



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Sanja Umičević Šipka

**POVEZANOST DIVERZITETA MIKROBIOMA
DIGESTIVNOG TRAKTA I GENOTIPOVA
KOŽNIH IZOLATA *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS* SA ATOPIJSKIM DERMATITISOM
DJECE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2025.



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Sanja Umičević Šipka

**THE CORRELATION OF THE GUT
MICROBIOME DIVERSITY AND GENOTYPES
OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SKIN
ISOLATES WITH ATOPIC DERMATITIS IN
CHILDREN**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2025.

Mentor 1.: Prof. dr Mirjana Gajić Veljić, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Mentor 2.: Prof. dr Aleksandra Šmitran, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Naslov doktorske disertacije: Povezanost diverziteta mikrobioma digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim dermatitisom djece

Rezime: Atopijski dermatitis (AD) predstavlja jednu od najčešćih, hroničnih upalnih upalnih bolesti kože kod dojenčadi i djece koji se manifestuje suvom kožom i svrabom kao osnovnim simptomom bolesti. Zbog oštećenja površinskog sloja kožnog omotača dolazi do olakšane adherencije i česte kolonizacije bakterije *Staphylococcus aureus*, koja pogoršava upalni proces i utiče na težinu kliničke slike. Osim kolonizacije bakterija, na težinu kliničke slike i tok bolesti značajno utiču i mikroorganizmi na površini kože, kao i u crijevima, označeni zajedničkim nazivom humani mikrobiom. Cilj istraživanja bio je da se analiziramo sastav crijevnog mikrobioma i ispita kolonizacija *S. aureus* izolata kod djece sa AD i njihovih direktnih srodnika (braća, sestre), te dokaže povezanost sastava crijevnog mikrobioma i genotipova *S. aureus* sa AD.

U istraživanju je učestvovalo je 60 ispitanika, pedijatrijske populacije, uzrasta od 3-18 godina, od kojih je 30 djece činilo eksperimentalnu grupu sa srednje teškom i teškom kliničkom slikom AD, a kontrolnu grupu su činili njihovi zdravi srodnici bez AD ili bilo kojeg drugog oboljenja iz atopijskog marša. Sastav crijevnog mikrobioma je određen metagenomskim analizama tzv. "shot-gun" sekvenciranja V3-V6 16S RNK, a *S. aureus* izolatima je rađeno sekvenciranje čitavog genoma i testirana je sposobnost produkcije biofilma. Takođe, pacijentima su urađene i hematološke (KKS) i imunološke analize (IL4, ukupni IgE i specifični IgE na nutritivne i inhalatorne alergene).

Kao najznačajniji rezultat ustanovljeno je da ne postoji razlika u diverzitetu crijevnog mikrobioma oboljele djece i njihovih zdravih srodnika. Jedina razlika je ustanovljena kod nedominantne bakterije iz roda *Tyzzarella* koja je bila statistički značajno učestalija kod oboljelih ispitanika, za razliku od *Lachnospiraceum* GAM i *Lachnospiraceum* NK316A, koje su značajno češće detektovane kod zdravih ispitanika. Takođe, ustanovili smo da je *S. aureus* genotip ST7 bio dominantan kod djece sa teškom kliničkom slikom, dok nismo dokazali razliku između grupa u detekciji gena faktora virulencije bakterija izolovanih kod oboljelih

i zdravih ispitanika. Uočili smo statistički značajnu razliku u vrijednostima IL-4, ukupnog IgE i specifičnog IgE za mješavinu 6 trava koji su bili značajno veći kod oboljele djece nego kod zdravih srodnika. U budućnosti bi trebalo dodatno ispitati međusobne interakcije bakterija u sastavu mikrobioma i eventualnu razliku u stvaranju produkata metabolizma (metabolom) da bi eventualno tako objasnili uticaj mikroorganizama na nastanak AD.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, crijevni mikrobiom, *Staphylococcus aureus*, faktori virulencije, biofilm

Naučna oblast: Dermatologija, mikrobiologija

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku: B 590

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za način korišćenja sadržaja doktorske disertacije: Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima

Mentor 1.: Prof. Mirjana Gajić Veljić, MD PhD, University of Belgrade, Faculty of Medicine

Mentor 2.: Prof. Aleksandra Šmitran, MD PhD University of Banja Luka, Faculty of Medicine

Title of the doctoral dissertation: The correlation of the gut microbiome diversity and genotypes of *Staphylococcus aureus* skin isolates with atopic dermatitis in children

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases in infants and children, characterized by dry skin and pruritus as primary symptoms. Due to the disruption of the skin barrier, there is increased adherence and frequent colonization by *Staphylococcus aureus*, which exacerbates the inflammatory process and influences the severity of the clinical presentation. In addition to bacterial colonization, the severity and course of the disease are significantly affected by microorganisms present on the skin and in the gut, collectively referred to as the human microbiome. The aim of our study was to analyze the composition of the gut microbiome and investigate the colonization of *S. aureus* isolates in children with AD and their direct relatives (siblings) to establish a correlation between gut microbiome composition and *S. aureus* genotypes in relation to AD.

In our study, 60 pediatric participants aged 3 to 18 years were included. The experimental group consisted of 30 children with moderate to severe AD, while the control group comprised their healthy siblings without AD or any other atopic march-related disease. The composition of the gut microbiome was determined using metagenomic shotgun sequencing of the V3–V6 regions of 16S rRNA. Whole-genome sequencing was performed on *S. aureus* isolates, and their biofilm production capacity was assessed. Additionally, hematological (complete blood count) and immunological analyses (IL-4, total IgE, and specific IgE for food and inhalant allergens) were conducted.

The most significant finding of our study was that there is no difference in gut microbiome diversity between affected children and their healthy siblings. The only observed difference was in the prevalence of non-dominant bacterial species, with *Tyzzarella* being significantly more frequent in affected individuals, whereas *Lachnospiraceum* GAM and *Lachnospiraceum* NK316A were more commonly detected in healthy participants. Furthermore, we found that the *S. aureus* genotype ST7 was dominant in children with severe AD, however, no difference was observed between groups regarding the detection of

virulence factor genes in bacterial isolates from affected and healthy participants. A statistically significant difference was noted in IL-4 levels, total IgE, and specific IgE for a mixture of six grasses, which were significantly elevated in children with AD compared to their healthy siblings.

Future research should further explore bacterial interactions within the microbiome and potential differences in the production of metabolic products (metabolome) to better understand the role of microorganisms in the pathogenesis of AD.

Keywords: atopic dermatitis, gut microbiome, *Staphylococcus aureus*, virulence factors, biofilm

Scientific Field: Medicine

Classification Code for Scientific Field According to CERIF Classification: B 590

Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution-NonCommercial-ShareAlike

Ova doktorska teza je realizovana:

- istraživačkim radom na Klinici za kožne i polne bolesti i Katedre za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj Luci pod rukovodstvom kandidata ass. dr Sanje Umičević Šipka i mentora 2 prof. dr Aleksandre Šmitran, gdje su ispitanici pregledani, popunili anketni upitnik i gdje su im uzimani uzorci fecesa, brisevi bukalne sluznice, kožne promjene, aksile i nosa.
- istraživačkim radom u Laboratoriji za mikrobiologiju Centra za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, koji su omogućili prof. dr Ranko Škrbić, pod rukovodstvom komentora prof. dr Aleksandra Šmitran, gdje je rađena izolacija i identifikacija *Staphylococcus aureus* izolata iz briseva nosa, aksile i kožne promjene.
- Istraživačkim radom u Laboratoriji za biohemiju i molekularnu biologiju Biološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, gdje je urađena ekstrakcija DNK iz uzoraka fecesa i iz *Staphylococcus aureus* izolata.
- Istraživačkim radom u Novogene laboratoriji Cambridge Science Park, Engleska gdje je urađeno sekvenciranje crijevnog mikrobioma i sekvenciranje čitavog genoma *Staphylococcus aureus* izolata.
- Istraživačkim radom u Laboratoriji za virusologiju i molekularnu dijagnostiku Veterinarskog instituta "Dr Vaso Butozan" gdje je urađeno moleklarno ispitivanje filagrinskih polimorfizama.

ZAHVALNICA

Izražavam duboku zahvalnost svom mentoru, Prof. dr Mirjani Gajić Veljić i komentoru Prof. dr Aleksandri Šmitran, za neizmjernu podršku, stručne savjete i vođenje tokom cijelog istraživačkog procesa. Njihova posvećenost, strpljenje i znanje bili su ključni za uspjeh ovog rada.

Zahvalnost dugujem i prof. dr Ranku Škrbiću, dekanu Medicinskog fakulteta za podršku i povjerenje tokom mog istraživačkog rada.

Zahvaljujem se i svim mojim dragim kolegama, doktorima, sestrama, stručnom osoblju Klinike za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra RS, Banja Luka na njihovoj pomoći i saradnji tokom sprovođenja istraživanja. Takođe, želim da izrazim posebnu zahvalnost svojoj komentorki prof. Aleksandri Šmitran i kolegama iz laboratorije Centra za biomedicinska istraživanja za njihov veliki trud, posvećenost i stručnost u obradi i analizi jednog dijela uzoraka. Njihov rad je bio od suštinskog značaja za uspjeh ovog istraživanja.

Neizmjerno sam zahvalna svojoj porodici, prijateljima, za njihovu ljubav, razumijevanje i podršku, bez njih ništa ne bi bilo moguće, a samo zajedno s njima sve ima smisla.

Na kraju, zahvaljujem se svim učesnicima ovog istraživanja, roditeljima i djeci. Njihova saradnja, strpljenje i povjerenje u mene bili su od suštinskog značaja za realizaciju ovog rada.

Autor

Sanja Umičević Šipka

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija AD.....	2
1.2. Etiopatogeneza AD.....	3
1.2.1. Građa kože.....	3
1.2.2. Imunopatogeneza.....	5
1.2.3. Uloga mikroorganizama u nastanku atopijskog dermatitisa.....	7
1.2.3.1. Mikrobiom kože	7
1.2.3.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	11
1.2.3.3. Mikrobiom crijeva.....	14
1.3. Klinička slika.....	16
1.3.1. Klinički fenotipovi.....	18
1.4. Terapija AD.....	18
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE	20
2.1. Radne hipoteze	20
3. METODE I MATERIJALI	22
3.1. Dizajn studije.....	22
3.2. Veličina uzorka ispitanika i tehnika uzorkovanja	22
3.2.1. Kriterijumi za uključ enje	22
3.2.2. Kriterijumi za neuključivanje	22
3.2.3. Tehnike prikupljanja podataka	23
3.3. Dijagnostika atopijskog dermatitisa	23
3.3.1. Težine kliničke slike.....	24
3.4. Određivanje sastava crijevnog mikrobioma ispitanika kontrolne i eksperimentalne grupe.....	26
3.4.1. Uzorkovanje i izolacija DNK iz crijevnog mikrobioma.....	26
3.4.2. Formiranje amplikona	27
3.4.3. Priprema biblioteke i sekvenciranje	27
3.4.3.1. Podjela podataka.....	28

3.4.3.2. Sklapanje sekvenci	28
3.4.3.3. Formiranje varijanti sekvenci amplikona i određivanje taksona.	28
3.4.3.4. Relativna zastupljenost.....	28
3.4.3.4.1. Mapa relativne zastupljenosti taksona (toplotna karta).....	29
3.4.3.4.2. Venov i cvjetni dijagram.....	29
3.4.4. Indeksi alfa- i beta-diverziteta	29
3.4.4.1. Alfa-diverzitet	29
3.4.4.2. Beta-diverzitet	29
3.4.4.2.1. Metoda neponderisane grupe parova s aritmetičkom sredinom (UPGMA)	29
3.4.4.2.2. Analiza klastera ispitanika	30
3.4.5. Analiza razlika mikrobioma između grupa ispitanika.....	30
3.5. Kultivacija i identifikacija izolata <i>Staphylococcus aureus</i>	30
3.5.1. Sekvenciranje <i>Staphylococcus aureus</i> izolota.....	31
3.5.2. Ispitivanje produkcija biofilma izolata <i>Staphylococcus aureus</i>	31
3.6. Detekcija filagrinskog genotipa.....	32
3.6.1. Analiza 3702delG mutacije	33
3.6.2. Analiza 2282del4 mutacije	33
3.6.3. Analiza R501X mutacije	34
3.7. Određivanje vrijednosti IL-4	34
3.8. Statistička analiza	35
4. REZULTATI	36
4.1. Ispitanici	36
4.1.1. Kliničko-demografske odlike pacijenata	36
4.2. Rezultati anketnog upitnika o prenatalnim i postnatalnim faktorima rizika	36
4.3. Težina kliničke slike.....	39
4.4. Crijevni mikrobiom	40
4.4.1. Metagenomski podaci kontrole kvaliteta.....	40
4.4.2. Grupisanje varijanti sekvenci amplikona u ispitivanim grupama	41
4.4.3. Grupisanje ASV prema određenim karakteristikama pacijenata i faktorima rizika	42
4.4.3.1. Rarefakcija uzoraka	46

4.4.4.	Alfa i beta diverzitet	46
4.4.4.1.	Alfa diverzitet.....	46
4.4.4.2.	Beta diverzitet.....	50
4.4.5.	Razlike između zajednica	51
4.4.5.1.	Najznačajniji predstavnici unutar taksona koji su doprinijeli raznolikosti	53
4.4.5.2.	Prikaz dominantnih rodova i vrsta kod ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe	60
4.4.5.3.	Relativna zastupljenost bakterija u crijevnom mikrobiomu prema taksonomskim grupama.....	63
4.4.5.3.1.	Razdio	63
4.4.5.3.2.	Klase	64
4.4.5.3.3.	Redovi	65
4.4.5.3.4.	Porodice	67
4.4.5.3.5.	Rodovi.....	68
4.4.5.3.6.	Vrste.....	71
4.4.5.4.	Povezanost i interakcije rodova unutar mikrobioma preko dijagrama mreže	75
4.5.	Učestalost izolacije <i>Staphylococcus aureus</i> u brisevima ispitanika	85
4.5.1.	Rezultati sekvenciranja čitavog genoma <i>Staphylococcus aureus</i> izolata..	86
4.5.1.1.	Dužine izolovanih genoma	86
4.5.1.2.	MLST genotipizacija	86
4.5.1.3.	Detekcija gena faktora virulencije.....	88
4.5.1.4.	Komparativna analiza sekvenciranih genoma <i>S. aureus</i>	90
4.5.1.5.	Poređenje	95
4.6.	Detekcija filagrinskih mutacija	97
4.7.	Rezultati hematoloških i imunoloških analiza iz uzorka krvi	97
4.7.1.	Rezultati hematoloških analiza iz uzorka krvi.....	97
4.7.2.	Vrijednosti IL-4 u serumu ispitanika.....	98
4.7.3.	Vrijednosti ukupnog i specifičnih IgE na nutritivne i inhalatorne alergene	99
4.7.3.1.	Vrijednosti ukupnog IgE	99
5.	DISKUSIJA.....	103

6. ZAKLJUČCI	119
7. REFERENCE	120
8. BIOGRAFIJA.....	133
9. PRILOG A.	134
10. PRILOG B.....	154
11. PRILOG C.....	157
12. POPIS SKRAĆENICA	205

1. UVOD

Humani mikrobiom se odnosi na kolektivne genetske informacije mikroorganizama koji naseljavaju ljudsko tijelo. Smatra se pandanom ljudskog genoma, koji je skup svih genetskih informacija u osobi. S otkrićem da mikroorganizmi koje nosimo imaju ogroman uticaj na naše zdravlje, mikrobiom je nazvan „drugim genomom“ i naširoko se proučava. Mikrobiom učestvuje u brojnim ljudskim biološkim procesima kao što su metabolizam, razvoj epitela i imunitet. Dugotrajne bolesti kao što su gojaznost, upalne bolesti crijeva, dijabetes melitus, alergijski rinitis i atopijski dermatitis (AD) navodno su povezane s ljudskim mikrobiomom na neuzročan način. [1]

AD je hronično, upalno stanje kože sa svrabom i suvom kožom kao dominantnim znacima polesti. AD počinje u ranom djetinjstvu i obično je prva manifestacija atopijskog marša, napredujući do astme, alergijskog rinitisa i alergijskog konjunktivitisa. AD ima složenu patofiziologiju. Prevalencija AD je u stalnom porastu. Premda se AD javlja u porodicama, nemoguće je njegovu povećanu prevalenciju objasniti samo genetikom. Faktori koji predisponiraju AD mogu biti manja veličina porodice, urbana sredina i zapadnjačka prehrana, koji utiču i na mikrobiotu kože i crijeva. [2]

Mikrobiom ima dobro dokumentovanu ulogu u AD. Ključna interakcija između flore i ljudi u slučaju AD najbolje je predstavljena kroz tzv. „higijensku hipotezu“. Prema toj teoriji, u savremenim životnim uslovima, izloženost mikrobima u ranoj fazi života je smanjena, što rezultira neadekvatnim imunitetom. Rana mikrobiota djeteta ima zaštitni uticaj na imuni sistem od alergijske preosjetljivosti. Nasuprot tome, poznato je da loš razvoj ili neravnoteža mikrobioma utiče na kožni imunološki odgovor na način da su djeca predisponirana na niz imunoloških stanja, kao što je AD, s čestim sekundarnim infekcijama kože. Interakcija između mikrobioma i imunog sistema kod pacijenata s AD proširuje naše znanje o patogenezi AD i mijenja tradicionalni koncept terapije antibioticima. [3]

1.1. EPIDEMIOLOGIJA AD

Atopijski dermatitis (AD) je hronična recidivirajuća upalna bolest kože koja se javlja kod osoba s atopijskom konstitucijom. Atopija predstavlja ličnu ili porodičnu predispoziciju ka produkciji IgE antitijela kao odgovor na stimulaciju malim dozama alergena, dovodeći do razvoja tipičnih simptoma alergijske astme (AA), alergijskog rinitisa (AR) ili atopijskog dermatitisa. AD se javlja kod oko 20% djece i kod 1 do 3% odraslih. Bolest se najčešće javlja u prvoj godini života, a remisija se, u najvećem broju slučajeva, postiže nakon pete godine života. Premda se remisija uspostavlja do punoljetstva kod gotovo 70% djece, uočeno je da će se kasnije, tokom života, kod takve djece razviti alergijska astma ili alergijski rinitis, i to kod 50%, odnosno 75% djece s AD [4]. U oko 1 do 3% slučajeva AD je učestaliji u porodicama sa većim materijalnim primanjima i višim obrazovnim statusom, zatim u porodicama sa manjim brojem djece i sa boljim higijenskim uslovima, što se poklapa sa higijenskom hipotezom o značaju ranog i učestalog kontakta sa mikroorganizmima iz spoljašnje sredine i infekcijama koje skreću imunski odgovor u pravcu sprečavanja imunoloških bolesti [5]. U pogledu geografske distribucije AD se češće javlja u uslovima umjerenog klimatskog pojasa, nego u tropskim klimatskim područjima, što takođe, indirektno potkrepljuje higijensku hipotezu. Zbog širokog spektra kliničkih manifestacija i hroničnog toka praćenog remisijama i egzacerbacijama AD u velikoj mjeri znatno utiče na kvalitet života kako oboljelog djeteta, tako i cijele porodice. Premda bolest nije smrtonosna, njen rani početak i hroničan tok, visoka incidenca u pedijatrijskoj populaciji, znatni finansijski troškovi liječenja, uticaj na kvalitet života i psihosocijalni razvoj djeteta, svrstava AD na listu vodećih javnozdravstvenih problema, čineći ga kožnom bolešću od najvećeg značaja [6].

Ulogu okidača koji dovode do nastanka prve epizode bolesti, imaju faktori sredine, koji kasnije mogu izazvati recidive i pogoršanja ove hronične upalne reakcije. U posljednjih nekoliko decenija uočen je porast učestalosti AD kod djece u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju s intenziviranom industrijalizacijom. Faktori spoljašnje sredine koji se navode kao najznačajniji krivci za povećanje incidence AD su urbanizacija, atmosfersko zagađenje okoline, pušenje u prisustvu djece, kao i smanjena izloženost djece mikroorganizmima spoljašnje sredine, oskudan kontakt sa životinjama i slično [7]. Vrlo često se kod djece s AD javljaju preosjetljivost na inhalatorne i alimentarne alergene, zbog čega se sprovode studije u kojima se ispituje efikasnost agresivnih terapija AD u dojenačkom dobu u profilaksi razvoja navedenih preosjetljivosti [8].

Najčešći inhalatorni alergeni koji se javljaju kod djece sa dijagnozom AD su grinje, ambrozija, polen divljih trava, epitel mačke i psa, breza i drugi alimentarni alergeni koji zahtijevaju izmjenu prehrambenih navika i mogu imati uticaj na svakodnevni život su jaje, mrkva, bijelo brašno, mlijeko, proteini kravljeg mlijeka, kikiriki, riba [9,10].

1.2. ETIOPATOGENEZA AD

Patogeneza AD je izuzetno kompleksna i multifaktorijska, i smatra se da AD nastaje kao posljedica genetske predispozicije, narušene imunoregulacije, disbioze kožnog i crijevnog mikrobioma, te zbog neposrednog uticaja faktora spoljašnje sredine [11]. Genetska predispozicija se odnosi na atopijsku konstituciju oboljelog, te poremećaje gena koji dovode do simptomatologije na određenim dijelovima tijela, odnosno kože. Atopijska konstitucija se odnosi na udruženost sa drugim atopijskim bolestima, poznatim pod nazivom atopijski marš, kao i na povećan nivo imunoglobulina E i proinflamatornih citokina (interleukini 4, 5 i 13) u serumu i na nivou kožne barijere. Intaktna koža je osnovni preduslov za pravilno funkcionisanje kože i sprečavanje prodora spoljašnjih agenasa u naše tijelo [12].

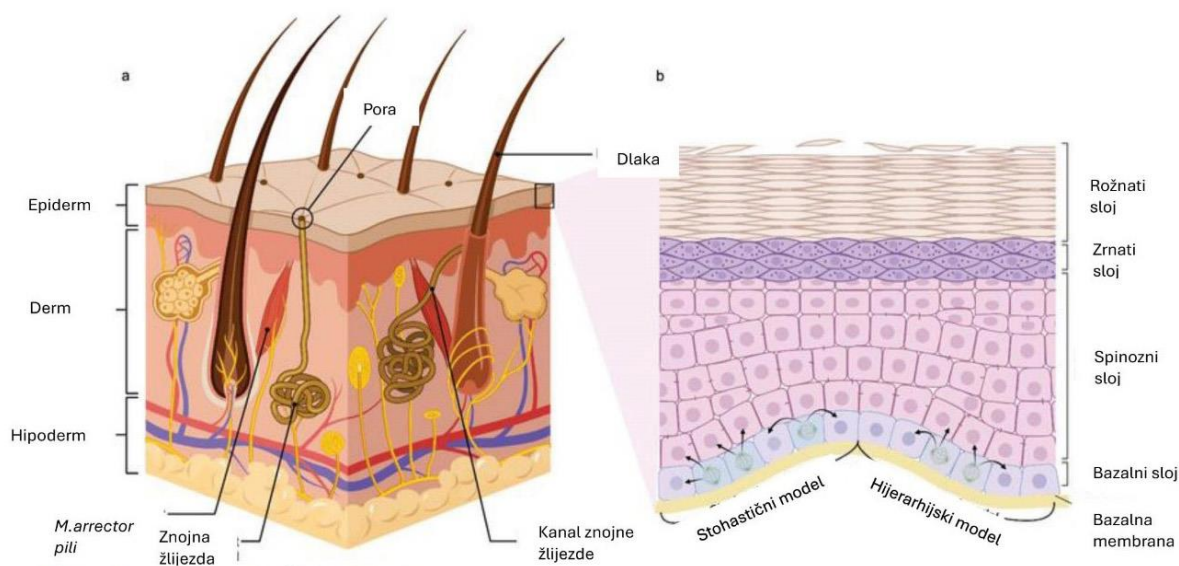
1.2.1. Građa kože

Koža je najveći organ čovjekovog tijela i ima važnu ulogu u zaštiti od spoljašnjih faktora, poput mikroorganizama, ultravioletnih zraka i mehaničkih oštećenja, a neophodna je u procesu termoregulacije i stvaranja vitamina D [13]. Koža je građena od tri sloja, površinskog epidermalnog sloja (*epidermis*) sa zaštitnom ulogom, srednjeg dermalnog sloja (*dermis*) koji učestvuje u ishrani kože, a treći sloj je potkožno masno tkivo (*hypodermis*), u kojem se pohranjuju masne ćelije značajne za izolaciju tijela. U sastav kože ulaze i kožni adneksi, tj. dlaka, nokat, znojne i lojne žlijezde. Epiderm je spoljašnji sloj kože čija je osnovna ćelija čiji glavni zadatak je stvaranje keratina procesom keratinizacije. Keratin spada u intramedijarne filamente, čija porodica čini preko 30 proteina. U epidermu se nalaze i melanociti, Merkelove i Langerhansove ćelije koje imaju svoje specifične uloge. Epiderm je, u zavisnosti od funkcije i morfološke građe keratinocita, građen od nekoliko slojeva: bazalnog (*stratum basale*), spinoznog (*stratum spinosum*), granuloznog (*stratum granulosum*) i rožastog sloja (*stratum corneum*). Rožasti sloj predstavlja najvažniji dio epidermisa. Zahvaljujući kompleksnoj građi, prisustvu lipofobnih/hidrofiličnih komponenti korneocita i hidrofobnih/lipofilnih intercelularnih lipida barijerna funkcija kože nije apsolutna, što znači da mnoge materije prolaze kroz nju u različitim koncentracijama.

