağlıklı bir organizma saldırgan bir patojen ile karşılaştığında yüksek ateş üretebilen bir organizmadır. Böyle bir enflamasyon çok dikkatle ele alınmalı ve bu akut durumla baş edebilecek organizmaya gerekli olan mikrobiyotaya zarar verilmemelidir.

Akut enflamatuar durumları tedavi etmek için antibiyotik ve cortizona başvurmadan evvel mevcut alternatif tedavi yöntemleri ve özellikle homeopati ilk savunma hattı olarak incelenmeli ve denenmelidir. Homeopatik remediler insanın enerji alanını etkileyerek organizmaya anında denge getirir, mikrobiyotanın yeniden yapılanmasına ve organizmanın etkili savunma haline geri dönmesine yardım eder. Bununla ilgili deliller bugüm tıp literatüründe mevcuttur, Sağlık Seviyeleri Teorisi ve Continuum Teorisi. Umuyoruz ki bu küçük katkı bu konunun tıp merkezlerinde araştırma konusu olarak ele alınmasına öncülük eder. Böylesine öncü bir teorinin deneysel teyidi ve parametreleri oturtmak için temel araştırmaların yapılması gerekmektedir, örneğin akut enfeksiyondan evvel ve sonra bağışıklık sisteminin profili çıkarılabilirse hastanın hassasiyetleri ortaya çıkabilir ve akut enflamasyon sürecinde antibiyotik ve cortizon ile baskılama ya da taciz sonunda kronik bir hastalığa dönüşme tehlikesi öngörülebilir. Bu makale aynı zamanda çocuk doktorlarına çocuklarda ateşi baskılamanın iyi bir fikir olmadığını hatırlatmak ister. Yukarıda sözü edilen teorinin sınırları ne yazık ki henüz sağlam bir araştırmaya tabi tutulmamış olması ve şu anda henüz yeterince istatistiksel datanın toplanmamış olmasıdır. Bu konunun araştırma alanlarında öncelikli bir yeri olmalıdır. Tabii bu alanda her hangi bilimsel bir araştırma yok. Kanımca şimdilik elimizde olan data ile kurallara uygun bir şekilde tasarlanmış klinik bir deneme yakın bir gelecekte yapılabilir ve yukarıda söz edilen her şey teyit edilebilir.

## AÇIKLAMALAR

### Çıkar çatışması

Yoktur

### Özel teşekkür

Dr. Seema Mahesh and Dr. Dionysios Tsintzas'a katkılarından ötürü teşekkürü borç bilirim

### Yazarlık

George Vithoulkas bu makaledeki fikirin sahibi, yazarı, referanları bulan ve yazının tekgarantörüdür.

## REFERANSLAR

1. Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):15.
2. Vithoulkas G. Levels of health. 3rd revised edition. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019.
3. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852..
4. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108-14. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591.
6. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(4):260–70. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
7. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, *et al.* Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):646-52.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
8. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine.* 2016;22(10):1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
9. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
10. Luo A, Leach ST, Barres R, Hesson LB, Grimm MC, Simar D. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Frontiers in Immunology.* 2017;8(417). doi: 10.3389/fimmu.2017.00417.
11. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486
12. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015;30(6):734-46. doi: 10.1177/0884533615609899.
13. Heidi C. Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education.* 2008;1(1):192.
14. Vithoulkas G. The science of homeopathy. B. Jain Publishers; 2002.
15. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
16. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2015;282(1821):20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
17. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014;158(4):705–21.
18. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest.* 2007;131(6):1753–9.
19. Teo Shu M, Mok D, Pham K, Kusel M, *et al.* The Infant Nasopharyngeal Microbiome Impacts Severity of Lower Respiratory Infection and Risk of Asthma Development. *Cell Host & Microbe.* 2015;17(5):704-15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
20. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2017;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
21. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016;352(6285):544-545. doi:10.1126/science.aad9358.



22. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, *et al.* Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129(3):610–8. doi: 10.1378/chest.129.3.610.
23. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
24. Invernizzi R, Molyneaux PL. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152). doi: 10.1183/16000617.0045-2019.
25. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoukias G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2020;n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3190>
26. Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, Rezonzew G, *et al.* The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):12035. doi: 10.1038/s41598-020-68952-w.
27. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(2640). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
28. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
29. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4554–61.
30. Otto MA. Yeast infection four times as likely with penicillin use NJ, USA: Frontline Medical Communications Inc.; [cited 2020 31/07/2020]. Available from: <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/77427/infectious-diseases/yeast-infection-four-times-likely-penicillin-use>
31. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *European Journal of Clinical Microbiology*. 1987;6(4):367-77. doi: 10.1007/BF02013089.
32. Haglund LA, Istre GR, Pickett DA, Welch DF, Fine DP, Group tPS. Invasive Pneumococcal Disease in Central Oklahoma: Emergence of High-Level Penicillin Resistance and Multiple Antibiotic Resistance. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(6):1532-6. doi: 10.1093/infdis/168.6.1532.
33. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193–204.
34. Dąbrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(1357). doi: 10.3389/fmicb.2016.01357.
35. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013;14(7):660-7. doi: 10.1038/ni.2611.
36. Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annual review of neuroscience*. 2017;40:21–49.
37. Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun*. 2015;50:322-33. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.012.
38. Basu Mallik S, Mudgal J, Nampoothiri M, Hall S, *et al.* Caffeic acid attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behaviour and neuroinflammation in mice. *Neurosci Lett*. 2016;632:218-23. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.044.
39. Swiergiel AH, Smagin GN, Johnson LJ, Dunn AJ. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain Research*. 1997;776(1):96-104. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01009-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01009-3)
40. Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, *et al.* A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA psychiatry*. 2019;76(3):271–9.

41. Lee KH, Foxman B, Kuan G, López R, *et al.* The respiratory microbiota: associations with influenza symptomatology and viral shedding. *Ann Epidemiol.* 2019;37:51-6.e6. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.013.
42. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *science.* 2012;336(6086):1268–73.
43. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, *et al.* Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature communications.* 2018;9(1):1–10.
44. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, *et al.* Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(40):10719-24. doi: 10.1073/pnas.1711233114.
45. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *International journal of experimental pathology.* 2007;88(2):85-94.
46. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–44.
47. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
48. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592-602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
49. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res.* 2017;179:199-203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003.
50. Droste J, Wieringa M, Weyler J, Nelen V, Vermeire P, Van Bever H. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy.* 2000;30(11):1548–53.
51. Thomas M, Custovic A, Woodcock A, Morris J, Simpson A, Murray CS. Atopic wheezing and early life antibiotic exposure: a nested case–control study. *Pediatric allergy and immunology.* 2006;17(3):184–8.
52. Kim SY, Choi SH, Kim JD, Sol IS, *et al.* Korean Youth with Comorbid Allergic Disease and Obesity Show Heightened Psychological Distress. *The Journal of Pediatrics.* 2019;206:99-104.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.037>
53. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(2):131-47. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131.
54. Oh J, An J. Depressive Symptoms, Emotional Aggression, School Adjustment, and Mobile Phone Dependency Among Adolescents with Allergic Diseases in South Korea. *Journal of Pediatric Nursing.* 2019;47:e24-e9. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.04.010>
55. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Allergy Statistics Milwaukee, WI, USA: American Academy of Allergy Asthma and Immunology; 2020 [cited 2020 31/7/2020]. Available from: <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>.
56. von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2004;113(3):373–9.
57. Kung SJ, Steenhoff AP, Gray C. Food allergy in Africa: myth or reality? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):241-9. doi: 10.1007/s12016-012-8341-z.
58. Wolfram F. Similar geographical distribution of multiple sclerosis and cancer of the colon. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1975;52(4):294-302. doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05825.x.
59. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “Microflora Hypothesis” of allergic disease. In: *GI Microbiota and Regulation of the Immune System.* Springer; 2008. p. 113–34.
60. Schumann A, Nutten S, Donnicola D, Comelli EM, *et al.* Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiological genomics.* 2005;23(2):235–45.
61. El-Gamal YM, Hossny EM, El-Sayed ZA, Reda SM. Allergy and immunology in Africa: Challenges and unmet needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;140(5):1240-3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.004.