Najznačajniji put prolaska materija je transepidermalni. Hidrosolubilne materije prolaze kroz keratinske filamente povezane sa filagrinom u sastavu korneocita, dok liposolubilne supstance prolaze kroz intercelularni lipidni sloj. Oštećenje rožastog sloja dovodi do povećane propustljivosti, gubitka vode, te olakšanog prolaska alergena, što je jedan od nekoliko faktora rizika za razvoj atopijskog dermatitisa. U lipide epiderma spadaju sfingolipidi, steroli, derivati sterola, masne kiseline i fosfolipidi. Najvažniju ulogu u održavanju lipidne barijere imaju sfingolipidi, prevashodno ceramidi koji čine 40% masti rožastog sloja, sa ceramidom 2 koji je najzastupljeniji. Holesterol je glavni predstavnik sterola i njegovih derivata, čineći 26% ukupnih lipida rožastog sloja. Treću komponentu lipidnog sloja čine slobodne masne kiseline, od kojih posebnu ulogu u formiranju i održavanju integriteta epiderma i lipidne barijere ima linoleinska kiselina (14-16).

Keratinociti su kao „cigle” i predstavljaju ćelijsku komponentu rožnatog sloja, a obavijeni su umrežanim slojem proteina kao što su filagrin, lorikvin i involucrin koji učvršćuju keratinocyte sa ekstracelularnim matriksom bogatim lipidima (ceramidi, slobodne masne kiseline, holesterol, triacilglicerol) koji predstavljaju vezivnu komponentu odnosno „malter” u ovom sloju kože [12]. Poremećaj arhitektonike epiderma je povezan sa regulacijom ekspresije strukturnog proteina filagrina i enzima koji učestvuju u sintezi masnih kiselina koje imaju zaštitnu ulogu. Filagrin (filamentozni agregirajući protein) je strukturni kalcijum-vezujući protein rožnatog sloja epiderma koji spaja keratinske niti, stvarajući u rožnom sloju mikrofibrile, odgovorne za cjelovitost kože. Nepravilna ekspresija gena koji kodiraju filagrin dovodi do kidanja keratinskih niti, transepidermalnog gubitka vode i promjene pH kože, što se sve zajedno manifestuje kao narušenost kožnog integriteta, suvoća i perutanje [17]. Pored mutacije filagrina, kao najvažnijeg strukturnog proteina u rožnom sloju, transepidermalnom gubitku vode i ljuštenju kože značajno doprinose i poremećen odnos i/ili smanjena proizvodnja masnih kiselina (gamalinoleinska, digamalinoleinska kiselina, ceramidi, holesterol, slobodne masne kiseline) koje imaju zaštitnu ulogu na površini kožnog omotača [18]. Bazalna membrana je vijugava granica koja anatomski i funkcionalno dijeli epiderm od derma, te onemogućava njihovo razdvajanje prilikom rastezanja kože. Sastoji se od tri sloja, i to *lamina densa*, *lamina lucida* i *sublamina densa*, građenih od kolagena. Glavna uloga bazalne membrane je sprečavanje gubitka vode i zaštita od prodora mikroorganizama [19]. Derm je unutrašnji sloj kože, građen od vezivnog tkiva sastavljenog od dva strukturna proteina, kolagena i elastina, koji su umreženi sa hijaluronskom kiselinom koja zadržava vodu i daje koži tonus. Osnovu derma čine

glikozaminoglikani, spojevi velike molekulske mase kao što je hijaluronska kiselina. Derm čine dva sloja, papilarni (*stratum papillare*) i retikularni (*stratum reticulare*). Deblji retikularni sloj je građen od gustih snopova kolagenskih vlakana upletenih u mrežu elastičnih vlakana, prožetu krvnim i limfnim sudovima, zatim receptora za hladno (Krauseovi klipovi), žlijezda lojnica i mišića podizača dlake (*m. arrector pili*). Tanji papilarni sloj je građen od rastresitog vezivnog tkiva, a u njemu se nalaze fibroblasti, limfociti i makrofagi. Fibroblasti su zaduženi za biosintezu kolagena, elastina, glikozaminoglikana, proteoglikana, fibronektina, laminina i ostalih proteina ekstracelularnog matriksa, koji koži daju potporu i elastičnost. Ovdje se nalaze i mreža kapilara, nervni završeci i mehanoreceptori (Meissnerova tjelešca) [20]. Subkutis (*hypodermis*), potkožno masno tkivo koje se nalazi između derma i mišićne fascije. Osnovna ćelija hipoderma je lipocit. Prožet je vezivno-tkivnim pregradama kroz koje prolaze krvni i limfni sudovi i nervi (Slika 1).



Slika 1. a) Građa kože b) *Stratum corneum*

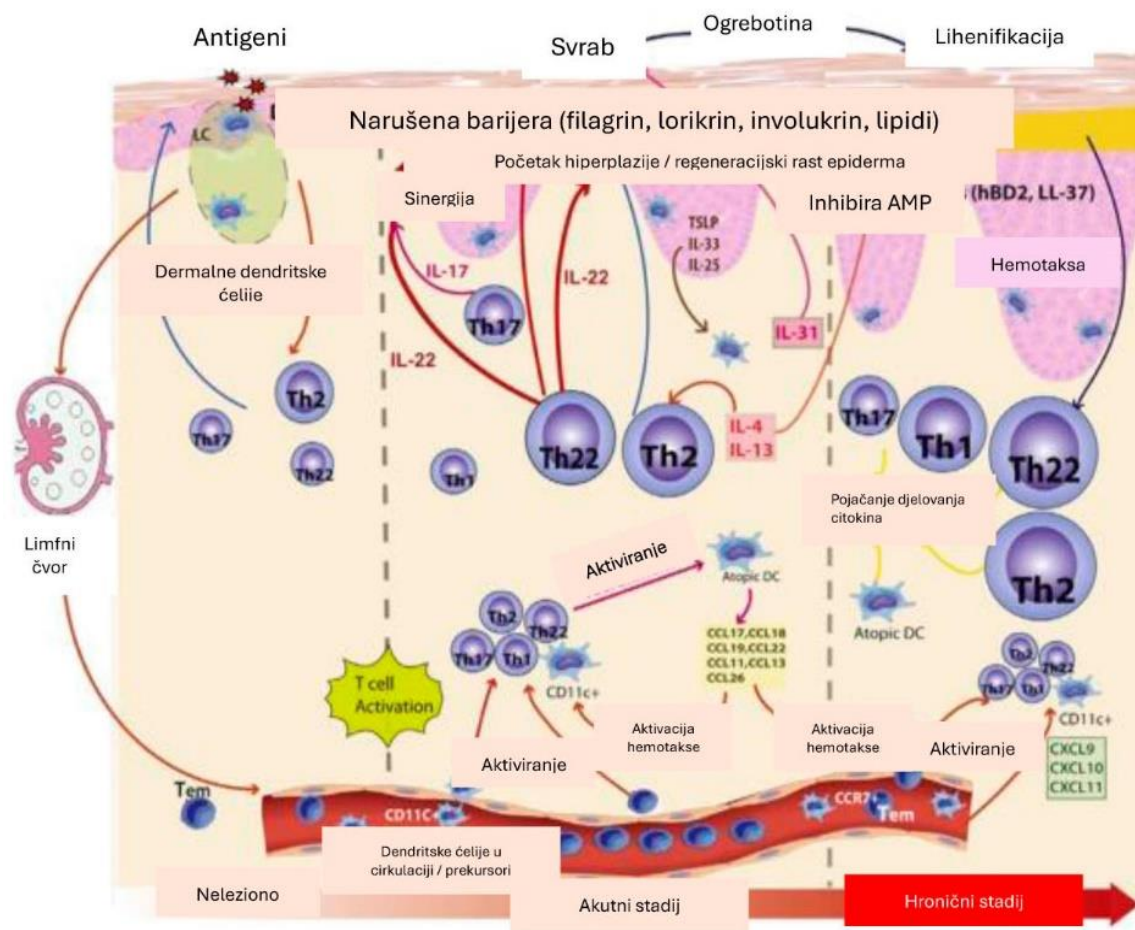
Izvor: Tang i dr Ttranslacijska medicina (2024) 22:7 79 <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05600-s>

1.2.2. Imunopatogeneza

Genetski uslovljene promjene sastavnih dijelova epiderma ili sastava lipida doprinose disfunkciji kožne barijere, dovodeći do pokretanja upalnog procesa. Samim tim dolazi do lakšeg prodora iritanasa, alergena i mikroba koji podstiču imunski i inflamatorni odgovor kože. Narušena epidermalna barijera olakšava prodor alergena iz spoljne sredine kroz kožu, olakšavajući interakciju alergena sa dendritskim ćelijama u koži koje kao antigen-prezentujuće ćelije predstavljaju antigen T-limfocitima u regionalnim limfnim čvorovima

[21]. Kao rezultat, dolazi do sistemske senzibilizacije, povišenog nivoa imunoglobulina E i prelaska u atopijsko stanje. U akutnim lezijama dominira Th₂ odgovor koji podrazumijeva oslobađanje citokina IL-4, IL-5, IL-13; aktivaciju eozinofila i mastocita uz produkciju antigen-specifičnih IgE preko signalnog transduktora i aktivatora transkripcionog (STAT) puta [22]. Porodica intracelularnih, nerekceptorskih tirozin kinaza – Janus kinaza (JAK) prenosi signale posredovane citokinom putem JAK-STAT puta koji predstavlja jedan od esencijalnih signalnih puteva kod AD. Ovi citokini dodatno inhibiraju ekspresiju filagrina i stimulišu sekreciju citokina u keratinocitima (IL-1, TSLP, IL-25, IL-33) koji dodatno aktiviraju Th₂ odgovor (Slika 2). Navedene promjene predstavljaju osnovu „hipoteze od spolja prema unutra“, objašnjavajući povezanost između AD i povećanog rizika od razvoja alergije na hranu, astme, alergijskog rinitisa (oboljenja u sastavu atopijskog marša) [17].

U hroničnim lezijama dominiraju Th₁, Th₁₇ i Th₂₂ limfociti. Infiltracija T-ćelijama kod AD je visokopoliklonalna, ali specifičnost antigena nije dovoljno jasna. Mnogi pacijenti sa teškim AD imaju povećanu Ig posredovanu reaktivnost na aeroalergene, proteine hrane, mikrobne antigene ili keratinocitne autoantigene [23]. Kod dojenčadi s umjerenim do teškim AD, alergeni iz hrane mogu da pokrenu AD, ali se većina alergija na hranu povlači tokom djetinjstva i zasad postoji malo dokaza koji podržavaju dijetetske intervencije za prevenciju AD.



Slika 2. Interakcija kože kod atopijskog dermatitisa i imunskog odgovora

Izvor: Leung D, Guttman-Yassky E. Dešifriranje složenosti atopijskog dermatitisa: mijenjanje paradigmi u pristupima liječenju. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:769–779

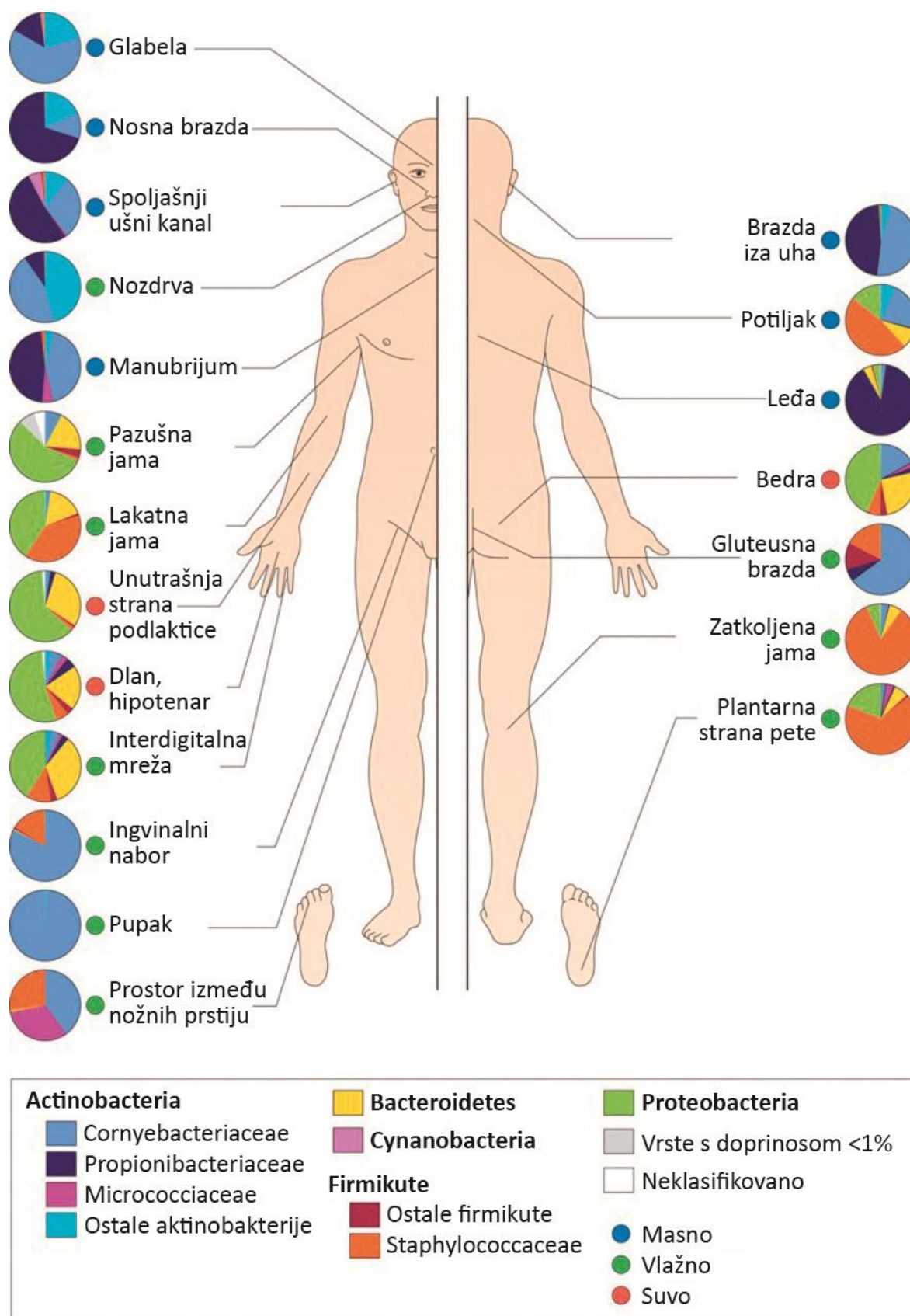
1.2.3. Uloga mikroorganizama u nastanku atopijskog dermatitisa

1.2.3.1. Mikrobiom kože

Ljudska koža sadrži veliki broj različitih mikroorganizama koji zajedno sa svojim genetskim materijalom i interakcijama sa domaćinima, formiraju kožni mikrobiom. Razlike u temperaturi kože, vlažnosti, gustoći lojnih žlijezda, i pH vrijednosti stvaraju različite niše u organizmu u kojima se bakterije, gljivice i virusi mogu razmnožavati.

Kožu naseljava veliki broj mikroorganizama koji žive na površini tkiva i adneksima, kao što su znojne žlijezde i folikul dlake. Na površini kože nalazi se milion bakterija po kvadratnom centimetru [24]. Topografski diverzitet bakterijske kolonizacije je uslovljen mikrookruženjem (temperatura, starost, količina sebuma, znoja, itd.) kao što je prikazano na

Slici 3 [25]. U lojnim žlijezdama su smještene lipofilne vrste bakterija iz roda *Cutibacterium* (ranije *Propionibacterium*), dok vrste iz rodova *Corynebacterium* i *Staphylococcus* vole vlagu i prisutne su u velikim količinama u vlažnim područjima (pazuhi, prepone). Gljivica iz roda *Malassezia* se nalazi na trupu i rukama [26]. Smatra se da je mikrobiota ljudske kože, vjerovatno najraznovrsnija u tijelu, ključna u odbrani domaćina. Komensalna mikrobiota štiti ljude od patogena i pomaže u održavanju delikatne ravnoteže regulisanog imunskog odgovora između efikasne zaštite i štetnog zapaljenja. Komensalna flora kao što je *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) proizvodi antimikrobne supstance koje djeluju baktericidno na patogene, dok *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) koristi lipide kože za stvaranje kratkolančanih masnih kiselina koje također imaju baktericidno dejstvo [27]. Rodovi *Cutibacterium* i *Corynebacterium* ometaju kolonizaciju bakterije *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) formiranjem porfirina [28]. U sastav zdrave kože ulaze i paraziti iz roda *Demodex spp.* koji kolonizuju pilosebacealni folikul. Virusi su manje istraženi elementi kožnog mikrobioma. Obično se na površini kože nalaze kožni β i γ humani papiloma virusi.



Slika 3. Sastav kožne mikrobiote na različitim dijelovima tijela preuzeto

Izvor: Grice, E., Segre, J. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol 9, 244–253 2011.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>

Diverzitet mikrobioma zdrave kože značajno je veći kod mlađe populacije, nego kod odraslih. Identifikovane su značajne razlike u sastavu mikrobiote kože između djece i odraslih osoba s AD. Prevalencija AD kod djece je 20 do 30%, dok je kod odraslih svega 3%. Najvjerovatnije da promjene mikrobiote kože mogu potencijalno doprinijeti smanjenju prevalencije AD sa starenjem, uslijed suprimovanog rasta *S. aureus*. Komensalna mikrobiota kože odraslih *Cutibacterium* i *Corynebacterium* sadrže gene uključene u metabolizam porfirina koji teoretski mogu smanjiti infekciju *S. aureus*-om [1,17,29,30]. Osim toga, flora kože odrasle osobe luči metabolite s antimikrobnim svojstvima, koji zauzvrat blokiraju rast *S. aureus* [31,32]. Dok je kod male djece zabilježeno da dominiraju rodovi *Streptococcus*, *Rothia*, *Gemella*, *Granulicatella* i *Haemophilus*, kod odraslih su češći rodovi *Cutibacterium*, *Lactobacillus*, *Anaerococcus*, *Finegoldia* i *Corynebacterium* [33]. U studiji Flerury O.M. i saradnika, utvrđeno je da brojnost *C. acnes* negativno koreliše sa *S. aureus*-om, gdje je rast *S. aureus* i *S. epidermidis* bio blokiran produktima fermentacije iz *C. acnes* [34].

Diverzitet mikrobioma kože je manji tokom aktivne faze AD, bez obzira na starost pacijenta [35]. Konkretno, inflamatorne promjene na koži zahvaćenoj AD povezane su sa smanjenom kolonizacijom bakterijama iz rodova *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* i *Prevotella* i povećanom kolonizacijom stafilokokama, posebno *S. aureus* [36] (Tabela 1).

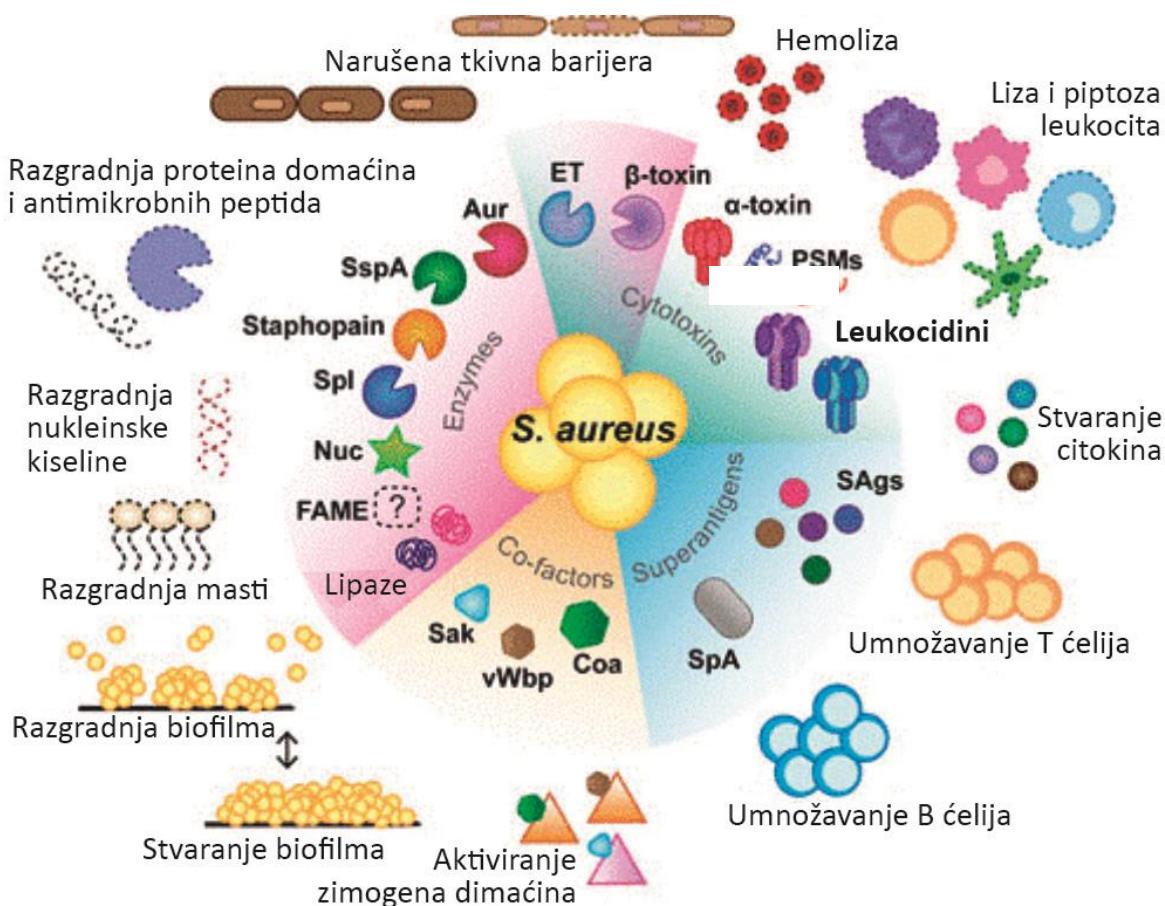
Tabela 1. Promjene u diverzitetu mikrobioma kože koja nije zahvaćena AD u odnosu na kožu sa lezijama

AD koža (nezahvaćena područja)	AD koža sa lezijama
<i>Actinobacteria</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Cutibacterium</i> <i>Rothia</i> <i>Actinomyces</i>	Smanjena relativna brojnost
<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i>	Smanjena relativna brojnost
<i>Proteobacteria</i> <i>Acinetobacter</i>	Smanjena relativna brojnost
<i>Firmicutes</i> <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Granulicatella</i>	Smanjena relativna brojnost <i>Streptococcus/Granulicatella</i> Povećana apsolutna i relativna brojnost <i>Staphylococcus</i>

1.2.3.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus je Gram-pozitivna koka raspoređena u grozdove koja spada među najčešće humane patogene. Predstavlja fakultativno anaerobnu bakteriju koja je nepokretna i asporogena. Raspolaže izuzetno velikim brojem faktora virulencije koje joj omogućavaju efikasnu adherenciju, kolonizaciju i invaziju humanog organizma.

Faktori virulencije su podijeljeni u strukturne i sekretorne, zavisno od toga da li su dio bakterijske ćelije ili ih bakterija sintetizira i izbacuje u spoljašnju sredinu. Svega nekoliko bakterija koje su značajne u medicini raspolaže tako velikim brojem faktora virulencije i ima sposobnost izazivanja infekcija na različitim dijelovima čovjekovog tijela. Prema načinu djelovanja, faktori virulencije se dijele na faktore kolonizacije, faktore invazivnosti i toksine (Slika 4).



Slika 4. Faktori virulencije bakterije *Staphylococcus aureus*

Izvor: Tam K.Torres VJ. 2019. *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. Microbiol Spectr 7:10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018>

Prvi korak neophodan za nastanak infekcije je pripajanje bakterija za odgovarajuće ćelije na koži i sluznicama. *S. aureus* raspolaže izuzetno velikim brojem adhezina koji su podijeljeni u nekoliko grupa:

- površinske mikrobne komponente koje prepoznaju adhezivne molekule u međućelijskom matriksu (MSCRAMM) koje se vezuju za fibrinogen, kolagen, deskvamirane epitelne ćelije, keratin 10 i lorikrin. Ovdje spadaju faktori zgrušavanja A i B, serin-aspartat proteini C, D i E, fibronektin-vezujući proteini A i B i kolagenski adhezin.
- NEAT familiji proteina pripadaju površinski proteini A, B i H koji su zavisni od željeza (IsdA, B i H), koji se takođe vezuju za fibronektin, lorikrin, keratin, hem i hemoglobin.
- različiti negrupisani proteini, kao što su protein A, protein G, protein udružen sa biofilmom (Bap), i mnogi drugi.

Ovi adhezini se vezuju za ciljne proteine u ćelijama kože i sluznice preko specifičnog proteina nazvanog pristanište – zaključavanje brave - reza, koji podrazumijeva da se oni svojim najizbačenijim segmentom vezuju za ćeliju, zatim se konformaciono izmijene i stvaraju snažniju vezu označenu kao zaključavanje brave, da bi treći korak potpuno učvrstio ireverzibilnu vezu spuštanje reze. Ovo opisuje jačinu veze kojom bakterije prijanjaju na naše ćelije, što omogućuje stafilokoku postojanost na koži i sluznicama oboljelih i kliconoša. Kliconoštvo se uglavnom ostvaruje na području sluznica grla i nosa, te na aksilarnoj i perianalnoj koži.

Bakterija se, nakon kolonizacije, počinje razmnožavati i stvarati mnogobrojne enzime koji razlažu međućelijski matriks i omogućuju prodor u dublje dijelove kože i tkiva. Oslobođeni toksini dodatno oštećuju naša tkiva i ćelije, oslobađajući hranjive materije iz citoplazme, što dodatno podstiče rast i razmnožavanje bakterija i pojačava upalni odgovor.

Enzimi sa kojima stafilokok raspolaže su vezana i slobodna koagulaza, stafilokinaza, termonukleaza, aureolizin, serin-protease, cistein-protease, stafopain A i B, hijaluronidaza, lipaza, fosfolipaza i hemolizin. Stafilokokni toksini su enterotoksini, toksin stafilokoknog toksičnog šok sindroma, eksfolijativni toksin, Panton-Valentineov leukocidin, fenol-solubilni modulini i citotoksini (α - ϵ).

Pored navedenih faktora virulencije koji učestvuju u uspostavljanju kolonizacije i kasnijem oštećenju keratinocita, najnoviji podaci ukazuju na to da je produkcija biofilma značajan faktor virulencije neophodan za dugotrajan opstanak ove bakterije na površini kože [37, 38]. Biofilm predstavlja sesilnu zajednicu mikroorganizama koji su međusobno ireverzibilno vezani, kao i za supstrat kojeg kolonizuju, zahvaljujući produkciji ekstracelularnog polisaharidnog matriksa. Polisaharidni matriks proizvode bakterije, i to tek nakon što dobiju signal da pređu iz planktonskog vida života u zajednički, sesilni način tokom kojeg stvaraju biofilm. Bakterije se unutar biofilma fenotipski i genetski razlikuju u odnosu na planktonske sojeve od kojih su potekli [34, 39]. Zbog međusobne povezanosti i bliske upućenosti jednih na druge, biofilm je idealno mjesto za razmjenu genetskog materijala i uspostavljanje novih međuodnosa između bakterija iste ili drugih vrsta u sastavu biofilma. Zbog kompaktne strukture, usporenog razmnožavanja i metabolizma bakterija unutar biofilma i zaštitne uloge matriksa, otežani su prodor i antimikrobno dejstvo različitih supstanci prirodnog ili sintetskog porijekla. Kada su u pitanju antibiotici, za eradikaciju biofilma su neophodne doze antibiotika 10–1000 puta veće u odnosu na vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije za planktonske sojeve, od kojih sesilni sojevi unutar biofilma vode porijeklo. Zbog svega gore navedenog, veoma je teško eradikirati bakterije koje produkuju biofilm, pogotovo upotrebom antibiotika kao jedinog eradikacionog sredstva. Jednom uspostavljena infekcija sa bakterijom koja ima sposobnost produkcije biofilma, najčešće je dugotrajna i veoma teško izlječiva. Zbog toga se produkcija biofilma kao dominantnog faktora virulencije dovodi u vezu s oko 65% infekcija, koje su najčešće hroničnog karaktera ili su povezane sa stranim tijelima ili vještačkim implantima na kojima se biofilm odlično uspostavlja i dugotrajno održava. Sposobnost produkcije biofilma *Staphylococcus aureus* izolata je dokazana i ispitana kod različitih grupa pacijenata [40,41]. Kad je u pitanju odnos između AD i kolonizacije kožnih promjena izolatima *Staphylococcus aureus*, utvrđeno je da sojevi sa sposobnošću produkcije biofilma značajno pogoršavaju kliničku sliku oboljelih [42].

Značajnu ulogu u nastanku AD imaju bakterije u sastavu kožnog mikrobioma, koji je u odnosu na crijevni mikrobiom znatno oskudniji. Utvrđeno je da pacijenti s AD često imaju infekciju ili kolonizaciju bakterijom *Staphylococcus aureus*, koja svojim prisutvom na kožnim promjenama pojačava upalnu reakciju na lokalnom nivou, najvjerovatnije dejstvom toksina i enzima koji pokreću produkciju proinflamatornih citokina na mjestu kolonizacije

[25]. *Staphylococcus aureus* ima izuzetno veliki broj različitih faktora virulencije koji omogućavaju efikasnu adherenciju, invaziju u tkiva i aktivaciju imunskog odgovora.

Dokazano je da je 30–100% pacijenata s AD kolonizovano ovom bakterijom, dok se *S. aureus* nalazi samo kod 20% zdravih ljudi [43]. Takođe, utvrđena je znatno veća gustina kolonizacije na koži s AD lezijama u odnosu na zdravu kožu kod istog pacijenta [44]. Osim *S. aureus*, kod AD pacijenata je karakteristično povećana kolonizacija i drugim vrstama stafilokoka (*S. epidermidis* i *S. haemolyticus*) [45-49] (Tabela 2).

Tabela 2. Faktori virulencije bakterije *s.aureus* koji pogoršavaju kliničku sliku AD

Faktori virulencije	Mehanizmi djelovanja
<i>Alfa-toksin</i>	Direktno formira pore u keratinocitima, narušavajući integritet epidermalne barijere
<i>Proteaza</i>	Olakšava rastvaranje rožastog sloja
<i>Stafilokokni superantigeni (SEA, SEB, SEC, TSST-1)</i>	Okidač za proliferaciju B ćelija i oslobađanje citokina iz keratinocita, aktiviranje T-limfocita (nespecifične APC)
<i>Protein A</i>	Okidač inflamatornog odgovora keratinocita preko receptora za faktor tumorske nekroze 1 (TNFR1)
<i>PSM alfa</i>	Stimuliše keratinocyte na proizvodnju IL-36
<i>PSM gama (delta toksin)</i>	Stimuliše dermalne mastocyte i indukuje upalu kože

SEA, SEB, SEC: stafilokokni enterotoksin A, B, C; TSST-1: toksin toksičnog šok-sindroma 1; PSM: fenol-solubilni modulin; APC: antigen-prezentujuća ćelija.

1.2.3.3. Mikrobiom crijeva

Crijevni mikrobiom je najmnogobrojniji dio humanog mikrobioma. Utvrđeno je da sastav mikrobioma na rođenju može uticati na kasniji razvoj određenih bolesti. Mikrobi od prvog dana života kolonizuju novorođenačka crijeva, evoluirajući u obilje vrsta sve dok dijete ne navrši 2 do 3 godine, kada intestinalna flora poprima odlike flore odrasle osobe [50]. Sastav mikrobioma na rođenju je direktna posljedica sastava majčinog mikrobioma, načina poroda i načina prehrane novorođenčeta (majčino ili adaptirano mlijeko) [51]. Novorođenče tokom prolaska kroz porođajni kanal biva izloženo vaginalnoj flori majke, koju čine komensalni mikroorganizmi, česti stanovnici donjeg dijela GI trakta [52]. Određene imunomodulatorne bakterijske vrste *Bifidobacterium* i *Bacteroides* su veoma

zastupljene kod novorođenčadi, slabeći inflamatornu reakciju. Sa druge strane, kod novorođenčadi rođene carskim rezom nalazi se aberantna mikrobna zajednica u kojoj dominiraju *Streptococcus*, *Staphylococcus* i *C. difficile* [53,54]. Ishrana dojenčadi, odnosno adaptirano ili majčino mlijeko, snažno utiču na sastav crijevne flore u ranom životu. Flora dojenčadi hranjene adaptiranim mlijekom bogata je bakterijama iz rodova *Escherichia* i *Clostridium* [55], dok kod dojenčadi hranjene majčinim mlijekom dominiraju bifidobakterije [56]. Uvođenje čvrste hrane dovodi do dinamičkog pomaka crijevne flore od bifidobakterija u korist dominantnih rodova *Bacteroides* i *Clostridium* [57-59]. Ovakav mikrobiom perzistira u odrasloj dobi u odsustvu smetnji kao što su ozbiljne bolesti, promjena u ishrani ili produžena upotreba antibiotika [60]. S obzirom na to da mikrobiom predstavlja živi sistem, mijenjanje njegovog sastava tokom života ima imunomodulatornu ulogu u aktivaciji upalnih procesa u organizmu. Crijevni mikrobiom može da djeluje na kožu i tok AD na tri različita načina: metabolički, imunomodulatorno i neuroendokrino [61]. Bakterije u sastavu mikrobioma preko svojih metabolita (buterna i propionska kratkolančana masna kiselina) suprimiraju upalnu reakciju u koži. Neuroendokrine molekule koje proizvodi mikrobiom u crijevima preko crijevno-kožne osovine mogu da pogoršaju ili olakšaju simptome AD, poput svraba, iritacije i rezidualnih pigmentacija. Probiotske bakterije u sastavu mikrobioma mogu djelovati imunomodulatorno, tako što indukuju T-limfocite i makrofage u sastavu limfnog tkiva u crijevima da luče proinflamatorne (IL-12, IL-18 i TNF- α) ili antiinflamatorne citokine (IL-10 i TGF- β). Odnos ovih citokina, tj. dominacija jednih u odnosu na druge, održava odnos T-efektorskih i T-regulatornih ćelija u pravcu smirivanja ili aktivacije upalnih procesa u tijelu, uključujući i kožu. Po pitanju sastava crijevnog mikrobioma, dokazano je da djeca s AD imaju izmijenjen sastav (dominiraju bakterije iz rodova *Bacteroides* i *Clostridium*) u odnosu na zdravu djecu iz slične populacije, gdje dominiraju bakterije iz rodova *Prevotella*, *Xylanibacter* i *Streptococcus* [62]. Zbog toga su farmaceutske kompanije počele da sintetišu i probiotike specifičnog sastava u cilju izmjene sastava crijevnog mikrobioma i smanjenja upalnog procesa sa manjim ili većim uspjehom, zavisno od sastava ispitivanog probiotika. Najnovija nekonvencionalna terapija AD je sprovedena transplantacijom fekalne mikrobiote kao pokušajem djelovanja na disbiozu crijevnog mikrobioma, a u cilju suprimiranja upalnog procesa na nivou kože preko kožno-crijevne osovine.

Kolonizacija crijeva bakterijama u ranom životu (prve 3 godine) ima veliki uticaj na imunološki sistem domaćina, što utiče na kasniji zdravstveni status domaćina. Pravilan

razvoj imunološkog sistema u velikoj mjeri zavisi od crijevnih bakterija. Prethodne studije na ljudima i životinjama pokazale su da mikroorganizmi crijevne flore i njihovi metaboliti (kratkolančane masne kiseline) aktivno učestvuju u proliferaciji i diferencijaciji B i T-ćelija, indukujući zaštitni humoralni odgovor [63].

1.3. KLINIČKA SLIKA

AD je bolest sa velikim brojem različitih kožnih promjena. Najvažniji simptom bolesti je svrab, a najvažniji znak je suvoća kože. Ostali znaci AD su eritem, edem, infiltracija, erozije, vlaženje, kruste, kao i lihenifikacija, ekzorijacije i prurigo papule, koje su posljedica svraba.

Klinička slika (lokalizacija, distribucija i morfologija kutanih promjena) varira u zavisnosti od uzrasta pacijenta i aktivnosti bolesti, a promjene se mogu manifestovati kao akutne, subakutne i hronične. Na osnovu studija postoji nekoliko podvrsta AD [64] (Slika 5):

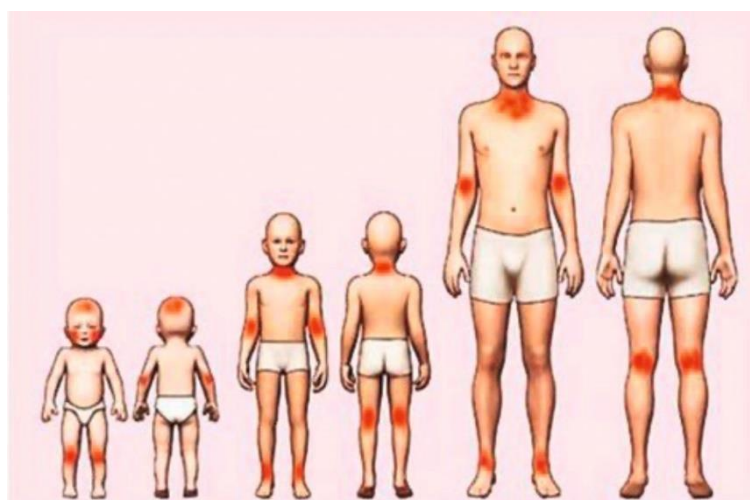
- Infantilni AD (javlja se u prve dvije godine života),
- Dječiji AD (od 2. do 12. godine života),
- AD kod adolescenata i odraslih (poslije 12. godine života) i
- Senilni tip AD koji počinje poslije 60. godine života.

Infantilni AD (dob: od 3 mjeseca do 2 godine) čini 60–80% svih slučajeva AD. Prve kožne promjene se javljaju nakon drugog mjeseca života, tipično na obrazima. Karakteristične promjene su edematozne papule i papulovezikule koje mogu konfluirati u plakove koji vlaže i prekriveni su krustama [65]. Predilekciona mjesta su, osim obraza, još i vlasište, vrat, ekstenzorne strane ekstremiteta i trup, uz poštedu pelenske regije. Oko 60% pacijenata s ovim oblikom bolesti ulazi u remisiju prije druge godine života, dok je kod 40% njih bolest dugotrajnija i predstavlja najrizičniju grupu za razvitak tzv. atopijskog marša.

Dječiji AD (dob: od 2 do 12 godina) je oblik AD sa karakterističnim hroničnim lezijama uz lihenifikaciju. Predilekciona mjesta su poplitealna, antekubitalna jama (fleksuralni ekcemi) kao i periorofacijalno područje. Na dorzalnoj strani šaka i metakarpalnoj regiji vrlo često se opažaju numularni plakovi sa vlaženjem i krustama, što odgovara numularnom obliku bolesti. Suvoća kože je izraženija [66].

AD kod adolescenata i odraslih (dob: od 12 do 60 godina) se klinički manifestuje eflorescencama na tipičnim lokacijama kao što su glava, vrat i pregibi. Takođe se može manifestovati kao hronični dermatitis šaka. Kod osoba sa dugotrajnim oblikom bolesti može se razviti i klinička slika eritrodermije.

Senilni tip AD (dob: od stariji od 60 godina) je oblik bolesti sa karakterističnim opsežnim ekcematoidnim lezijama, sve do kliničke slike eritrodermije uz intenzivni pruritus. Dijagnoza se najčešće postavlja isključenjem drugih dermatoloških dijagnoza, kao što su diseminovani alergijski kontaktni dermatitis i primarni kožni oblik T-ćelijskog limfoma [67].



Slika 5. Promjene na koži karakteristične za određeni uzrast

Izvor: Adelita Vega D, Kharisma S Nanda, Tapi SN, Yuli Wahyu R doi: 10.26714/magnamed.9.1.2022.68-79 Recurrent Dermatitis Atopic in Young Adult: Case Report and Literature Review 9 (1) February 2022

Za ocjenu težine kliničke slike u istraživačke svrhe najčešće se koristi SCORAD (*Severity Scoring Atopic Dermatitis*) indeks koji je razvila Evropska radna grupa za atopijski dermatitis (*Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, Dermatology* 1993) [68]. SCORAD indeks ocjenjuje znakove (proširenost i intenzitet eritema, edema/papula, krusta, ekzorijacija i lihenifikacije) i subjektivne simptome (svrab, nesanica), i svrstava bolest u jednu od tri kategorije (blagi, umjereni ili teški AD).

1.3.1. Klinički fenotipovi

AD se može podijeliti u dva oblika bolesti, ekstrinzični (posredovan IgE-om alergijski oblik, eAD) i intrinzični (nealergijski, i-AD). Daleko češći je e-AD u 80% oboljelih. Oba oblika bolesti imaju sličan klinički fenotip, pri čemu e-AD oboljeli često imaju još neko oboljenje iz atopijskog marša [69,70]. Zbog toga se kod ovih pacijenata često detektuju visoke vrijednosti ukupnog IgE i/ili prisustvo povišenih IgE na pojedine inhalatorne ili nutritivne alergene, dok su vrijednosti ukupnog IgE u serumu pacijenata sa i-AD u granicama normale, i nemaju antitijela na druge inhalatorne ili nutritivne alergene. Jedan od glavnih faktora rizika za razvoj e-AD je nul mutacija gena za filagrin (LOF FLG, *Loss of Function*) [71-73].

Ekstrinzički AD počinje u ranom djetinjstvu i udružen je sa drugim oboljenjima u sklopu atopijskog marša, uz razvoj teže kliničke slike tokom cijelog života, te postoji veći rizik za razvoj komplikacija u kasnoj životnoj dobi. Za razliku od e-AD, i-AD oblik najčešće počinje u odrasloj dobi. Jasna granica između ova dva tipa se najčešće navodi u istraživačke svrhe, jer se oni u praksi često preklapaju ili prelaze iz jednog oblika u drugi. Tako i-AD tokom vremena može preći u e-AD, jer dugoročno oštećena kožna barijera omogućava prodor različitih alergena i dovodi do senzibilizacije na različite alergene iz okoline. Studije pokazuju da postoje varijante i-AD kod kojih je senzibilizacija posredovana primarno T limfocitima (kasna preosjetljivost, tip IV), a ne IgE antitijelima u okviru reakcija rane preosjetljivosti (tip I) [69,70], što objašnjava vrijednosti IgE u serumu u granicama normale kod takvih slučajeva. Najnoviji podaci govore u prilog tome da pojava bolesti nakon adolescencije nije vezana za mutacije gena za filagrin, nego je rezultat hipersenzibilizacije alergenima iz spoljašnje sredine i posredovana reakcijom kasne preosjetljivosti [74,75], uz vrijednosti IgE u granicama normale.

Kod pacijenata kod kojih se AD razvija u odrasloj dobi razlikujemo one koji su imali blaži oblik AD u djetinjstvu s periodom duge remisije i ponovnom pojavom teškog oblika bolesti u odrasloj dobi. Drugu grupu pacijenata čine oni kod kojih se AD prvi put javlja u odrasloj dobi i kod kojih je klinički oblik bolesti težak od samog početka. U oba slučaja se detektuju visoke vrijednosti ukupnog IgE u serumu [76].

1.4. TERAPIJA AD

Liječenje AD podrazumijeva kontrolu akutnih simptoma i znakova bolesti, obnavljanje kože i izbjegavanje faktora sredine koji aktiviraju i pogoršavaju bolest. Liječenje

AD obuhvata opšte mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju i sistemsko farmakološko liječenje indikovano kod umjerenog i teškog oblika bolesti. Pravilna upotreba emolijenasa za hidriranje je ključna u liječenju pacijenata s AD. Osnovni principi lokalne antiinflamatorne terapije su dovoljna jačina, odgovarajuće doziranje i pravilna primjena. U tu svrhu se koriste topikalne kortikosteroidne kreme i masti različite potentnosti, inhibitori kalcineurina, JAK-inhibitori za topikalnu primjenu [77].

Kod teških, generalizovanih i rezistentnih formi AD, koristi se oralna terapija azatioprinom, ciklosporinom, a poslije druge godine života i metotreksatom. Od šeste, odnosno 12. godine života u liječenju teških oblika AD mogu se koristiti i određeni biološki lijekovi (dupilumab) ili JAK-inhibitori (upadacitinib, abrocitinib). S obzirom na to da se radi o hroničnoj inflamatornoj bolesti, primjena opšte kortikosteroidne terapije nije opravdana zbog kratkotrajnih i prolaznih pozitivnih efekata i potencijalnih neželjenih efekata. U fazama pogoršanja opravdana je peroralno upotreba H₁-antihistaminika (antipruriginozno djelovanje), kao i cefalosporina ili makrolida (u slučaju bakterijske infekcije). Pored bakterijskih infekcija i gljivične imaju ulogu u pokretanju inflamacijske kaskade, i gljivične infekcije mogu da budu udružene sa razvojem i pogoršanjem kod AD. Virusne infekcije se lakše šire kod pacijenata s AD, gdje zavisno od vrste infekcije zahtijevaju lokalnu ili sistemsku terapiju. Fototerapija povoljno utiče na senzornu inervaciju kože, indukuje apoptozu u ćelijama inflamatornog infiltrata i smanjuje produkciju citokina koji doprinose fazama poboljšanja, dovodeći do regeneracije kožne barijere. U slopu liječenja AD jako su važne i opšte mjere kao što su održavanje pravilne higijene, adekvatna prehrana, odijevanje, uslovi života [78,79,80] (Slika 6).