62. Wjst M, Boakye D. Asthma in Africa. *PLOS Medicine*. 2007;4(2):e72. doi: 10.1371/journal.pmed.0040072.
63. World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008: World Health Organization; 2008.
64. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, *et al*. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
65. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(6):590–5.
66. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson A. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(8):762–71.
67. Hackett T-L, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, *et al*. Intrinsic Phenotypic Differences of Asthmatic Epithelium and Its Inflammatory Responses to Respiratory Syncytial Virus and Air Pollution. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011;45(5):1090-100. doi: 10.1165/rcmb.2011-0031OC.
68. Cătoi AF, Corina A, Katsiki N, Vodnar DC, *et al*. Gut microbiota and aging-A focus on centenarians. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(7):165765. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165765>
69. Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microbial Pathogenesis*. 2019;136:103709. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>
70. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *Journal of Infection*. 2017;74:S84-S8. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30196-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30196-2)
71. Jensen A, Fagö-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56418. doi: 10.1371/journal.pone.0056418.
72. Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, *et al*. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature microbiology*. 2016;1(11):1–13.
73. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, *et al*. High frequency of intestinal cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science Advances*. 2017;3(7):e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492.
74. Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The “Gut Feeling”: Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):109-25. doi: 10.1007/s13311-017-0588-x.
75. Jubinville E, Veillette M, Milot J, Maltais F, *et al*. Exacerbation induces a microbiota shift in sputa of COPD patients. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0194355. doi: 10.1371/journal.pone.0194355.
76. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Patangia DV, *et al*. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
77. Xu R, Tan C, Zhu J, Zeng X, *et al*. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Critical Care*. 2019;23(1):195. doi: 10.1186/s13054-019-2488-4.
78. Wu L, Estrada O, Zaborina O, Bains M, *et al*. Recognition of Host Immune Activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2005;309(5735):774-7. doi: 10.1126/science.1112422.
79. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends in Immunology*. 2017;38(9):633-47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>
80. Zhang H, Sparks JB, Karyala SV, Settlege R, Luo XM. Host adaptive immunity alters gut microbiota. *The ISME Journal*. 2015;9(3):770-81. doi: 10.1038/ismej.2014.165.
81. Kolodkina OF. [Clinical characteristics of pneumonia in schizophrenics]. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(7):59-62.
82. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1531-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170efd3.

83. Kiekkas P, Velissaris D, Karanikolas M, Aretha D, *et al.* Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung*. 2010;39(3):208-16. doi: 10.1016/j.hrtlng.2009.06.019.
84. Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal host defense in bacterial peritonitis. *Infection and immunity*. 2000;68(3):1265-70. doi: 10.1128/jai.68.3.1265-1270.2000.
85. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: A systematic review of observational studies. *Journal of Critical Care*. 2012;27(5):428-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.016>
86. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327-35. doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
87. Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1963;136(1).
88. GROEN JJ. Syndrome Shift. *Archives of Internal Medicine*. 1964;114(1):113-7. doi: 10.1001/archinte.1964.03860070159021.
89. Sibley W, Bamford C, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *The Lancet*. 1985;325(8441):1313-5.
90. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, *et al.* Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942-9. doi: 10.1542/peds.2004-1289.
91. Li N, Ma W-T, Pang M, Fan Q-L, Hua J-L. The Commensal Microbiota and Viral Infection: A Comprehensive Review. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1551). doi: 10.3389/fimmu.2019.01551.
92. Kim SW, Grant JE, Kim SI, Swanson TA, *et al.* A possible association of recurrent streptococcal infections and acute onset of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):252-60. doi: 10.1176/jnp.16.3.252.
93. Ravitz LJ. History, measurement, and applicability of periodic changes in the electromagnetic field in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962;98(4):1144-201. doi: 10.1111/j.1749-6632.1962.tb30626.x.
94. Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics*. 2003;24(5):295-315. doi: 10.1002/bem.10104.
95. McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*. 2007;445(7124):153-. doi: 10.1038/445153a.
96. Manzalini A, Galeazzi B. Explaining homeopathy with quantum electrodynamics. *Homeopathy*. 2019;32(03):169-76.
97. Hahnemann S. *Organon of medicine*: B. Jain publishers; 2002.
98. Mahesh S, Vithoukaskas G, Mallappa M. Gangrene: Five case studies of gangrene, preventing amputation through Homeopathic therapy. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. 2015;9(2). doi: 10.4103/0974-7168.159544.
99. Mahesh S, Mallappa M, Tsintzas D, Vithoukaskas G. Homeopathic Treatment of Vitiligo: A Report of Fourteen Cases. *Am J Case Rep*. 2017;18:1276-83. doi: 10.12659/ajcr.905340.
100. Denisova TG, Gerasimova LI, Pakhmutova NL, Mahesh S, Vithoukaskas G. Individualized Homeopathic Therapy in a Case of Obesity, Dysfunctional Uterine Bleeding, and Autonomic Dystonia. *Am J Case Rep*. 2018;19:1474-9. doi: 10.12659/AJCR.913328.
101. Mahesh S, Mallappa M, Vithoukaskas G. Embryonal Carcinoma with Immature Teratoma: A Homeopathic Case Report. *Complement Med Res*. 2018;25(2):117-21. doi: 10.1159/000481819.
102. Tenzera L, Djindjic B, Mihajlovic-Elez O, Pulparampil BJ, Mahesh S, Vithoukaskas G. Improvements in long standing cardiac pathologies by individualized homeopathic remedies: A case series. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018;6:2050313X18792813. doi: 10.1177/2050313X18792813.
103. Mahesh S, Mahesh M, Vithoukaskas G. Could homeopathy become an alternative therapy in dengue fever? An example of 10 case studies. *Journal of medicine and life*. 2018;11(1):75.

104. Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoukas G. Individualised Homeopathic Therapy in ANCA Negative Rapidly Progressive Necrotising Crescentic Glomerulonephritis with Severe Renal Insufficiency - A Case Report. *J Med Life*. 2019;12(1):49-55. doi: 10.25122/jml-2019-0001.
105. Mahesh S, Shah V, Mallappa M, Vithoukas G. Psoriasis cases of same diagnosis but different phenotypes- Management through individualized homeopathic therapy. *Clin Case Rep*. 2019;7(8):1499-507. doi: 10.1002/ccr3.2197.
106. Tsintzas D, Jaggi A, Jaggi L, Mahesh S, Vithoukas G. Heterotopic ossification in a 7-year-old female patient treated with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2019. doi: 10.1002/ccr3.2547.
107. Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoukas G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. n/a(n/a). doi: 10.1002/ccr3.3190.
108. Grimes DR. Proposed mechanisms for homeopathy are physically impossible. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2012;17(3):149-55. doi: 10.1111/j.2042-7166.2012.01162.x.
109. Ponomarev LI, Kurchatov I. *The quantum dice*: CRC Press; 1993.
110. Davies PC. Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *Biosystems*. 2004;78(1-3):69-79.
111. Tong D. *Quantum Fields: The Real Building Blocks of the Universe - with David Tong [Lecture]*: The Royal Institution; 2017.
112. Glombowsky P, Campigotto G, Galli GM, Griss LG, *et al*. Experimental infection with *Escherichia coli* in broilers: impacts of the disease and benefits of preventive consumption of a stimulator of homeopathic immunity. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104570.
113. Dang DX, Kim IH. The effects of road transportation with or without homeopathic remedy supplementation on growth performance, apparent nutrient digestibility, fecal microbiota, and serum cortisol and superoxide dismutase levels in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 2021;99(4):skab077.
114. Whitmont RD. The human microbiome, conventional medicine, and homeopathy. *Homeopathy*. 2020;109(04):248-55.
115. Paterson J. The potentised drug and its action on the bowel flora. *Br Homeopath J*. 1936;26:163-88.
116. Saha SK, Das S, Khuda-Bukhsh AR. Phenotypic evidence of ultra-highly diluted homeopathic remedies acting at gene expression level: a novel probe on experimental phage infectivity in bacteria. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2012;10(4):462-70.
117. Mahesh S, Mallappa M, Vacaras V, Shah V, *et al*. A Novel Outlook on the Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States, a Retrospective Observational Study. *Authorea Preprints*. 2020.
118. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoukas G. Chronic disease development increases with suppression of acute infection diseases in a population – a case controlled pilot study of 166 cases. *ECI - The 5<sup>th</sup> European Congress Of Immunology*, Amsterdam, 2018. *International Academy of Classical Homeopathy | Official website*. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/eci-5th-european-congress-immunology-amsterdam-2018>.
119. Mahesh S., Mallapa, M., Vithoukas G. Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States – A Retrospective Evaluation of 544 Diabetes Mellitus Cases. *Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6)*, April 2019, Vancouver, Canada. *International Academy of Classical Homeopathy | Official website*. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.
120. Mahesh S., Vacaras, V., Vithoukas G. Multiple Sclerosis – Correlation with Suppression of Acute Infections By Drugs in the Past – 100 Case Studies. *Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6)*, April 2019, Vancouver, Canada. *International Academy of Classical Homeopathy | Official website*. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoukas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.
121. Zhongming Z, Linong L, Wangqiang Z, Wei L. The Lancet: Latest global disease estimates reveal perfect storm of rising chronic diseases and public health failures fuelling COVID-19 pandemic. 2020;
122. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *International Journal of Microbiology*. 2020;2020:e8045646. doi:10.1155/2020/8045646.



123. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(8):461–3.