TEŠKI AD*: SCORAD* > 50 ili trajni ekcem	Hospitalizacija, sustavna imunosupresija: kratkotrajna terapija oralnim kortikosteroidima, ciklosporin A, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil, PUVA
SREDNJE TEŠKI AD: SCORAD 25-50 ili recidivirajući ekcem	Proaktivna terapija lokalnim takrolimusom ili lokalnim kortikosteroidima (klasa II ili III), VWT*, fototerapija (UVB 311nm, srednja doza UVA1), psihosomatsko savjetovanje, klimatska terapija
BLAGI AD: SCORAD < 25 ili prolazni ekcem	Reaktivna terapija lokalnim kortikosteroidima ili ovisno o lokalnim kofaktorima: lokalni inhibitori kalcineurina, antiseptici, donje rublje impregnirano srebrom
POČETNO STANJE: Osnovna terapija	Edukativni programi, sredstva za njegu kože, uljne kupke, izbjegavanje klinički relevantnih alergena (ukoliko je dijagnosticirano alergenskim testom)

Slika 6. Terapijske opcije za liječenje AD-a; a) odrasli, b) djeca

Izvor: Wollenberg A et al. 2016 (modifikovano)

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Najvažniji cilj našeg istraživanja je bio da se utvrdi da li izmijenjen sastav crijevnog mikrobioma kao i kolonizacija kože s određenim *Staphylococcus aureus* genotipovima ima ulogu u perzistenciji upalne reakcije u koži kod pacijenata s atopijskim dermatitisom.

Podciljevi su bili sljedeći:

1. Odrediti sastav i razlike u crijevnom mikrobiomu kod ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe;
2. Analizirati da li među ispitanicima (eksperimentalna vs. kontrolna grupa) postoji razlika u kolonizaciji određenim genotipovima sojeva *Staphylococcus aureus*;
3. Odrediti prisustvo, odnosno odsustvo specifičnih faktora virulencije kod sojeva *Staphylococcus aureus* izolovanih od ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe;
4. Utvrditi eventualno prisustvo genskog polimorfizma za FILAGRIN kod ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe;
5. Uočiti, eventualno, prisutne razlike u laboratorijskim biohemijskim i imunološkim analizama (ukupni i specifični nutritivni i inhalatorni IgE, kompletna krvna slika, interleukin 4) kod ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe;
6. Utvrditi da li kod ispitanika eksperimentalne grupe postoji povezanost povišene vrijednosti interleukina 4 sa težinom kliničke slike (SCORAD indeks) i kolonizacijom određenim genotipovima *Staphylococcus aureus* sojeva.

2.1. RADNE HIPOTEZE

U našem istraživanju postavljene su sljedeće hipoteze:

H1. Oboljeli od atopijskog dermatitisa imaju različit sastav crijevnog mikrobioma u odnosu na zdrave osobe iste dobi sa kojima nisu u srodstvu.

H2. Prisustvo karakterističnih adhezina i toksina kod *Staphylococcus aureus* izolata su direktno povezani sa upalnom reakcijom u koži oboljelih od atopijskog dermatitisa.

H3. Izražena produkcija biofilma kod sojeva *Staphylococcus aureus* izolovanih sa promjena na koži pacijenata sa atopijskim dermatitisom se dovodi u korelaciju sa težom kliničkom slikom oboljelih.

H4. Sastav crijevnog mikrobioma i genotipovi *Staphylococcus aureus* izolovani sa kože kod djece oboljele od atopijskog dermatitisa su karakteristični i različiti u odnosu na zdrave.

3. METODE I MATERIJALI

3.1. DIZAJN STUDIJE

U okviru Klinike za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS) u Banjoj Luci provedena je prospektivna klinička studija u periodu od 01.02.2023. do 31.03.2024. godine. Za potrebe istraživanja dobijena je saglasnost Etičkog odbora UKC RS (broj odluke: 01-19-441-2/21) i Etičkog odbora za istraživanje na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci (broj odluke: 18/4.43/22).

3.2. VELIČINA UZORKA ISPITANIKA I TEHNIKA UZORKOVANJA

Veličina uzorka je određena na osnovu formule proporcije jedne populacije, $n=(Z\alpha/2)^2pq/d^2$, uzimajući u obzir epidemiološke podatke i podatke sa popisa 2019. godine. Za interval pouzdanosti (*Confidence Interval*, CI) 95%, a granicu greške 5% dobili smo da je veličina uzorka 60. Naš uzorak je razvrstan u dvije grupe, eksperimentalnu i kontrolnu, sa po 30 ispitanika u svakoj. U Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci, tokom prvog pregleda i razgovora sa dermatologom i ispitanik i roditelj/staratelj su bili dodatno informisani o mogućnosti uključivanja u studiju. Zainteresovani za učešće u studiji roditelj/staratelj i ispitanici su potpisali Informisani pristanak (Prilog A).

3.2.1. Kriterijumi za uključenje

1. Pacijenti uzrasta 2 do 18 godina sa kliničkom slikom atopijskog dermatitisa koji imaju mlađe ili starije srodnike (braću i sestre) bez dijagnoze atopijskog dermatitisa ili neke druge atopijske bolesti (atopijski marš).

2. Pacijenti koji imaju prethodno urađene laboratorijske biohemijske i imunološke analize (ukupni i specifični nutritivni i inhalacijski IgE, kompletna krvna slika, interleukin 4).

3.2.2. Kriterijumi za neuključivanje

1. Pacijenti uzrasta 2 do 18 godina sa kliničkom slikom atopijskog dermatitisa koji imaju jednojajčane blizance.

2. Pacijenti koji su koristili topikalnu antibiotsku i/ili imunosupresivnu (kortikosteroidi) terapiju u prethodnih 15 dana.
3. Pacijenti koji koriste oralnu antibiotsku i/ili imunosupresivnu (kortikosteroidi, metotreksat, ciklosporin) terapiju.
4. Pacijenti koji su se prije pregleda kupali ili tuširali u prethodnih 8 časova.

3.2.3. Tehnike prikupljanja podataka

Podaci o socio-demografskim karakteristikama, životnim navikama i kliničkim faktorima su prikupljeni uz pomoć strukturisanog upitnika/ankete, kroz intervju „oči u oči“. Upitnik koji su roditelj/staratelj ispunjavali se nalazi u Prilogu B.

3.3. DIJAGNOSTIKA ATOPIJSKOG DERMATITISA

Dijagnostika atopijskog dermatitisom je postavljena od strane dermatologa kako bi se isključile druge bolesti koje diferencijalno dijagnostički mogu podsjećati na AD. Ispitanicima sa AD dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike, odnosno najčešće korištenih kriterijuma Hanifin i Rajka (Tabela 3), sa 4 major i 21 minor kriterijumom, od čega je za postavljanje dijagnoze AD neophodno prisustvo 3 major i 3 minor kriterijuma [81].

Pored kliničkih kriterijuma u dijagnostici bolesti, rađena je dodatna dijagnostička obrada u vidu laboratorijskih analiza (krvna slika, ukupni IgE, specifični IgE, koncentracija IL-4 u serumu) koje predstavljaju standard u praćenju oboljelih od AD.

Tabela 3. Kriterijumi Hanifin i Rajka za postavljanje dijagnoze kod AD

Osnovni (major) kriteriji	Sporedni (minor) kriteriji
<i>moraju biti ispunjena najmanje 3</i>	<i>najmanje 3</i>
1. Tipične kožne promjene i njihova distribucija • Lihenifikacija fleksura ili linearnost kod odraslih • Zahvaćanje lica ili ekstenzornih područja kod djece	1. Kseroza
2. Svrab	2. Ihtioza, palmarna hiperlinearnost ili <i>keratosis pilaris</i>
3. Hroničan ili hronično-ponavljajući dermatitis	3. Rana reaktivnost u kožnim testovima (tip 1)
	4. Povišen IgE u serumu
	5. Rana dob nastupa
	6. Sklonost kožnim infekcijama (osobito <i>S.aureus</i> i <i>herpes simplex</i>) ili oštećenje T-ćelijske imunosti
	7. Sklonost nespecifičnim ekcemima ruku ili stopala

4. Lična ili porodična anamneza atopije (astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis)	8. Ekcem bradavica dojki
	9. Heilitis
	10. Rekurentni konjunktivitis
	11. Dennie-Morganova infraorbitalna brazda
	12. Keratokonus
	13. Anteriorna subkapsularna katarakta
	14. Periorbitalno zatamnj enje
	15. Bljedilo lica ili eritem lica
	16. <i>Pityriasis alba</i>
	17. Nabori prednjeg dijela vrata
	18. Svrab prilikom znojenja
	19. Intolerancija na vunu i lipidna otapala
	20. Perifolikularno naglašenje
	21. Intolerancija na hranu
	22. Tok ovisan o emocionalnim i faktorima sredine
	23. Bijeli dermografizam (<i>delayed blanch</i>)

3.3.1. Težine kliničke slike

Za procjenu težine kliničke slike korišten je SCORAD indeks

(*Scoring Atopic Dermatitis*), sistem pomoću kojeg dermatolog određuje stepen zahvaćenosti površine kože i težinu kliničke slike [68]. Određuje se stepen zahvaćenosti dijela tijela specifičnim promjenama, intenzitet i subjektivni simptomi (svrab i nesanica). Za mjerenje rasprostranjenosti atopijskog dermatitsa primjenjuje se pravilo devetke, odnosno bolesnik na crtežu označi zahvaćeno područje (Slika 7). Boduje se od 0 do 100.

Intenzitet simptoma za šest promjena:

- eritem,
- edem/papule,
- vlaženje/kruste,
- ekskorijacije,
- lihenifikacija,
- suvoća kože

Intenzitet za svaku navedenu promjenu se može bodovati od 0 (nema) do 3 (teški).

Subjektivni simptomi, svrab i nesanica, mogu se bodovati u rasponu od 0 do 20.

SCORAD formula: $A/5 + 7B/2 + C$

- A = rasprostranjenost (0-10 bodova)
- B = intenzitet (0-10 bodova)
- C = subjektivni simptomi (0-10 bodova)

SCORAD indeks

- Blagi AD: <25
- Umjereni AD: 25–50
- Teški AD: >50.

A: pravilo devetke za računanje zahvaćene površine tijela	
The diagram illustrates the 'rule of nine' for estimating the percentage of body surface affected by atopic dermatitis. It is divided into three sections: ADULT, INFANT, and CHILD. For ADULTS, the head and neck are 4.5%, each arm is 4.5%, the front and back of the torso are 18% each, and each leg is 9%. For INFANTS, the head and neck are 9%, the front and back of the torso are 13% each, and each arm is 2.5%. For CHILDREN, the head and neck are 7%, the front and back of the torso are 18% each, and each leg is 8%.	
B: intenzitet simptoma – bodovi: 0 (nema), 1 (blagi), 2 (umjereni), 3 (teški)	
• Eritem ☐ edem/papule ☐ kruste ☐ ekzorijacije ☐ lihenifikacija	
C: subjektivni simptomi – bodovi: 0 – 10	
☐ svrbež ☐ poremećaj spavanja	

Slika 7. Računanje SCORAD indeksa (težine kliničke slike)

Izvor: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:746072>

3.4. ODREĐIVANJE SASTAVA CRIJEVNOG MIKROBIOMA ISPITANIKA KONTROLNE I EKSPERIMENTALNE GRUPE

3.4.1. Uzorkovanje i izolacija DNK iz crijevnog mikrobioma

Uzimanje uzorka stolice se radilo nakon postavljanja dijagnoze i određivanja kliničke slike i težine bolesti. Ispitanici su, u roku od 24 sata, dostavili uzorak stolice koji se stavio u rastvor koji štiti DNK, i nakon toga je uzorak stolice čuvan na -20 °C do konačne obrade koja je urađena u Laboratoriji za biohemiju i molekularnu biologiju Biološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Ekstrakcija nukleinske kiseline je urađena pomoću Quick-DNATM Fecal/Soil Microbe Miniprep Kit (Zymo Research, SAD) i je čuvana na -20°C do konačnog analiziranja. Od ukupno 60 uzoraka, nasumičnim odabirom je izabrano 30 uzoraka (15 parova) koji su odabrani i poslani na određivanje sastava crijevnog mikrobioma pomoću metagenomskih analiza.

Podaci dobijeni sekvenciranjem V1-V3 regiona gena za 16S rRNK deponovani su u BioProject bazi podataka (*engl.* National Center for Biotechnology Information, NCBI), pod brojem PRJNA561128 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/PRJNA561128>).

Čitav eksperiment određivanja sastava crijevnog mikrobioma se radio prema sljedećoj šemi (Slika 8):



Slika 8. Projekat određivanja sastava crijevnog mikrobioma ispitanika

3.4.2. Formiranje amplikona

S prajmerima prikazanim u Tabeli 4. formirana je biblioteka amplikona u odgovarajućim regijama (16SV4/16SV3/16SV3-V4/16SV4-V5, 18SV4/18SV9, ITS1/ITS2, ArcV4).

Sve reakcije su izvedene u sljedećim uslovima: 15 μ L Phusion High - Fidelity PCR Master Mix (New England Biolabs); 0,2 μ M početnog i krajnjeg prajmera i oko 10 ng DNK iz uzorka.

Uslovi za PCR reakciju su bili: početna denaturacija 98°C tokom 1 minuta, zatim 30 ciklusa denaturacije na 98°C tokom 10 sekundi, vezivanje prajmera na 50°C tokom 30 sekundi, ekstenzija na 72°C tokom 30 sekundi i finalna ekstenzija na 72°C tokom 5 min.

Tabela 4. Prajmeri za formiranje biblioteke amplikona

Vrsta Amplifikovana regija	Prajmer
<i>Bakterija</i> 16Sv4	GTGCCAGCMGCCGCGGTAA,GGACTACHVGGGTWTCTAAT
<i>Bakterija</i> 16Sv34	CCTAYGGGRBGCASCAG,GGACTACNNGGTATCTAAT
<i>Bakterija</i> 16Sv45	GTGCCAGCMGCCGCGGTAA,CCGTCAATTCCTTTGAGTTT
<i>Bakterija</i> 16Sv57	AACMGGATTAGATACCKG,ACGTCATCCCCACCTTCC
<i>Eukariot</i> 18Sv4	GCGGTAATTCCAGCTCCAA,AATCCRAGAATTCACCTCT
<i>Gljivice</i> ITS1-1F	CTTGGTCATTAGAGGAAGTAA,GCTGCGTTCTTCATCGATGC
<i>Gljivice</i> ITS1-5F	GGAAGTAAAGTCGTAACAAGG,GCTGCGTTCTTCATCGATGC
<i>Gljivice</i> ITS2	GCATCGATGAAGAACGCAGC,TCCTCCGCTTATTGATATGC
<i>Archaea</i> Novel-Archaea-V4	CAGCCGCCGCGGTAA,GTGCTCCCCGCCAATTCCT

Produkti PCR reakcije su prečišćeni sa magnetnim kuglicama. Uzorci su pomiješani u jednakim odnosima na osnovu koncentracije PCR produkta. Nakon temeljnog miješanja, PCR produkti i ciljne trake su detektovane.

3.4.3. Priprema biblioteke i sekvenciranje

Odgovarajući PCR produkti su izdvojeni uz pomoć elektroforeze u 2% agarozu-gelu. Iz svakog uzorka je uzeta i objedinjena ista količina PCR produkta, sa formiranjem uparenih

krajeva i trimovanjem A-repa, a zatim su vezani Illumina adapterima. Biblioteke su sekvencirane na platformi Illumina s uparenim krajevima da bi se generisala sirova očitavanja sekvenci s uparenim krajem od 250 bp. Provjera kvaliteta biblioteke sekvenci je odrađena na Qubit fluorometru i sa kvantitativnim PCR, te bioanalizatorom za detekciju distribucije veličina PCR produkata. Kvantifikovane biblioteke sekvenci su, na osnovu efektivne koncentracije sekvenci i zahtijevane količine podataka, objedinjene i sekvencirane na Illumina platformi.

3.4.3.1. Podjela podataka

Očitavanje uparenih krajeva je dodijeljeno uzorcima na osnovu njihovih jedinstvenih bar-kodova, nakon čega su i bar kodovi i prajmeri odstranjeni pomoću Python (V3.6.13) i cutadapt (V3.3) softvera.

3.4.3.2. Sklapanje sekvenci

Očitavanja uparenih krajeva su spojena korišćenjem FLASH softvera (V1.2.11, <http://ccb.jhu.edu/software/FLASH/>) (Magoc T et al., 2011) u cilju dobijanja sirovih podataka (očitanja).

3.4.3.3. Formiranje varijanti sekvenci ampikona i određivanje taksona

Analiza sekvenci je urađena sa DADA2 *pipeline* u QIIME2 softveru, pri čemu su sekvence sa sličnošću $\geq 97\%$ označene da pripadaju istoj varijanti sekvence ampikona (ASV). ASV su preciznije od ranije korištenih OTU i dovele su do uočavanja mutacija i poboljšanja tačnosti, sveobuhvatnosti i ponovljivosti analize podataka markera gena.

Klasifikacija je sprovedena upotrebom Bayesian klasifikatora integrisanog u QIIME2 programske dodatke uz taksonomsku anotaciju na osnovu baze SILVA 132 (<http://www.arb-silva.de/>) (Quast et al., 2013). Sekvence pripisane hloroplastima i neidentifikovanim gljivama isključene su iz dalje analize.

3.4.3.4. Relativna zastupljenost

Iz svakog uzorka u svakom taksonomskom rangu (razdjel, klasa, red, porodica, rod, vrsta) je odabrano po 10 najboljih taksona da se iscrta histogram distribucije relativne zastupljenosti u Perl programu pomoću SVG funkcija.

3.4.3.4.1. MAPA RELATIVNE ZASTUPLJENOSTI TAKSONA (TOPLOTNA KARTA)

Za crtanje toplotne karte korištena je mapa relativne zastupljenosti taksona preko informacija o obilju 35 najčešćih taksona svakog uzorka u svakom taksonomskom rangui. Dobijena karta istovremeno prikazuje različito obilje i filogenetsko grupisanje taksona. Ovo je urađeno u R softveru pomoću funkcije *heatmap*.

3.4.3.4.2. VENOV I CVJETNI DIJAGRAM

Venov i cvjetni dijagrami vizuelno prikazuju zajedničke i jedinstvene informacije (sekvence) između ispitanika iz istih ili različitih grupa. Urađeni su u R softveru pomoću VennDiagram funkcije i Perl softveru sa SVG funkcijom.

3.4.4. Indeksi alfa- i beta-diverziteta

3.4.4.1. Alfa-diverzitet

Da bi se analizirale raznolikost, bogatstvo i uniformnost bakterijskih zajednica u uzorku fecesa ispitanika, odnosno vrijednosti alfa diverziteta, urađeno je 7 indeksa u QIIME2: posmatrane jedinice, Chao1, Sennonov, Simpsonov, Dominacije Good's coverage i Pielou_e. Za identifikaciju bogatstva zajednice odabrana su tri indeksa: broj posmatranih vrsta, procenjivač Chao1 i indeks dominacije. Za identifikaciju raznolikosti zajednice korišćena su dva indeksa: Shenonov i Simpsonov indeks.

Za izračunavanje ravnomjerne zastupljenosti vrsta korišćen je jedan indeks: Pielou_e – Pielouov indeks ravnomjernosti.

U našem radu smo iskoristili tri indeksa alfa diverziteta: Chao1, Shenonov i Simpson.

3.4.4.2. Beta-diverzitet

Da bi se procijenila složenost sastava zajednice i uporedile razlike između ispitivanih grupa, beta-raznovrsnost je izračunata na osnovu ponderisanih i neponderisane unifrak udaljenosti u QIIME2.

3.4.4.2.1. METODA NEPONDERISANE GRUPE PAROVA S ARITMETIČKOM SREDINOM (UPGMA)

Stablo klastera se konstruiše na UPGMA, koje se zasniva na ponderisanoj unifrak udaljenosti matrica. Ovo se široko koristi u ekologiji za evoluciju klasifikaciju. UPGMA dijagram je nacrtan preko upgma.tre funkcije unutar QIIME2.

3.4.4.2.2. ANALIZA KLASTERA ISPITANIKA

Izvršena je analiza glavnih koordinata (PCoA) da bi se dobile glavne koordinate koje utiču na varijabilnosti mikrobnih zajednica u uzorku ispitanika u cilju jednostavnijeg prikaza složenih i višedimenzionalnih podataka. Prva koordinata prikazuje glavni faktor koji doprinosi varijabilnosti, druga koordinata prikazuje drugi faktor. PCoA analizu je prikazao paket *ade4* i paket *ggplot2* u R softveru (verzija 4.0.3).

3.4.5. Analiza razlika mikrobioma između grupa ispitanika

Serijske statističke analize koje uključuju Anosim, Adonis, permutaciju sa više odgovora procedura (MRPP), Simper, T-test i MetagenomeSek urađeni su da bi se otkrile razlike u strukturi mikrobnih zajednica kod dvije grupe ispitanika.

Anosim, Adonis i MRPP analiza su neparametarski testovi koji analiziraju razliku između visokodimenzionalne grupe podataka. Oni mogu da testiraju da li su razlike između grupa značajno veće od razlika unutar grupe, što može utvrditi da li je grupisanje smisleno. Sve su izvedene sa *vegan* paketom i *ggplot2* paketom u okviru R softvera.

Simper može otkriti doprinos svake vrste diferencijacije između grupa. Odabrano je 10 vrsta koje su predstavljene na grafikonu. Izvedeno je u R softveru sa *vegan* paketom i *ggplot2* paketom.

MetagenomeSek može prikazati vrste koje pokazuju značajne razlike između grupe. Izveden je u R softveru sa paketom *metagenomeSek*.

3.5. KULTIVACIJA I IDENTIFIKACIJA IZOLATA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Brisevi aksile, nosa i područja zahvaćenih atopijskim dermatitisom su, nakon uzimanja od pacijenata u Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra RS u Banjaluci, transportovani u Centar za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta, te su zasijani na neselektivnu bakteriološku podlogu – krvni agar uz inkubaciju tokom 24 sata na 37 °C. Nakon inkubacije su kolonije sa beta hemolizom, koje morfološki odgovaraju *Staphylococcus aureus* kolonijama, subkultivisane na selektivnoj i hromogenoj podlozi. Selektivna podloga manitol-slani agar dozvoljava porast isključivo kolonijama *Staphylococcus aureus*. Potvrдна identifikacija je izvršena subkultivacijom na hromogenoj podlozi Chromagar *Staphylococcus aureus* (Chromagar™, Francuska) na kojoj

Staphylococcus aureus formira kolonije ljubičaste boje. Izolati su zatim zamrznuti na -70 °C u moždano-srčano infuzionom bujonu sa dodatkom 20% glicerola i čuvani do dalje obrade.

3.5.1. Sekvenciranje *Staphylococcus aureus* izolata

Za sekvenciranje čitavog genoma 15 bakterijskih izolata je odabrano (E11N, E17P, E18P, E19P, E20P, E24N, E26P, E4P, E6P, E9P, K14N, K22N, K24N, K2N, K8N). Ekstrakcija bakterijskog genoma iz prekonoćne kulture je urađena seta za ekstrakciju Zymo BIOMICS DNA Mini Kit (Zymo Research, USA) prema uputstvima proizvođača i poslana na komercijalno sekvenciranje u odgovarajuću laboratoriju (Novogene Co, Cambridge Science Park, UK). DNK biblioteka je pripremljena cijepanjem genomske DNK do fragmenata veličine do 350 kbp. Dobijeni fragmenti su zatim obrađeni, dodat im je dAMP na 3' krajevima fragmenata, a zatim su kovalentno povezani sa NEBNext adapterom da se ostvari puna dužina neophodna za stvaranje biblioteke. Fragmenti su zatim amplifikovani PCR reakcijom sa P5 oligosekvencom i označeni sa P7 oligosekvencom. Za procjenu veličine fragmenata nakon dodavanja oligosekvenci je korišćen bioanalizator Agilent® 2100. Koncentracija DNK u svakoj biblioteci je određena uz pomoć kvantitativnog PCR (qPCR) metoda. Za sekvenciranje uzoraka na NovaSeq 6000 sekvenceru je korištena Illumina PE150 platforma prema uputstvima proizvođača.

Geni faktora virulencije su detektovani korištenjem VirulenceFinder2.0 programa od CGE Danskog tehničkog univerziteta (cit. 10.1128/JCM.01269-20), sa graničnom vrijednošću za identifikaciju od 95% za najmanje 80% dužine gena. Prisustvo/odsustvo gena je uneseno u R program i napravljena je (cit <https://raivokolde.r-universe.dev/pheatmap/citation>).

Komparativna analiza genoma koja je uporedila naše izolate sa genomima 1381 izolata u NCBI bazi je urađena pomoću programa fastANI (<https://github.com/ParBLiSS/FastANI>). Filogenetsko stablo je urađeno korištenjem phylophlan3 softvera (10.1038/s41467-020-16366-7), upotrebom uobičajenih parametara za genome koji pripadaju istoj vrsti.

3.5.2. Ispitivanje produkcija biofilma izolata *Staphylococcus aureus*

Sposobnost izolata *S. aureus* da formiraju biofilm u mikrotitarskoj ploči je ispitana prema metodi Stepanović i saradnici [82]. S prekonoćne kulture na krvnom agaru su pikirane 2 do 3 kolonije i razrijeđene u fiziološkom rastvoru da bi se postigla koncentracija od 0,5 McFarlanda, koja odgovara koncentraciji od 10⁸ CFU/ml. Zatim je 20 µl ove suspenzije

razrijeđeno u 2 ml srčano-moždanog infuzionog agara da se dobije konačna koncentracija od 10^6 CFU/ml. Zatim je po 100 μ l bujona sa konačnom koncentracijom bakterija inokulisano u 3 bunarčića mikrotitarske ploče za svaki izolat. Mikrotitarska ploča je inkubirana na 37 °C tokom 24 sata i poslije toga isprana sa 100 μ l fosfatnog pufera. Bakterije koje su proizvele biofilm su zatim sušene na vazduhu tokom 24 sata i na takav način fiksirane za plastičnu površinu. Sutradan je u svaku rupicu pipetirano po 100 μ l boje kristal-violet iz seta za bojenje po Gramu (Bio-Merieux, France) tokom 15 minuta, nakon čega je ploča opet tretirana fosfatnim puferom tri puta. Boja koju su za sebe vezale bakterije unutar biofilma je resuspendovana sa po 100 μ l 30% sirćetne kiseline (Zorka, Šabac). Ekstinkcija resuspendovane boje je očitana na 570 nm. Svaka ploča je sadržala još i po 3 rupice negativne probe, u koje je inokulisan samo sterilan moždano-srčani infuzioni bujon i koje su poslužile za određivanje granične vrijednosti ekstinckije (ODc), koja iznosi prosječnu vrijednost tri negativne probe uvećane za tri standardne devijacije ovih proba. Na osnovu izmjerene ekstinckije boje kod biofilm-produkujućih izolata, naši izolati su na osnovu formule prikazane u nastavku kategorisani kao neproduktori biofilma, te slabi, umjereni i jaki produktori:

- $OD < OD_c$ – neproduktori
- $OD_c < OD < 2 \times OD_c$ – slabi produktori
- $2 \times OD_c < OD < 4 \times OD_c$ – umjereni produktori
- $4 \times OD_c < OD$ – jaki produktori.

Kao pozitivna proba je korišćen soj *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990.

3.6. DETEKCIJA FILAGRINSKOG GENOTIPA

Brisevi bukalne sluznice ispitanika su nakon uzimanja uranjani u 0,9% NaCl i čuvani na temperaturi od -70 °C u Zavodu za mikrobiologiju UKC RS do daljnje obrade.

Ekstrakcija gena za filagrin iz brisa bukalne sluznice je rađena pomoću komercijalnog seta za ekstrakciju DNK prema uputstvima proizvođača (Gentra Systems, Minneapolis, Minn). Nakon ekstrakcije se pristupilo detekciji tri najčešće mutacije za filagrin (R501X, 2282del4, R2447X) pomoću *real-time* PCR metode. Prajmeri koji su korišteni su prikazani u Tabeli 5. Protokol za detekciju filagrinskog genotipa bio je prema metodi Weidinger i saradnika [83].

Tabela 5. Prajmeri za detekciju najčešće tri filagrinske mutacije

Mutacija	Prajmer
<i>R501X F</i>	ACGTTGGATGCTGGAGGAAGACAAGGATCG
<i>R501X R</i>	ACGTTGGATGATGGTGTCTGACCCTCTTG
	ATGCCTGGAGCTGTCT (ekstenzioni prajmer)
<i>2282del4 F</i>	ACGTTGGATGTCTTGGTGGCTCTGCTGATG
<i>2282del4 R</i>	ACGTTGGATGGGGACATTCAGAAGACTCAG
	GACTCAGACACACAGT (ekstenzioni prajmer)
<i>3702delG F</i>	ACGTTGGATGTGTGAGTGTCTAGAGCTGTC
<i>3702delG R</i>	ACGTTGGATGACAAACAATCAGGAGACGGC
	GCTCCAGGCACTCAGGT (ekstenzioni prajmer)

3.6.1. Analiza 3702delG mutacije

Za analizu 3702delG mutacije korišten je PCR metod. Prajmeri za ovu analizu su prikazani u Tabeli 4. Reakcija je izvedena u „Master Cycler Gradient“ (Eppendorf, Njemačka) i program za umnožavanje fragmenta veličine 3697 bp se sastojao od sljedećih koraka: početna denaturacija na 94°C u trajanju od 5 minuta, nakon čega slijedi 31 ciklus 94°C-30 sekundi, 61°C-45 sekundi, 72°C-3 minute i 20 sekundi, i finalna ekstenzija na 72°C-5 minuta (jedan ciklus).

Temperaturni uslovi korišteni za amplifikaciju PCR fragmenta od 300 bp su bili sljedeći:

$(94^{\circ}\text{C}-5 \text{ minuta}) \times 1$, $(94^{\circ}\text{C}-30 \text{ sekundi}, 60^{\circ}\text{C}-30 \text{ sekundi}, 72^{\circ}\text{C}-1 \text{ minut}) \times 34 \text{ ciklusa}$, $(72^{\circ}\text{C}-5 \text{ minuta}) \times 1$. Za detekciju mutacije 3702delG rađeno je kloniranje PCR produkta. Produkt PCR metode je ligiran preko noći na 14°C u pCR2.1 vektoru. Vizuelizacija je urađena na 1% agaroznom gelu.

3.6.2. Analiza 2282del4 mutacije

Za reakciju amplifikacije korišteni su prajmeri prikazani u Tabeli 3. Temperaturni uslovi PCR reakcije su bili: 94°C-5 minuta, nakon čega je uslijedilo 35 ciklusa ciklusa 94°C-30 sekundi, 57°C-45 sekundi, 72°C-1,5 minuta i jedan ciklus finalne ekstenzije na 72°C-5

minuta. Nakon reakcije umnožavanja uzorci su tretirani sa pet jedinica DRAIII restrikcijom enzimom na 37°C u trajanju od 4 sata. Za vizualizaciju se koristio 2% agarozni gel.

3.6.3. Analiza R501X mutacije

Prajmeri koji su korišteni za analizu R501X mutacije su prikazani u Tabeli 3 (ref). Reakcionu smjesu od 25 µl su činili: 12,5 µl master miksa (*Entilink™ PCR master Mix (Blue)*), po 1,5 µl prajmera, 4,5 µl vode i 5 µl uzorka. Temperaturni uslovi za prvi krug PCR metode su bili: 94°C-5 minuta, nakon čega je uslijedilo 30 ciklusa ciklusa 94°C-30 sekundi, 57°C-45 minuta, 72°C-2 minute i jedan ciklus finalne ekstenzija na 72°C-5 minuta.

U drugom krugu je umnožavan fragment veličine 312 bp, a reakciona smjesa je bila sljedećeg sastava: 12,5 µl master miksa (*Entilink™ PCR master Mix (Blue)*), po 1 µl prajmera, 8 µl vode i 2,5 µl umnoženog produkta prvog kruga. Program za drugi krug se sastojao od sljedećih koraka: 94°C-5 minuta, nakon čega je uslijedilo 30 ciklusa ciklusa 94°C-30 sekundi, 58°C-45 1 minuta, 72°C-1 minuta i jedan ciklus finalne ekstenzije na 72°C-5 minuta.

Produkti PCR metode su tretirani sa pet jedinica NlaIII restriktivnim enzimom na 37°C u trajanju od 4 sata. Za vizualizaciju se koristio 3% agarozni gel.

3.7. ODREĐIVANJE VRIJEDNOSTI IL-4

Ispitivanje vrijednosti IL-4 u serumu ispitanika obje grupe je urađeno ELISA metodom sa Elabscience Human IL-4 ELISA setom prema uputstvu proizvođača (*Elabscience Biotechnology Inc, Houston, SAD*). Ukratko, u mikrotitarsku ploču obloženu antitijelima specifičnim za IL-4 je dodato po 100 µl seruma svih ispitanika i po 100 µl za 8 standarda sa dvostrukim razblaženjima u koncentraciji od 0 do 2000 pg/ml. Serumi i standardi su inkubirani tokom 90 minuta na 37 °C. Nakon toga je sadržaj u mikrotitarskoj ploči aspiriran i odmah je dodato po 100 µl radnog razrjeđenja biotiniziranih antitijela za detekciju IL-4 i inkubirano dodatnih 60 minuta na 37 °C. Sadržaj u mikrotitarskoj ploči je potom aspiriran i ploča je isprana tri puta puferom za ispiranje. U sljedećem koraku su bunarčići mikrotitarske ploče ispunjeni sa po 100 µl radnog razrjeđenja HRP konjugata i inkubirani tokom 30 minuta na 37 °C. Nakon aspiracije sadržaja, ploče su isprane po 5 puta i dodano je po 90 µl supstrata, koji je inkubiran tokom 15 minuta na 37 °C. U cilju zaustavljanja daljnje reakcije, u mikrotitarske ploče je zatim dodato po 50 µl stop-rastvora, a ekstinkcija boje je očitana odmah na 450 nm.

3.8. STATISTIČKA ANALIZA

Dobijeni rezultati istraživanja analizirani su anonimno. Za statističku analizu podataka dobijenih u ovom istraživanju korišten je statistički softverski paket R 4.2.3.

Deskriptivna statistika je korištena za utvrđivanje učestalosti, mjera centralne tendencije, mjera varijabiliteta i grafičko prikazivanje rezultata. Rezultati su prikazani u tabelama, a za grafički prikaz korišteni su stubasti, bar i drugi odgovarajući dijagrami.

Za poređenje učestalosti pojavljivanja kategorijalnih varijabli nezavisnih uzoraka upotrebljen je Hi-kvadrat test (χ^2 , Chi-square Test) ili Fišerov test tačne vjerovatnoće.

Izbor statističkog testa za analizu numeričkih podataka je zavisio od raspodjele numeričkih podataka. Normalnost raspodjele numeričkih podataka je određena preko vrijednosti skjunisa (od -3 do +3 – normalna raspodjela) i kurtozisa (od -1 do +1 – normalna raspodjela), te Shapiro-Wilk test ($p > 0,05$ – normalnost raspodjele podataka). Za poređenje srednjih vrijednosti dva nezavisna uzorka kod normalne distribucije numeričkih podataka korišten je Studentov t-test (T test za dva nezavisna uzorka), dok je Man Vitnijev U test (Mann Whitney U Test) upotrebljen kod odstupanja od normalne raspodjele za poređenje medijana. Kraskal-Volisov test (Kruskal-Wallis Test) je korišten kao neparametarski test za poređenje medijana za analizu više od dva nezavisna uzorka. Za određivanje povezanosti dvije varijable korišten je Pirsonov koeficijent korelacije čime se ukazalo u kojoj su mjeri promjene vrijednosti jedne varijable povezane s promjenama vrijednosti druge varijable.

Za analizu podataka u okviru ispitivanja mikrobioma korištena je serija statističkih analiza koje uključuju Anosim, Adonis, permutaciju sa više odgovora procedura (MRPP), Simper, T-test i MetagenomeSek da bi se otkrile razlike u strukturi mikrobnih zajednica kod dvije grupe ispitanika.

Svi rezultati su smatrani statistički značajnim ako je $p \leq 0,05$ i visoko statistički značajnim ako je $p < 0,001$. U primjerima gdje su dobijeni visoko statistički značajni rezultati, pisan je nivo statističke značajnosti ($p < 0,001$).

4. REZULTATI

4.1. ISPITANICI

4.1.1. Kliničko-demografske odlike pacijenata

U našem istraživanju je učestvovala grupa od ukupno 60 ispitanika starosti od 3 do 18 godina koju su činila djeca s atopijskim dermatitisom i njihova braća i sestre koji nisu imali dijagnozu iz spektra atopijskog marša. Prosječna starost je iznosila 10,5 godina. Bila je podjednaka zastupljenost ispitanika oba pola, najmlađi ispitanik je imao 3, a najstariji 18 godina.

U eksperimentalnoj grupi je bilo 14 muških (46%) i 16 ženskih (53%) ispitanika, gdje je 18 ispitanika (60%) mlađih od 10 godina i 12 ispitanika (40%) starijih od 10 godina. Kada je u pitanju kontrolna grupa bilo je 18 muških (60%) i 12 ženskih (40%) ispitanika, 13 (43%) mlađih od 10 godina i 17 (56%) starijih od 10 godina (Tabela 5).

Tabela 5. Polno-uzrasna distribucija ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi

	Eksperimentalna grupa N (%)	Kontrolna grupa N (%)
<i>Pol</i>		
<i>Muški</i>	14 (46,67)	18 (60)
<i>Ženski</i>	16 (53,33)	12 (40)
<i>Dob</i>		
<5	3 (10)	2 (6,67)
5-10	15 (50)	11 (36,67)
>10	12 (40)	17 (56,67)

4.2. REZULTATI ANKETNOG UPITNIKA O PRENATALNIM I POSTNATALNIM FAKTORIMA RIZIKA

Anketni upitnik nije standardizovan već je dizajniran u svrhu ovog istraživanja, a po uzoru na slična istraživanja, kako bi se dobile informacije o predisponirajućim faktorima rizika za nastanak AD kod djece. Ovi faktori rizika se navode kao značajni u dostupnoj literaturi [40, 41]. Anketni upitnik čine dva dijela, odnosno prenatalni i postnatalni faktori rizika (Tabela 6).

Na osnovu podataka iz upitnika možemo zaključiti da većina majki nije uzimala probiotike tokom trudnoće, niti omega 3 masne kiseline, da nisu imale stresan događaj u toku trudnoće. Ono što je važno je geneska predispozicija, odnosno uočena je statistički značajna razlika u podatku da su i roditelji djece s atopijskim dermatitisom imali istu dijagnozu tokom života i djetinjstva. Na osnovu postnatalnih faktora rizika u našem istraživanju većina djece je rođena vaginalnim putem u terminu, nije uzimala probiotike u prve dvije sedmice života, ali je većina djece dojena. Kada je u pitanju mjesto stanovanja, većina djece živi u gradu, ne posjeduje kućne ljubimce, te nisu izložena duvanskom dimu u domaćinstvu gdje žive. Statistički značajan broj djece ne koristi probiotike.

Tabela 6. Statistička analiza prenatalnih i postnatalnih faktora rizika ispitanika

Prenatalni faktori rizika	Eksperimentalna grupa	
	N	%
Upotreba probiotika kod trudnica		
Da	2	(6,67)
Ne	28	(93,33)
Upotreba omega 3 masnih kiselina		
Da	7	(24,24)
Ne	22	(75,86)
Visoko stresan događaj		
Da	4	(13,33)
Ne	26	(86,67)
Atopijske bolesti kod roditelja		
Da	8	(27,59)
Ne	20	(68,97)
Nema odgovora	1	(3,45)
Postnatalni faktori rizika		
Rođenje djeteta		
U terminu	28	(93,33)
Prijevremeni porod	2	(6,67)
Način poroda		
Vaginalni put	22	(73,33)
Carski rez	8	(26,67)
Da li je dijete primalo antibiotik u prve dvije sedmice života		
Da	2	(6,9)

<i>Ne</i>	27 (93,1)	
<i>Ishrana djeteta</i>		
<i>Dojeno</i>	24 (80)	
<i>Vještačka dohrana</i>	4 (13,33)	<0,001**
<i>Kombinovano</i>	2 (6,67)	
<i>Stambeni objekat</i>		
<i>Kuća</i>	16 (53,33)	0,72
<i>Stan</i>	14 (46,67)	
<i>Mjesto stanovanja</i>		
<i>Selo</i>	4 (13,33)	<0,001**
<i>Grad</i>	26 (86,67)	
<i>Posjedovanje kućnih ljubimaca ili kontakt sa domaćim životinjama</i>		
<i>Da</i>	12 (40)	
<i>Ne</i>	17 (56,67)	0,001**
<i>Posjeduje, ali nema kontakt</i>	1 (3,33)	
<i>Upotreba omekšivača ili osvježivača prostora</i>		
<i>Da</i>	14 (46,67)	0,72
<i>Ne</i>	16 (53,33)	
<i>Tepisi i zavjese u domaćinstvu</i>		
<i>Da</i>	28 (93,33)	<0,001**
<i>Ne</i>	2 (6,67)	
<i>Duvanski dim u domaćinstvu gdje dijete živi</i>		
<i>Da</i>	3 (10)	<0,001**
<i>Ne</i>	27 (90)	
<i>Da li dijete koristi probiotik</i>		
<i>Da</i>	5 (16,67)	
<i>Ne</i>	23 (76,67)	<0,001**
<i>Ponekad</i>	2 (3,33)	

*statistička značajnost; **visoka statistička značajnost; Hi-kvadrat test za jedan uzorak

4.3. TEŽINA KLINIČKE SLIKE

U našem istraživanju, od ukupno 30 ispitanika sa dijagnozom AD, ni jedan oboljeli nije imao blagu kliničku sliku, dok je umjereni oblik bolesti bio prisutan kod 11 (84,6%) muških i 12 (75%) ženskih ispitanika (Tabela 7).

Tabela 7. Težina kliničke slike atopijskog dermatitisa prema polnoj strukturi ispitanika

Grupa	Pol		p
	Muški N %	Ženski N%	
<i>Blagi oblik bolesti</i>	0	0	1
<i>Umjereni oblik bolesti</i>	11 (78,6)	12 (75)	
<i>Teški oblik bolesti</i>	3 (21,4)	4 (25)	

Fisherov test tačne vjerovatnoće

Teški oblik bolesti su imala 3 (21,4%) muška i 4 (25%) ženska ispitanika. Nije utvrđena statistički značajna razlika između polova, kad se posmatra težina kliničke slike ($p=0,66$). Statistički značajna razlika je utvrđena u vrijednostima bodova SCORAD indeksa između teške i umjerene kliničke slike ($p=0,003$), kao što je očekivano (Tabela 8).

Tabela 8. SCORAD indeks u odnosu na klinički oblik (težinu) bolesti

Grupa	SCORAD				P
	Srednja vrijednost	Min	Max	SD	
Blagi oblik bolesti	-	-	-	-	0,003*
Umjeren oblik bolesti	40,31	28,3	49,8	6,39	
Teški oblik bolesti	64,69	52,1	90	13,59	

T test za nezavisne uzorke; *statistička značajnost

4.4. CRIJEVNI MIKROBIOM

4.4.1. Metagenomski podaci kontrole kvaliteta

Za analizu sastava bakterijskog mikrobioma umnožen je i sekvenciran V1-V3 region gena za 16S rRNK iz 30 izolovanih DNK uzoraka. Sirovi podaci su dostupni u NCBI Sequence Read Archive bazi. Sekvence za ASV iz uzoraka fecesa su dostupne u okviru bioprojekata IDPRJNA1246372 sa brojevima prisutnih kodova od SAMN7777147 do SAMN47777176, za svih 30 testiranih uzoraka. Prosječna dužina sekvenci u ovom radu je iznosila 412 bp. Amplikon je sekvencioniran na Illumina platformi za upareni kraj da bi se generisali sirovi podaci sa uparenim krajevima od 250 bp, a zatim je spojen i pre-tretiran da bi se dobile čiste oznake. Nakon toga su otkrivene i uklonjene himerne sekvence da bi se dobile konačne, efektivne oznake koje se mogu koristiti za dalju analizu. Nakon čitave obrade u ovom radu su zadržana 2 818 880 sekvenci sa uparenim krajevima. U Tabeli 9 su prikazani rezultati kontrole kvaliteta nakon obrade uzorka koji se odnose na neobrađene podatke, očitavanja nakon uklanjanja himera i integrisanja svih podataka, broj baza kod konačnih očitavanja, prosječna dužina baza, procenat zastupljenosti GC parova, te Q20 (Procenat baza čiji je kvalitet veći od 20- stopa greške manja od 1% u efektivnim oznakama, tj. konačnim očitanjima) i Q30 (Procenat baza čiji je kvalitet veći od 30- stopa greške manja od 0,1% u efektivnim oznakama, tj. konačnim očitanjima).

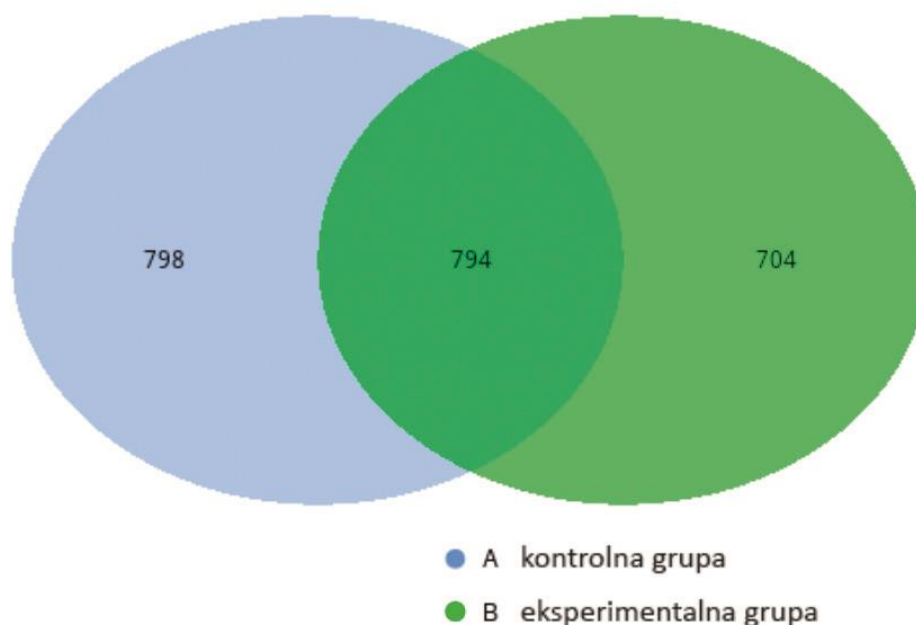
Tabela 9. Metagenomski podaci o kontroli kvaliteta

Uzorak	neobrađeni podaci (broj očitavanja sa uparenim krajevima)	Broj očitanih sekvenci nakon integracije podataka	Neobrađene oznake nakon skrininga očitavanja niskog kvaliteta i	Broj efektivnih očitavanja nakon uklanjanja himera	Prosječna dužina baza	GC	Q20	Q30
K1	104565	103877	100913	97228	412.77	51.86%	98.38%	94.84%
E1	99625	98817	95782	85842	413.45	50.90%	98.29%	94.50%
K3	105667	104777	101251	94252	416.94	54.83%	98.42%	94.81%
E3	111633	110787	107031	103755	417.46	51.88%	98.40%	94.77%
K4	103728	102982	99542	93583	411.11	53.20%	98.31%	94.64%
E4	111547	110856	107578	102279	411.27	52.71%	98.43%	94.94%
K9	106752	105691	101931	97655	414.79	52.08%	98.09%	93.99%
E9	105079	104317	101211	95569	410.95	53.71%	98.46%	94.97%
K10	106398	105591	102393	96784	416.48	52.45%	98.37%	94.68%
E10	81195	80556	78112	71005	415.64	50.75%	98.30%	94.58%
K12	102532	101808	100657	88501	414.47	50.86%	98.71%	95.51%

E12	103996	103237	101989	89392	411.16	52.49%	98.76%	95.65%
K13	103780	103004	101637	89436	411.71	51.33%	98.69%	95.45%
E13	114585	113764	112314	101872	411.37	52.37%	98.76%	95.68%
K15	106949	106195	104828	91811	407.75	52.77%	98.73%	95.60%
E15	110631	109763	108344	94988	418.31	50.96%	98.64%	95.30%
K16	115579	114746	113428	105673	412.57	50.85%	98.71%	95.49%
E16	103481	102761	101534	88713	411.37	51.67%	98.79%	95.72%
K18	104487	103919	102737	96822	411.18	54.92%	98.82%	95.86%
E18	104127	103418	102200	91609	412.87	51.37%	98.79%	95.74%
K20	102438	101710	100448	91290	410.03	52.53%	98.68%	95.46%
E20	105652	104894	103618	90951	410.31	51.93%	98.77%	95.70%
K24	113428	112656	111240	100083	409.40	53.77%	98.78%	95.72%
E24	109175	108417	107122	100294	412.75	52.54%	98.71%	95.56%
K25	104572	103846	102516	96356	413.85	51.59%	98.70%	95.48%
E25	115029	114260	112860	102255	407.96	53.33%	98.78%	95.76%
K26	105814	105144	103894	87292	412.75	53.67%	98.74%	95.61%
E26	102676	101846	100450	89268	413.83	52.69%	98.68%	95.45%
K30	104822	104065	102543	95407	417.88	52.02%	98.36%	94.28%
E30	103759	102868	101378	88915	411.33	53.68%	98.60%	95.26%

4.4.2. Grupisanje varijanti sekvenci amplikona u ispitivanim grupama

Grupisanjem očitanih sekvenci i uklanjanjem himera ukupno je detektovano 2296 varijanti sekvence amplikona (ASV). Kao što se uočava iz Venovog dijagrama (Slika 9), obje grupe dijele gotovo podjednak broj zajedničkih i jedinstvenih ASV. ASV su detektovane na nivou razdjela, klasa, reda, porodice, roda i vrste. Prosječna dužina prajmera za detektovane ASV su iznosile od 155 do 434 baze, sa prosječnom dužinom od $411 \pm 11,05$ baza. Ako se posmatra broj očitavanja ASV u svim uzorcima, varirao je od 2 očitavanja kod 70 ASV do 107278 očitavanja kod najčešće detektovanog ASV, sa medijanom od 37 i prosječnom aritmetičkom sredinom od 1125, 38 očitavanja. U prilogu C se nalazi spisak ASV detektovanih na nivou svih taksonomskih grupa.



Slika 9. Zajedničke i jedinstvene ASV za ispitivane grupa

4.4.3. Grupisanje ASV prema određenim karakteristikama pacijenata i faktorima rizika

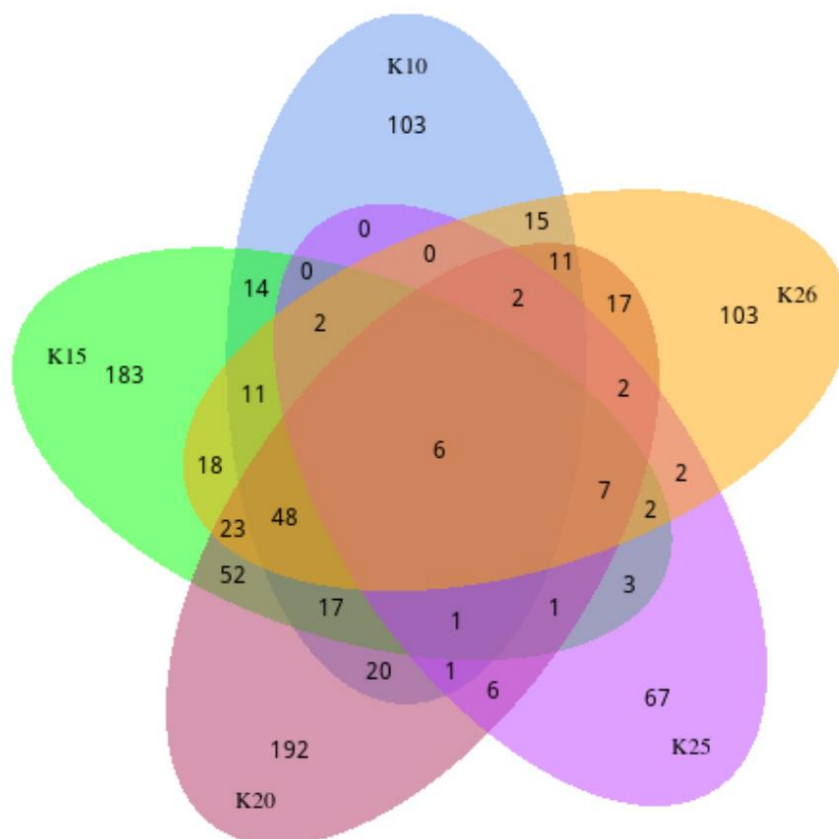
Iako na nivou grupa imaju sličan broj jedinstvenih i zajedničkih ASV, ipak se uočava da se taj broj veoma razlikuje kad posmatramo pojedinačne pacijente koje smo grupisali na osnovu određenih karakteristika i faktora rizika za nastanak ove bolesti.

Ako posmatramo pacijente sa atopijskim dermatitisom označene kao E3, E4, E9 i E25 koje smo grupisali na osnovu pola (muški pol) i načina ishrane tokom dojenačkog doba (majčino mlijeko), uočava se da oni imaju samo 18 zajedničkih ASV, dok broj jedinstvenih ASV iznosi 119, 78, 101 i 52 ASV za svakog navedenog pacijenta (Slika 10). Ovi pacijenti imaju umjereno težak oblik bolesti, a druge zajedničke osobine su im: nisu primali antibiotike odmah po porodu, pozitivan alergo-test na grinje i negativan test na goveđi albumin.

Još upečatljivija razlika se vidi među zdravim srođnicima ženskog pola označenim kao K10, K15, K20, K25 i K26 koji su imali samo 6 zajedničkih ASV, dok je broj jedinstvenih ASC iznosio od 67 do 192 ASV (Slika 11). Ovi pacijenti su grupisani na odsustva bolesti i ženskog pola, a druge zajedničke osobine su im bile, negativan test na bromelain, negativan test na mlijeko i mliječne proteine (kazein, alfa-laktalbumin i beta-laktoglobulin), negativan test na rižu, soju, brašno i pekarski kvasac, te negativan test na buđ.



Slika 10. Prikaz zajedničkih i jedinstvenih ASV kod pacijenata muškog pola dojenih majčinim mlijekom

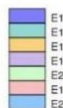
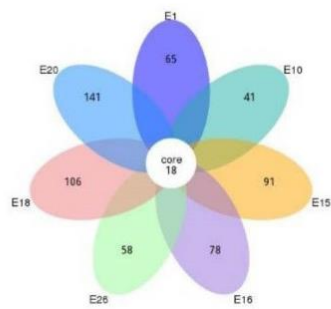


Slika 11. Prikaz zajedničkih i jedinstvenih ASV kod zdravih ispitanika ženskog pola

Ako posmatramo uticaj ženskog pola kod ispitanika sa atopijskim dermatitisom, od ukupno 9 ispitanica sa oboljenjem, kod 7 ispitanica su detektovano 18 zajedničkih ASV, dok je broj jedinstvenih ASV varirao od 41 do 141 (Slika12a). Zajedničke osobine ovim pacijenticama su bile negativan alergo test na brašno, piletinu, soju, rižu, mlijeko i mliječni protein (kazein, alfa- laktalbumin i beta-laktoglobulin), kao i to da nisu primali antibiotike odmah po porodu. Sa druge strane, kad analiziramo uticaj muškog pola na zdrave rođake, od 7 zdravih ispitanika, kod čak 6 muških zdravih ispitanika (K1, K3, K4, K9, K16 i K18) je uočeno da imaju čak 32 zajednička ASV, dok je broj jedinstvenih varirao od 55 do 109 (Slika12b). Kod ovih pacijenata nije detektovan stafilokok u brisevima, negativan alergo-test na mlijeko i mliječne proteine i soju, a pozitivan test na grinje.

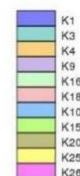
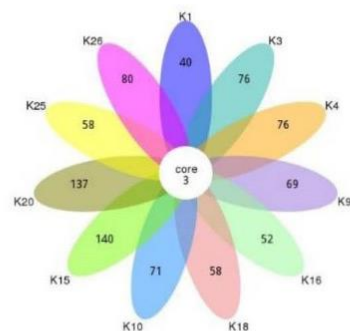
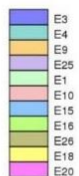
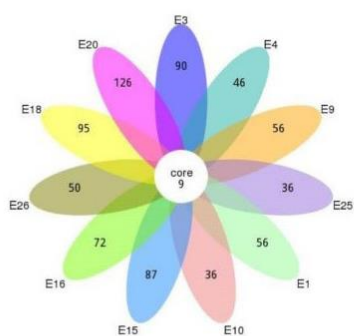
Ako analiziramo uticaj davanja antibiotika u toku prve dvije nedjelje po rođenju, od ukupno 12 ispitanika sa atopijskim dermatitisom koji nisu dobili antibiotike, 11 testiranih pacijenata je imalo zajedničkih 9 ASV (Slika 12c). Njihov broj jedinstvenih ASV je varirao od 36 do 126. Naspram njih, kod njihovih zdravih srodnika uočen je trostruko manji broj zajedničkih ASV (svega 3), dok je broj jedinstvenih ASV varirao od 40 do 140 (Slika12d).

Kad su se analizirali ispitanici iz obje grupe koji nisu u srodstvu, a koji su grupisani na osnovu pola, značajno veći broj zajedničkih ASV je nađen kod pripadnika muškog pola (Slika 12e), nego kod ispitanica ženskog pola (Slika 12f).



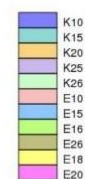
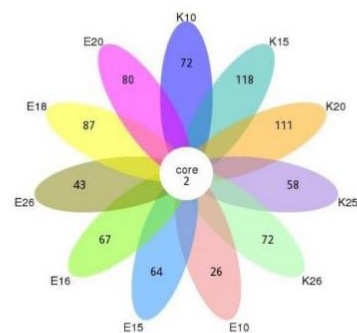
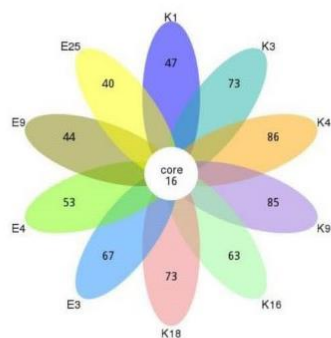
12a

12b



12c

12d



12e

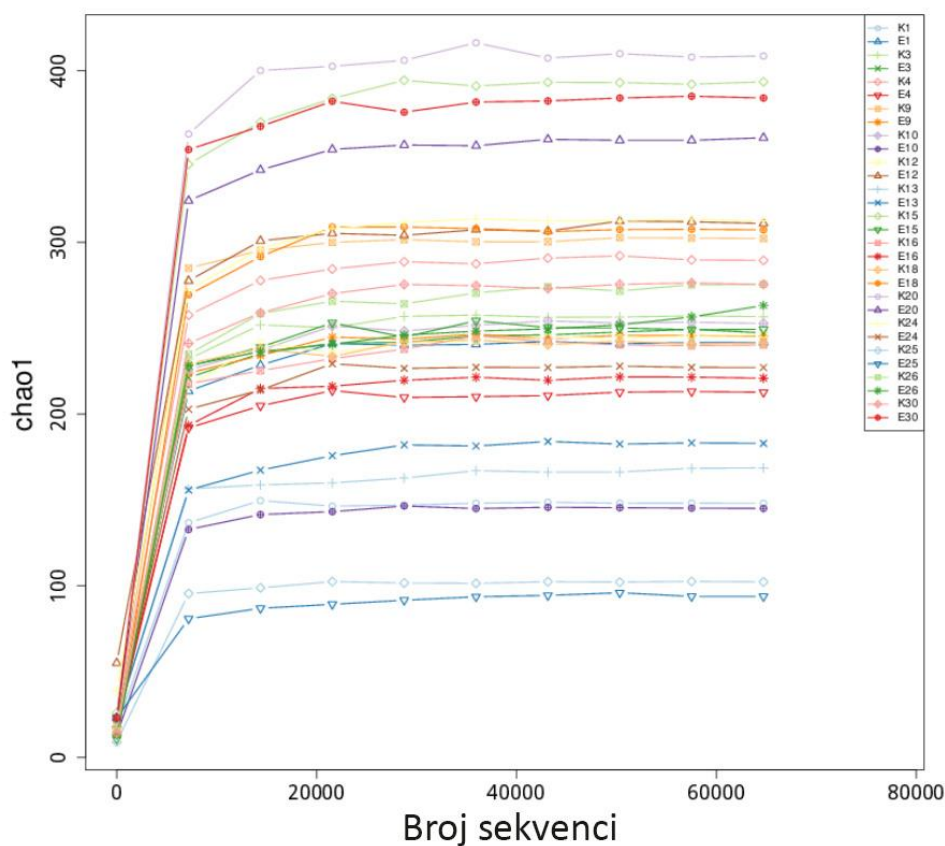
12f

E-eksperimentalna grupa
B-kontrolna grupa

Slika 12. Cvjetni dijagrami distribucije ASV u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi na osnovu različitih faktora rizika

4.4.3.1. Rarefakcija uzoraka

U ovom ispitivanju je urađena rarefakcija na nivou najnižeg očitano uzorka kao što je prikazano na Slici 13.



Slika 13. Rarefakcija uzoraka

4.4.4. Alfa i beta diverzitet

4.4.4.1. Alfa diverzitet

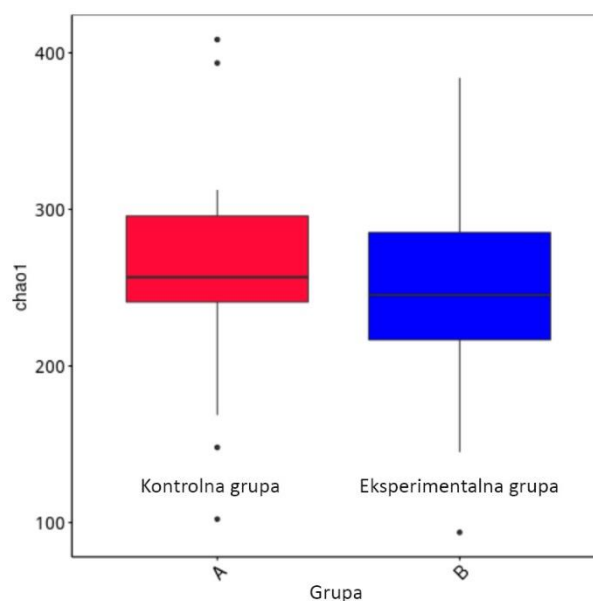
Alfa-diverzitet predstavlja raznovrsnost vrsta unutar jedne zajednice. U ovom ispitivanju su ispitana 3 indeksa alfa-diverziteta, koji su označeni kao Chao1, Shannonov i Simpsonov indeks (Tabela 10).

Tabela 10. Indeksi alfa diverziteta za sve pojedinačne uzorke

Uzorak	ASV	Chao1	Shannon	Simpson
K1	148	148.000	5.017	0.946
E1	240	241.615	5.519	0.953
K3	256	256.667	5.113	0.923
E3	244	247.214	4.889	0.918
K4	288	289.474	6.126	0.973
E4	211	212.667	5.585	0.949
K9	301	302.154	6.088	0.971
E9	244	245.312	5.640	0.962
K10	251	252.714	5.859	0.966
E10	145	145.000	4.967	0.946
K12	244	246.100	5.775	0.962
E12	307	310.929	6.173	0.974
K13	166	168.625	5.349	0.960
E13	179	182.929	5.330	0.950
K15	388	393.440	6.453	0.979
E15	249	249.333	4.907	0.929
K16	239	240.154	5.824	0.965
E16	220	220.833	5.395	0.954
K18	241	241.545	4.910	0.892
E18	305	307.250	5.284	0.940
K20	406	408.444	6.659	0.983
E20	356	360.875	6.612	0.981
K24	311	312.440	6.002	0.970
E24	227	227.056	5.430	0.947
K25	102	102.200	4.044	0.859
E25	0.687	93.750	0.927	0.073
K26	269	275.500	5.457	0.937
E26	245	263.200	5.807	0.965
K30	272	275.462	4.802	0.897
E30	381	384.000	6.495	0.979

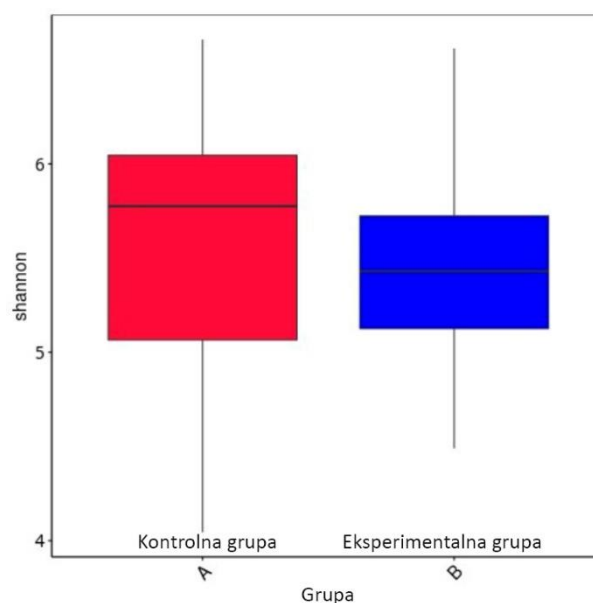
Chao1 indeks predstavlja bogatstvo vrsta i direktno je vezan za broj različitih ASV detekovanih u uzorku. Vrijednosti Chao1 indeksa za sve uzorke unutar grupa su bile bez statističke razlike ($p=0,611$). Broj vrsta koje su detektovane u kontrolnoj grupi je iznosio od 102 do 406, pa je i Chao1 indeks iznosio od 102,20 do 408,44, sa prosječnom vrijednošću od 260,86 +/- 81,28. U eksperimentalnoj grupi broj vrsta je iznosio od 93 do 381, pa je i

Chao1 indeks varirao od 93,75 do 384,00, sa prosječnom vrijednošću od 246,13 $\pm$ 75,59 (Slika 14).



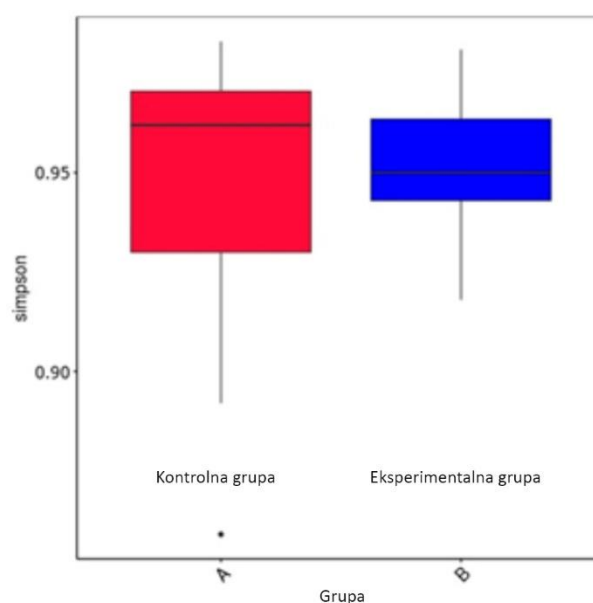
Slika 14. Vrijednosti Chao1 indeksa kod obje grupe

Shannon i Simpson indeksi opisuju diverzitet, odnosno obilje i ujednačenost vrsta u mikrobnjoj zajednici unutar uzorka. Shannonov indeks se mijenja kao posljedica promjene učestalosti najrjeđih vrsta, dok Simpsonov indeks varira zavisno od zastupljenosti najčešćih vrsta. Shannonov indeks govori u prilogu diverziteta i mjeri ukupan broj taksonomskih grupa u uzorcima i njihov procenat. Što je veća raznolikost zajednice i što su vrste ravnomernije raspoređene, to je veći Shannonov indeks. U kontrolnoj grupi Shannonov indeks je iznosio 5,56 $\pm$ 0,69, a u eksperimentalnoj grupi je iznosio 5,5 $\pm$ 0,59 (Slika 15). Nije uočena statistički značajna razlika između grupa ($p=0,79$).



Slika 15. Shannonov indeks u grupama ispitanika

Simpsonov indeks karakteriše ujednačenost zastupljenosti vrsta unutar zajednice, odnosno u crijevnom mikrobiomu djece i mjeri vjerovatnoću da će dvije nasumično odabrane ASV biti pripadnici iste vrste. Vrijednost mu varira od 0 do 1, pri čemu veća vrijednost ovog indeksa govori u prilog veće ujednačenosti vrsta unutar uzorka. U kontrolnoj grupi prosječna vrijednost je iznosila 0.945 ± 0.036 (0,859-0,983), a u eksperimentalnoj grupi 0.951 ± 0.18 (0,918-0,981). U obe grupe je bila podjednaka ujednačenost i zastupljenost vrsta ($p=0,57$) (Slika 16).

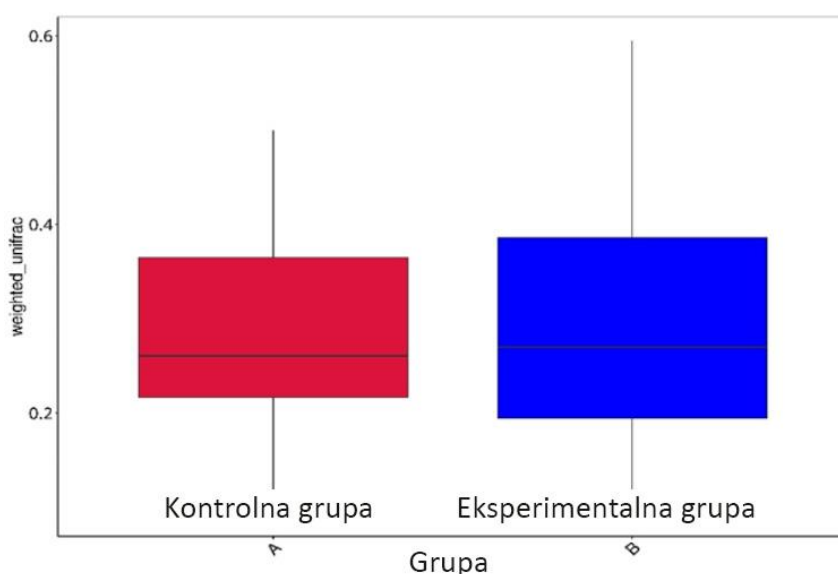


Slika 16. Vrijednost Simpsonovog indeksa u ispitivanim grupama

4.4.4.2. Beta diverzitet

Beta diverzitet poredi razliku u raznolikosti prisutnih vrsta kod dvije ili više zajednica, odnosno u našem slučaju u crijevnom mikrobiomu djece sa atopijskim dermatitisom i njihovih srodnika, tj. braće/sestara bez oboljenja. Beta diverzitet je prikazan preko ponderisanog Unifrac indeksa i pomoću Bray Curtisovog indeksa preko analize glavnih koordinata (PCoA).

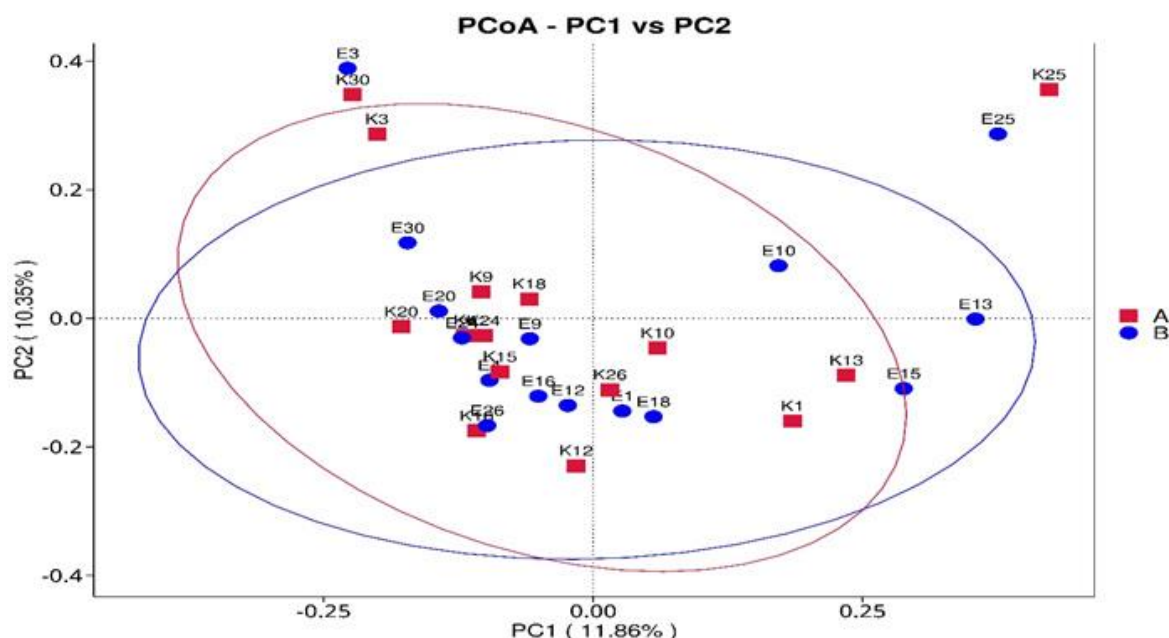
Ponderisani Unifrac indeks (indeks jedinstvene metrike frakcija) mjeri filogenetsku udaljenost između ASV u filogenetskom stablu na osnovu dužine grane stabla koji vodi do potomaka iz jednog ili drugog okruženja. Ovaj indeks spada u kvantitativne mjere, jer osim prisustva vrste, detektuje i njenu zastupljenost. U ovom istraživanju ponderisani Unifrac indeks je kod obe grupe bio bez statistički značajne razlike, kao što je prikazano na Slici 17 ($p=0,083$).



Slika 17. Poređenje vrijednosti ponderisanog Unifrac indeksa između grupa

Beta-diverzitet se može još dodatno prikazati i preko analize glavnih koordinata (PCoA), koja koristi nekoliko indeksa (Bray-Curtis, Jaccard, nepodnerisani i ponderisani Unifrac indeks). Glavne koordinate su faktori koji doprinose najviše raznolikosti između grupa, pri čemu PC1 doprinosi najviše, PC2 je druga po redoslijedu itd. Procenat na svakoj osi pokazuje vrednost doprinosa komponente neskladu između uzoraka. U našem

istraživanju smo odabrali prikaz PCoA analize preko Bray-Curtisovog indeksa. Bray-Curtisov indeks mjeri različitost između mikrobnih zajednica i varira od 0 do 1, pri čemu 1 podrazumijeva potpunu različitost i po pitanju sastava i po pitanju obilja vrsta, dok 0 podrazumijeva da su iste vrste u istoj zastupljenosti prisutne u obe grupe ispitanika. Na osnovu rezultata Bray-Curtisovog indeksa je formiran grafik PCoA (Slika 18) gdje je prva koordinata detektovala prisutne ASV, a druga koordinata grupisanje ASV u taksone. Na osnovu ove analize uočava se da razlike u diverzitetu mikrobioma na osnovu prve koordinate u iznosu od 11,86% postoji kod parova E9K9, E10K10, E18K18 i E20K20. Razlike u diverzitetu na osnovu druge coordinate u iznosu od 10,35% je uočena kod parova E15K15, E18K18 i E26K26. Ono što je bitno napomenuti je da su te navedene razlike, iako prisutne, izuzetno male, jer iznose oko 10%.



Slika 18. Rezultati analize glavnih koordinata (PCoA) preko Bray-Curtisovog indeksa

4.4.5. Razlike između zajednica

Statistička analiza razlika između zajednica, odnosno ispitivanih grupa u ovom istraživanju je prikazana pomoću tri statistička testa (Anosim, MPRR i Adonis).

- 1) Anosim test (analiza sličnosti) pokazuje da li je varijacija između grupa veća od varijacije unutar same grupe. Iskazuje se preko R i p vrijednosti. R varira od -1 do 1, pri čemu pozitivne vrijednosti govore u prilog statistički značajne varijacije između grupa,

dok negativna R vrijednost govori u prilog značajne varijacije unutar samih grupa. p vrijednost manja od 0,05 pokazuje statističku značajnost. U našem slučaju vrijednost R je -0,036, a p je 0,889 što znači da nije bilo statistički značajne varijacije između grupa, niti unutar grupa.

- 2) MPRR (*Multi-response permutation procedure*) analiza je slična prethodnom testu i pokazuje da li postoji statistička značajnost u strukturi mikrobnih zajednica ispitivanih grupa. Negativna A vrijednost govori da je varijacija unutar grupa veća nego između grupa, dok pozitivna vrijednost govori suprotno. Niska vrijednost koloni dobijena A vrijednost govori u prilog neznatne unutargrupne varijacije, dok visoke vrijednosti u koloni očekivana delta vrijednost označava da je velika razlika između grupa. Sve ove razlike umaju statističku značajnost jedino ukoliko je p manje od 0,05. U ovom istraživanju je uočeno da su varijacije dobijene u ovom istraživanju bez statističke razlike, tj. da ne postoji značajna niti razlika unutar grupa niti između grupa (Tabela 11)

Tabela 11. Razlika između grupa prikazana MPRR analizom

Grupe	A-vrijednost	Delta-vrijednost -dobijena-	Delta-vrijednost -očekivana-	Statistička značajnost (p)
A-B	-0.00639	0.75232	0.74754	0.983

- 3) Adonis test je neparametarska multivarijantna analiza varijanse koja na osnovu Bray-Curtis indeksa analizira i objašnjava značajnost grupisanja uzoraka (Tabela 12).

Tabela 12. Razlika između grupa prikazana Adonis testom

Grupe	Stepen slobode	Suma kvadrata devijacije	Prosječna suma kvadrata devijacije/ stepen slobode	F vrijednost testa	R (odnos varijansi)	P
A-B	1 (28)	0.19258 (8.05405)	0.19258 (0.28764)	0.66951	0.02335 (0.97665)	0.983

Na osnovu rezultata sva tri testa možemo zaključiti da ne postoji razlika između sastava crijevnog mikrobioma kod djece sa atopijskim dermatitisom i njihovih zdravih srodnika.

4.4.5.1. Najznačajniji predstavnici unutar taksona koji su doprinijeli raznolikosti

Iako nije uočena razlika u beta diverzitetu crijevnog mikrobioma naše dvije grupe ispitanika, uz pomoć Simper testa se može pokazati najznačajniji predstavnici unutar svake taksonomske grupe koji najviše doprinose različitosti između zajednica. Na svakoj slici su prikazani odgovarajući taksoni (razdjel, klasa, red, porodica, rod i vrsta) kao i nazivi sa lijeve strane, relativna količina sa krugovima (veći krug govori u prilog većoj relativnoj zastupljenosti), a na desnom kraju se nalazi njihov doprinos varijabilnosti između grupa (Slike 19a – 19f).

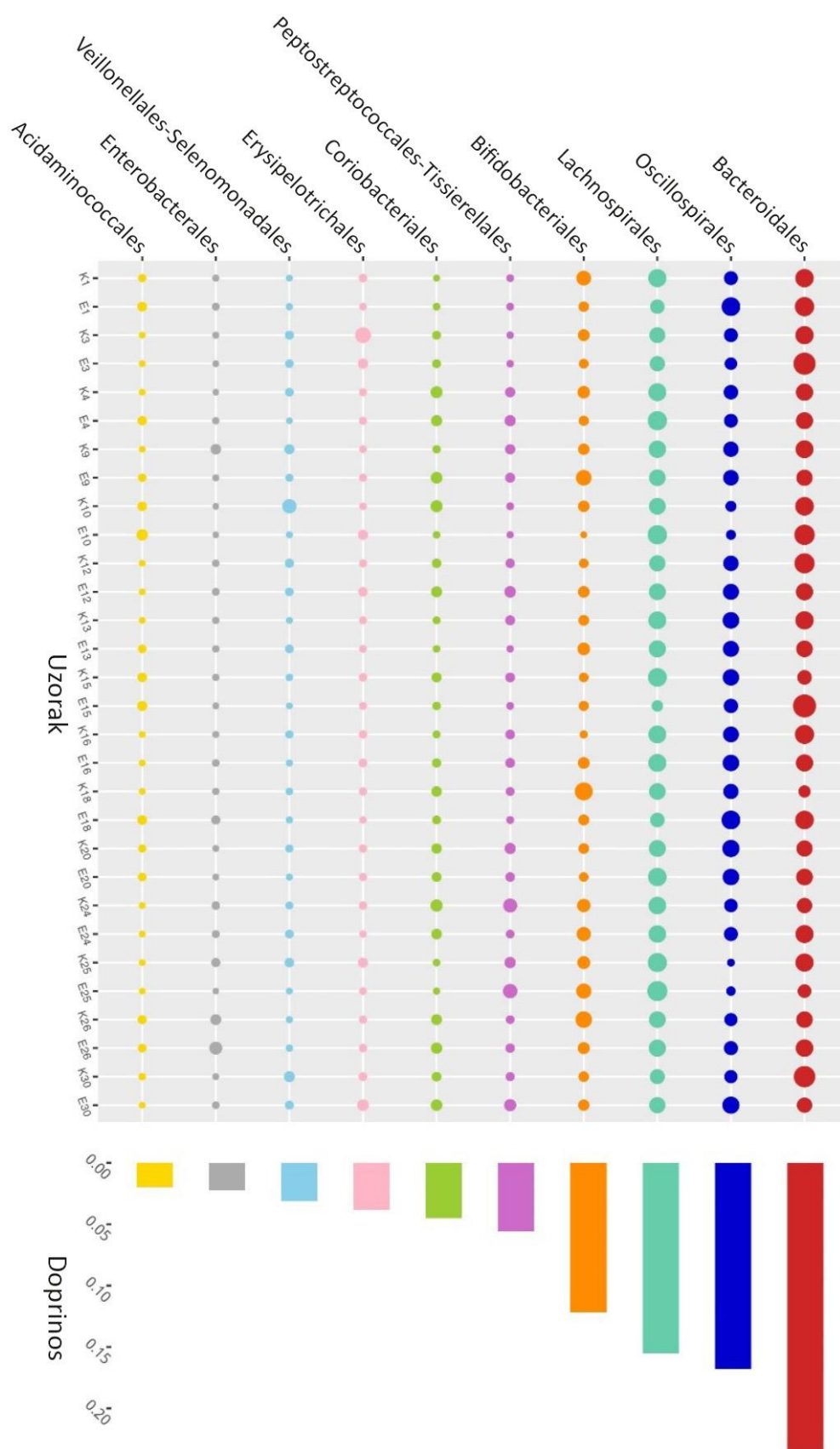
Slika 19a. Razdjeli koji su najviše doprinijeli intergrupnoj varijabilnosti



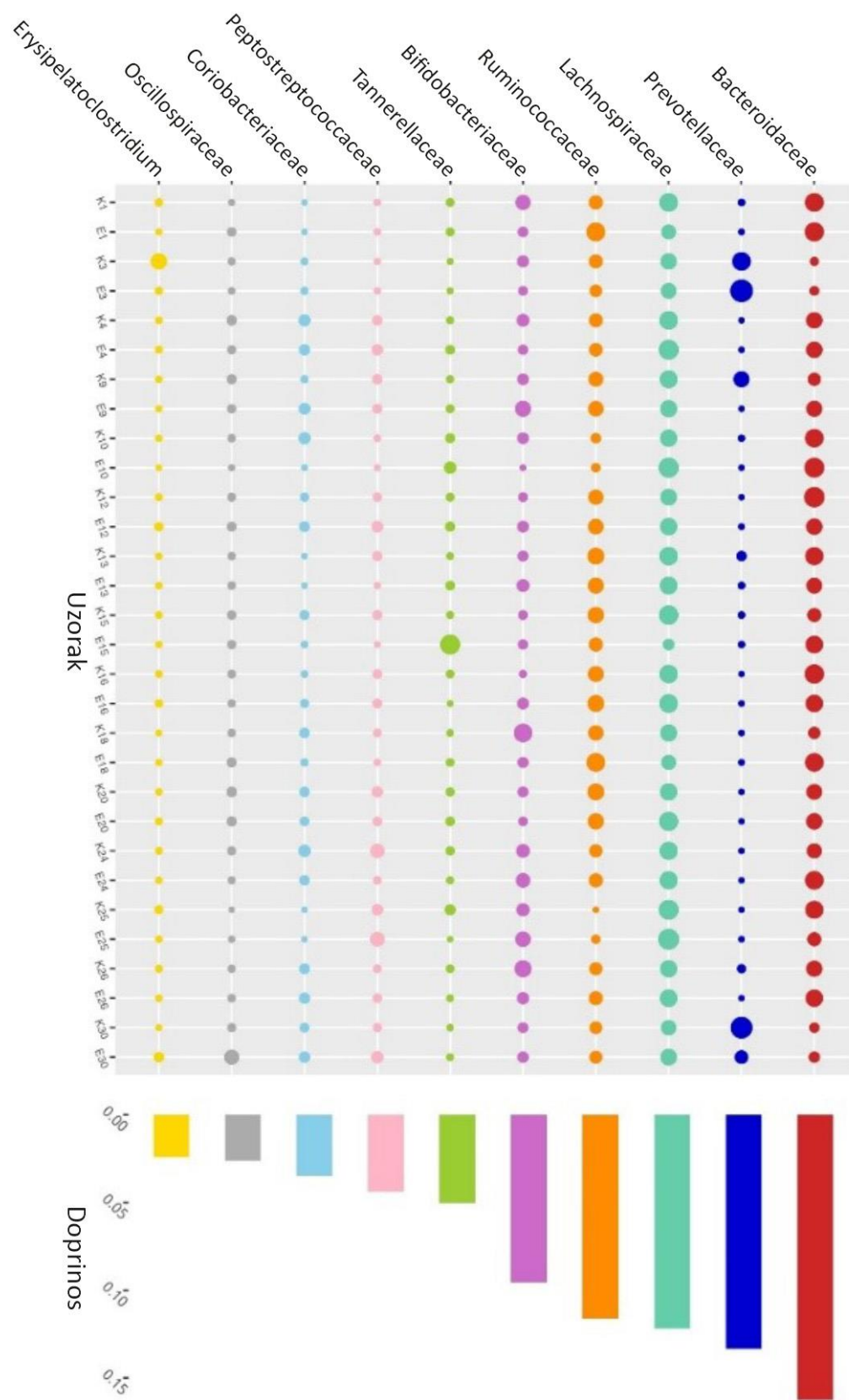
Slika 19b. Klase koji su najviše doprinijeli intergrupnoj varijabilnosti



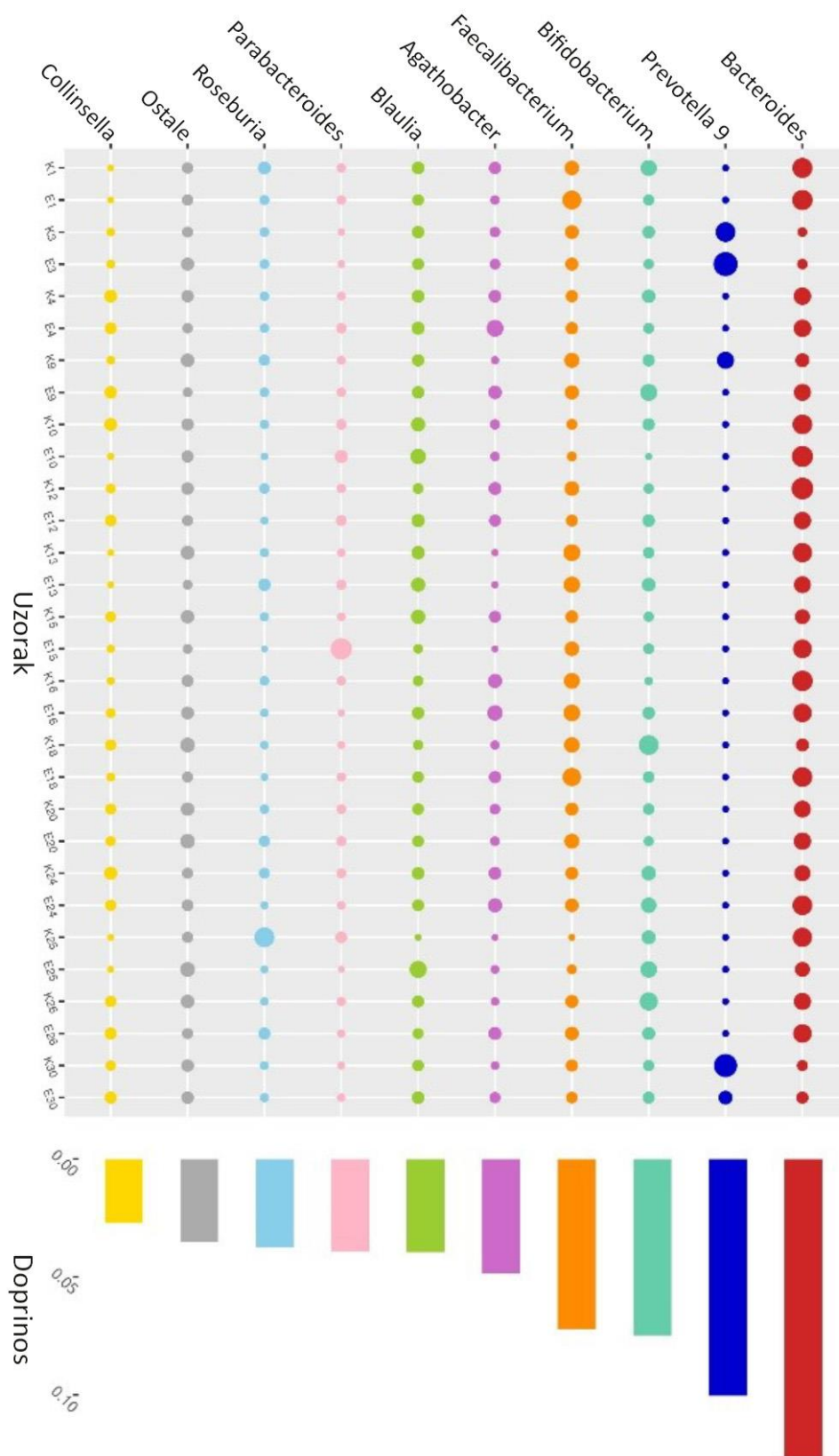
Slika 19c. Redovi koji su najviše doprinijeli intergrupnoj varijabilnosti



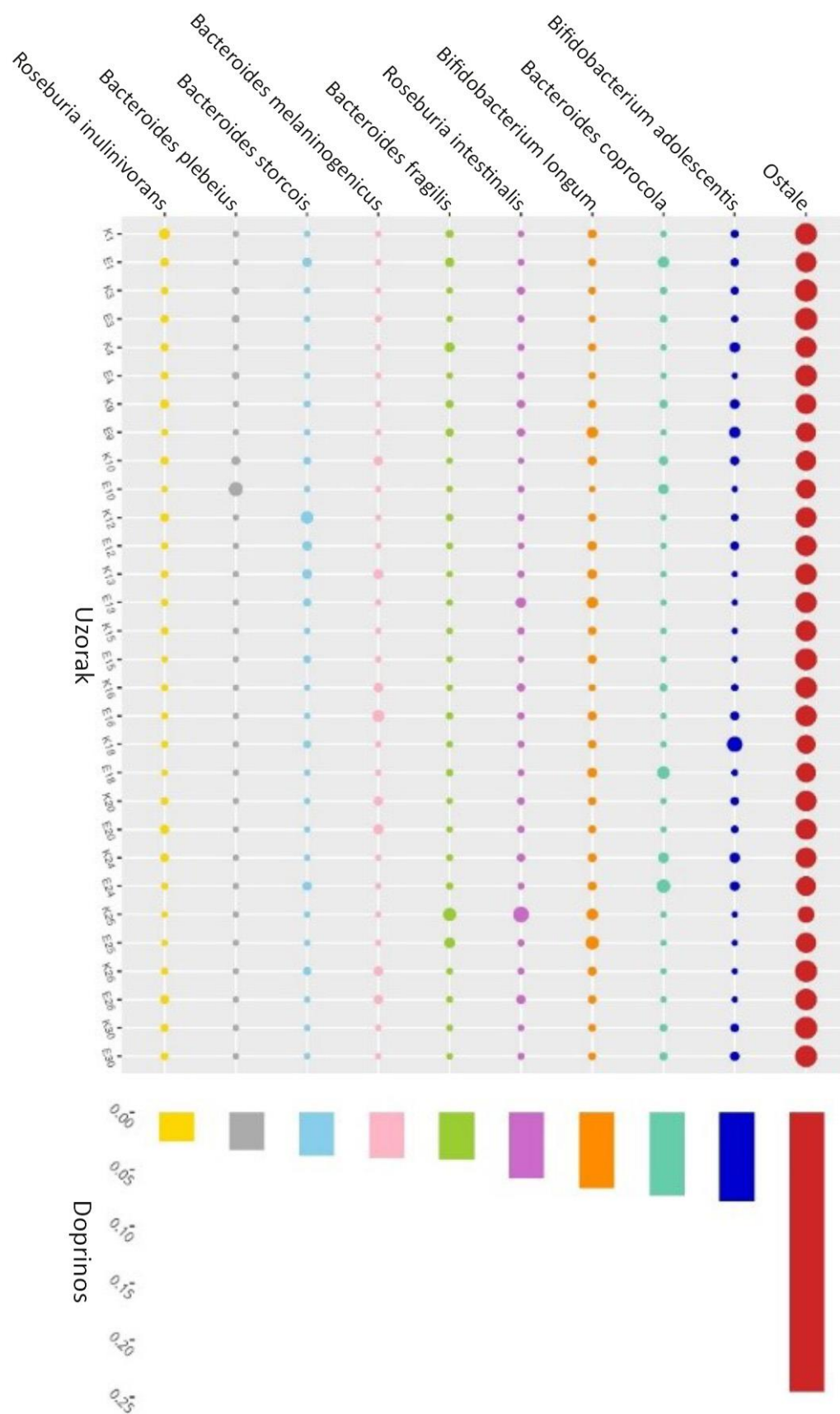
Slika 19d. Porodice koji su najviše doprinijeli intergrupnoj varijabilnosti



Slika 19e. Rodovi koji su najviše doprinijeli intergrupnoj varijabilnosti



Slika 19f. Vrste koji su najviše doprinijeli intergrupnoj varijabilnosti



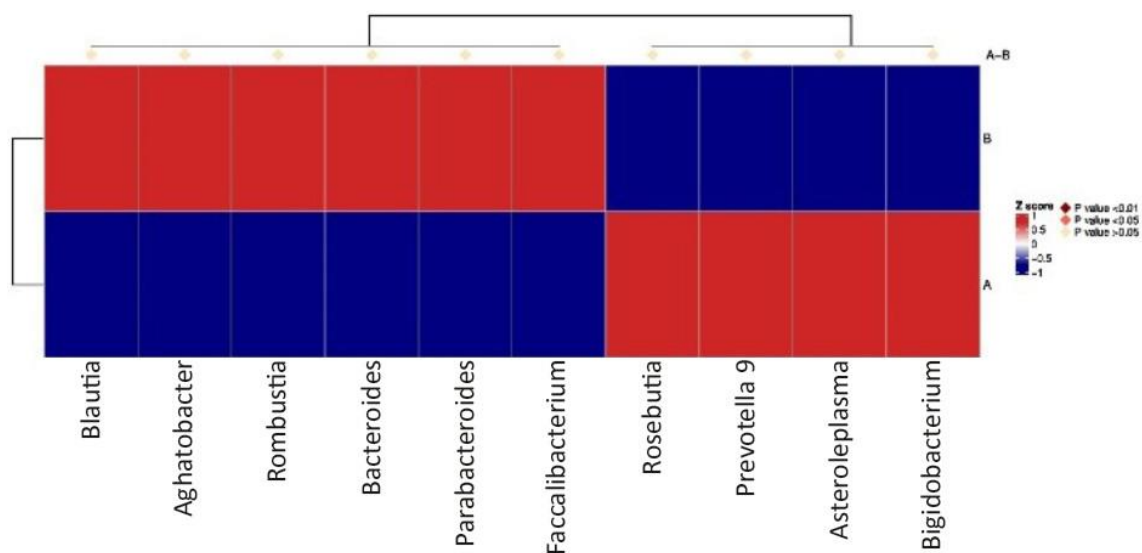
Razdjeli *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Actinobacteriota* i *Proteobacteria* su dali najznačajniji doprinos beta diverzitetu u našem ispitivanju (slika 12a). Pripadnici klase *Bacteroidia*, *Clostridia*, *Actinobacteria* i *Bacilli* su pokazali najveći uticaj na intergrupnu varijabilnost naših ispitanika (slika 12b). Na nivou reda su bakterije iz redova *Bacteroidales*, *Oscillospirales*, *Lachnospirales* i *Bifidobacteriales* bile najznačajnije za stvaranje varijacija između dvije ispitivane grupe (slika 12c). Na nivou porodice to su porodice *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* i *Lachnospiraceae* (slika 12d). Na nivou roda su bili bakterije iz rodova *Bacteroides*, *Prevotella* 9 i *Bifidobacterium* (slika 12e). Na nivou vrste to su bile *Bifidobacterium adolescentis*, *Bacteroides coprocola* i *Bifidobacterium longum* (slika 12f).

4.4.5.2. Prikaz dominantnih rodova i vrsta kod ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe

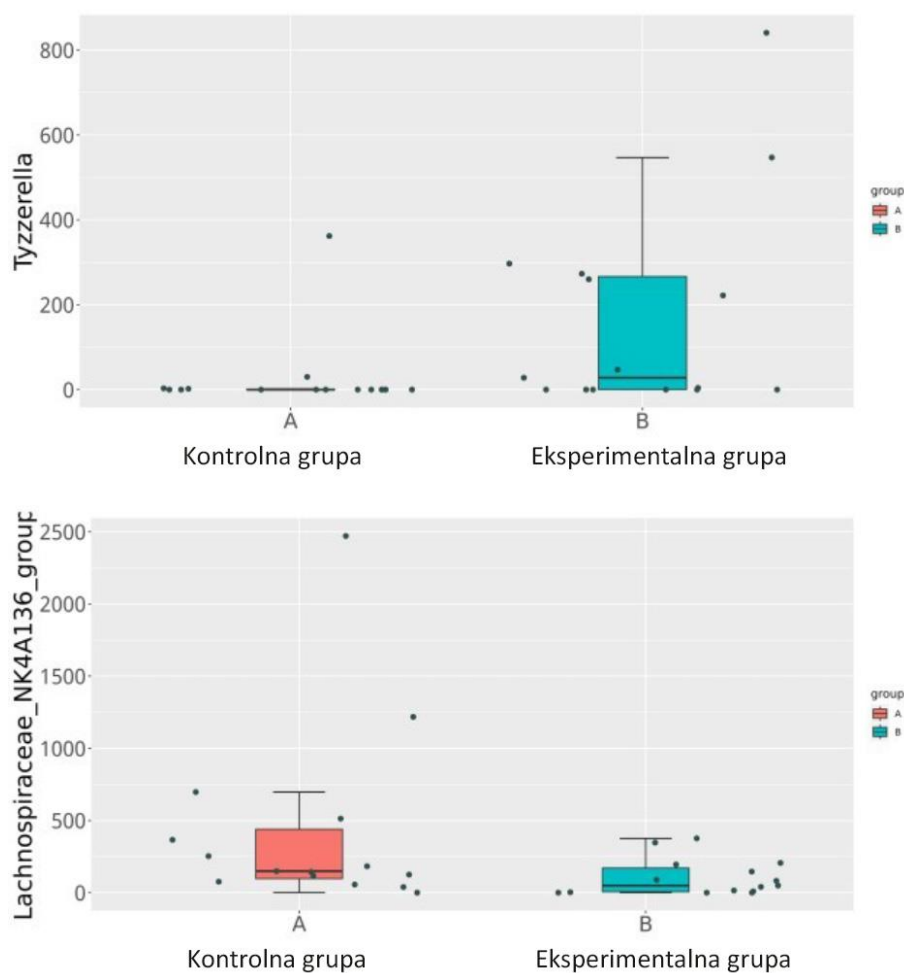
Prikaz dominantnih rodova i vrsta kod eksperimentalne i kontrolne grupe je urađen pomoću metagenomseq testa. Metagenomseq test je dizajniran da bi se odredili predstavnici u svakoj taksonomskoj grupi koje su različito zastupljene između dvije zajednice sa većim brojem uzoraka. Ovaj test se može koristiti i za povezivanje bolesti sa određenim bakterijama i testiranje njihove korelacije.

Iako na nivou ukupnog mikrobioma nisu nađene statistički značajne razlike između djece sa atopijskim dermatitisom i njihovih zdravih srodnika, na nivou rodova i vrsta ipak je uočeno da određene taksonomske grupe dominiraju u pojedinim grupama. Kad su u pitanju najzastupljeniji rodovi, diferencijalna analiza je ukazala da među zdravom djecom su dominirali *Rosburia*, *Bifidobacterium*, *Asteroleplasma* i *Prevotella* 9, dok su kod djece sa atopijskim dermatitisom dominirale *Blautia*, *Aghatobacter*, *Rombustia*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Parabacteroides*, ali bez statističke značajnosti (Slika 20).

Važno je naglasiti da je među oboljelom djecom nađena je statistička značajno veća učestalost roda *Tyzzarella* u nedominantnim rodovima, kao i značajno veća učestalost roda *Lachnospiraceae* NK4A136 među zdravim srodnicima (Slika 21).

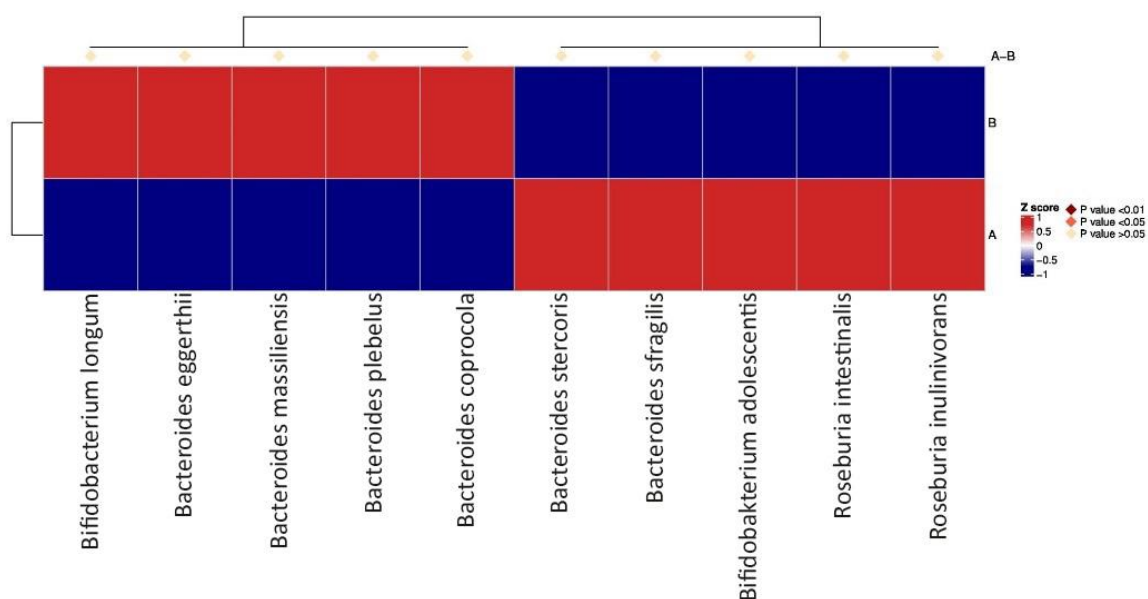


Slika 20. Zastupljenost dominantnih rodova među ispitivanim grupama

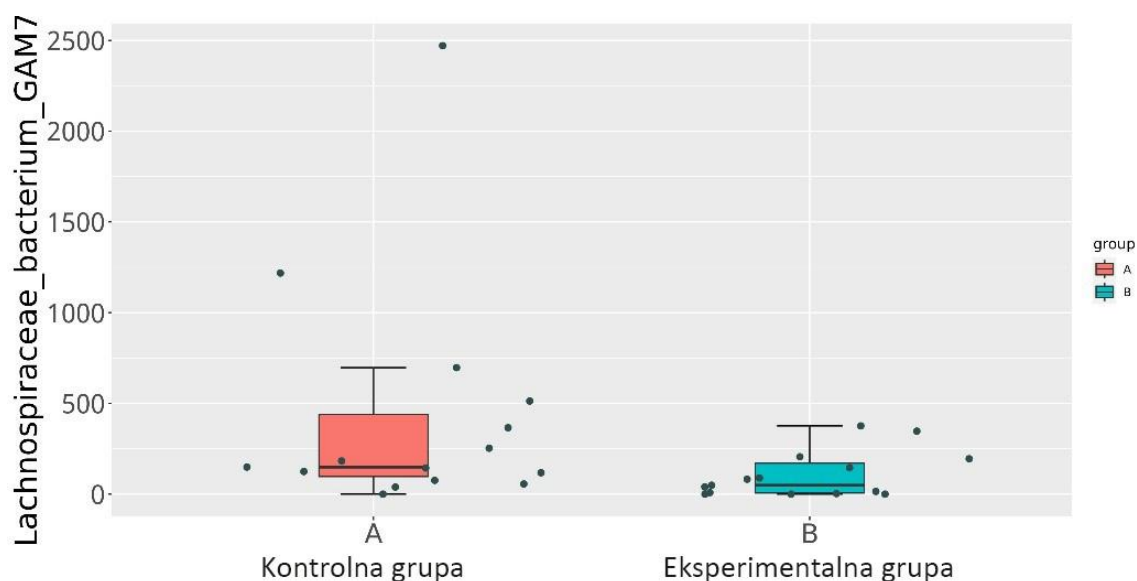


Slika 21. Prikaz statistički značajne razlike u rodovima *Tyzzerella* i *Lachnospiraceae* NK431A6 u ispitivanim grupama

Sličan rezultat je nađen i na nivou vrsta. Ako posmatramo vrste koje su dominirale u kontrolnoj i eksperimentalnoj grupi, uočava se da između njih ne postoji statistički značajna razlika (Slika 22). Diferencijalna analiza je pokazala da među zdravom djecom dominiraju *Roseburia inulinivorans* i *intestinalis*, i vrste iz roda *Bacteroides* (*fragilis* i *stercoris*) i *Bifidobacterium adolescentis*. Među bolesnom djecom su dominirale vrste iz roda *Bacteroides* (*corpcola*, *eggerthii*, *massiliensis* i *plebeius*) i *Bifidobacterium longum*. Statistički značajna razlika je uočena jedino kod nedominantne vrste *Lachnospiraceum* GAM7 koja je bila statistički značajno manje zastupljena među bolesnom djecom (Slika 23).



Slika 22. Vrste koje su dominirale u ispitivanim grupama

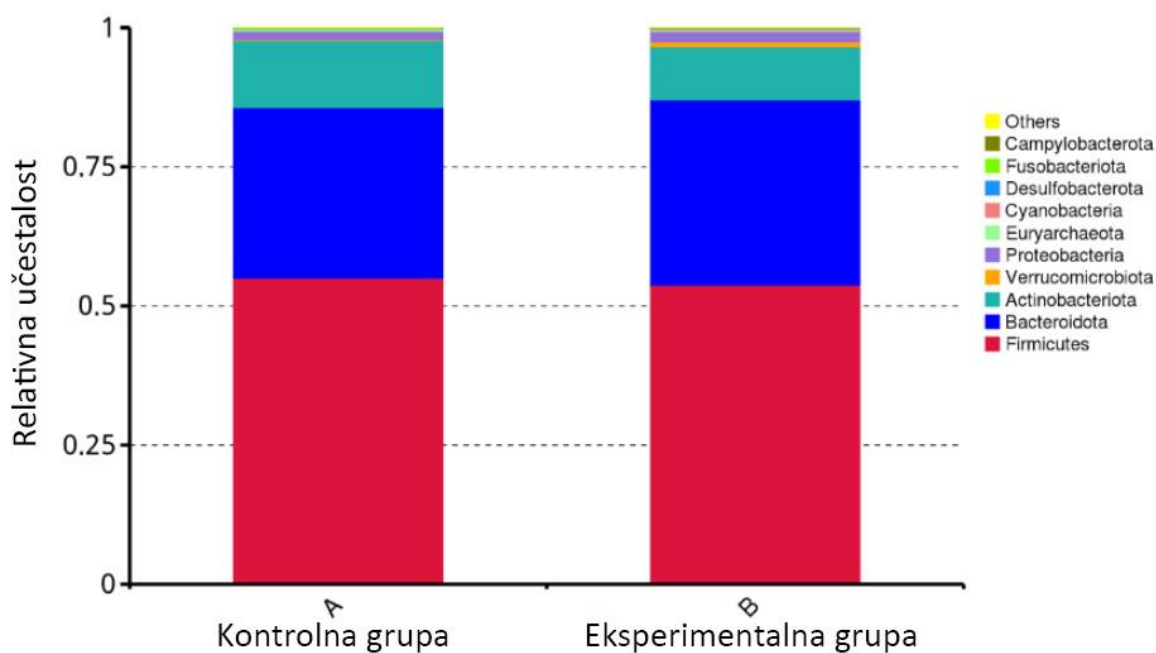


Slika 23. Zastupljenost *Lachnospiraceum* GAM7 u grupama ispitanika

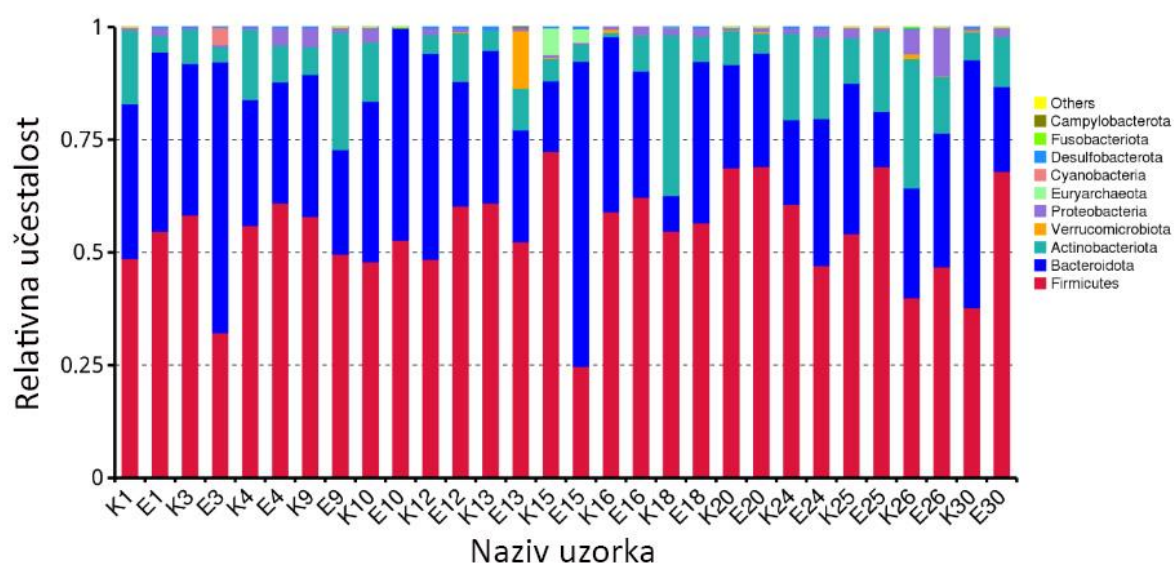
4.4.5.3. Relativna zastupljenost bakterija u crijevnom mikrobiomu prema taksonomskim grupama

4.4.5.3.1. RAZDIO

Na nivou razdjela, detektovano je 10 razdjela u kontrolnoj grupi i 11 razdjela u eksperimentalnoj grupi. Ako posmatramo razdjele najučestalija 4 razdjela su bila ista u obe grupe i to *Firmicutes* (55,1%, odn. 53,7%), *Bacteroidota* (30,6% odn. 33,2%), *Actinobacteriota* (12%, odn 9,5%) i *Proteobacteria* (1,5%, odn 1,9%). U grupi A je peti najučestaliji razdio bio *Euryarchaeota* sa učestalošću od 0,4%, a u grupi B *Verrucomicrobiota* sa 0,8%. Jedinstven razdio za grupu A je bio *Fusobacteriota*, a za grupu B *Campylobacterota* i *Synergistota*. Na Slikama 24. i 25. su prikazane relativne učestalosti razdjela po grupama i kod svih ispitanika



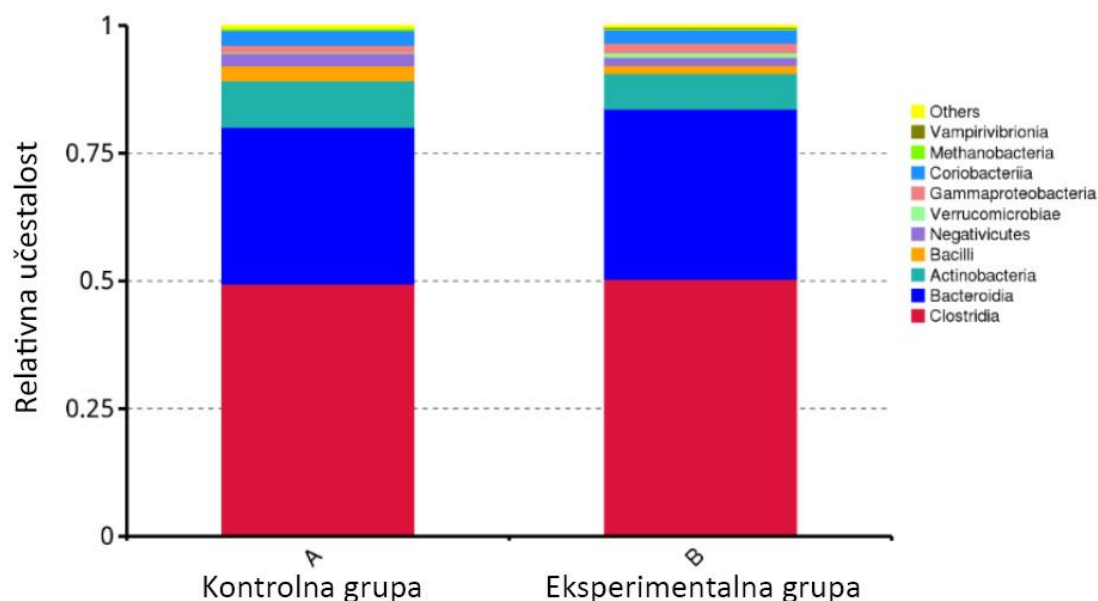
Slika 24. Relativna učestalost razdjela u ispitivanim grupama



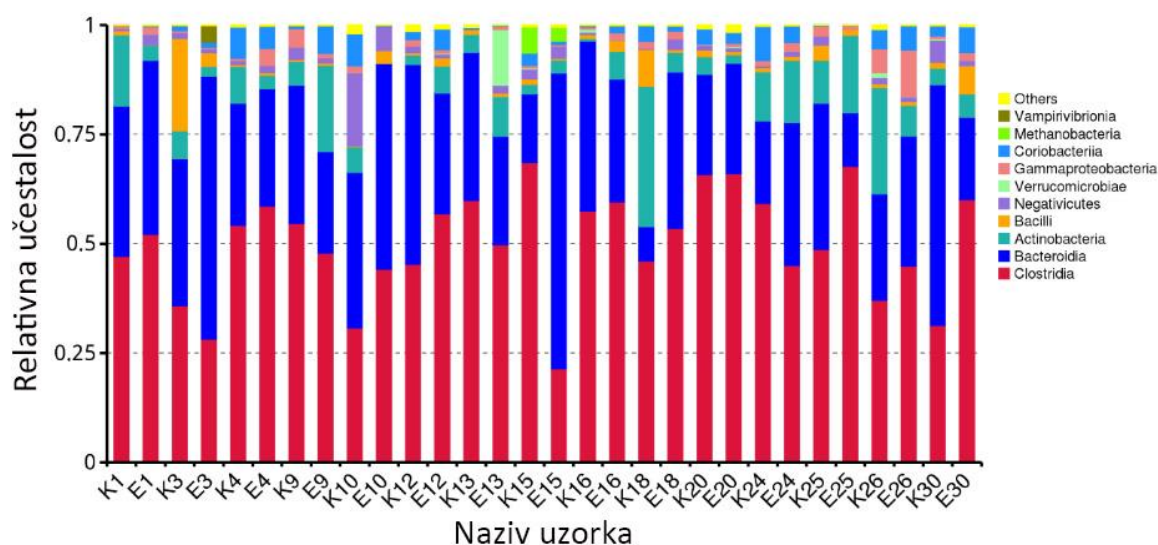
Slika 25. Relativna učestalost razdjela u pojedinačnim uzorcima ispitanika

4.4.5.3.2. KLASE

U eksperimentalnoj grupi je detektovano 16 klasa, a u kontrolnoj 17 različitih klasa bakterija. U obje grupe su bile podjednako zastupljene iste klase *Clostridia* (49,4%, odnosno 50,4%), *Bacteroidia* (30,6%, odnosno 33,2%), *Actinobacteria* (9,1%, odnosno 6,9%), *Coriobacteria* (2,9%, odnosno 2,6%) i *Bacilli* (2,8%, odnosno 1,6%). Klase koje su bile jedinstvene za kontrolnu A grupu su *Fusobacteria*, *Lentispheria* i *Syntrophomonadia*, dok su samo u eksperimentalnoj B grupi detektovane *Synergistia* i *Campylobacteria*. Relativna učestalost klasa po grupama i među svim ispitanicima su prikazane na Slikama 26. i 27.



Slika 26. Relativna učestalost klasa po grupama

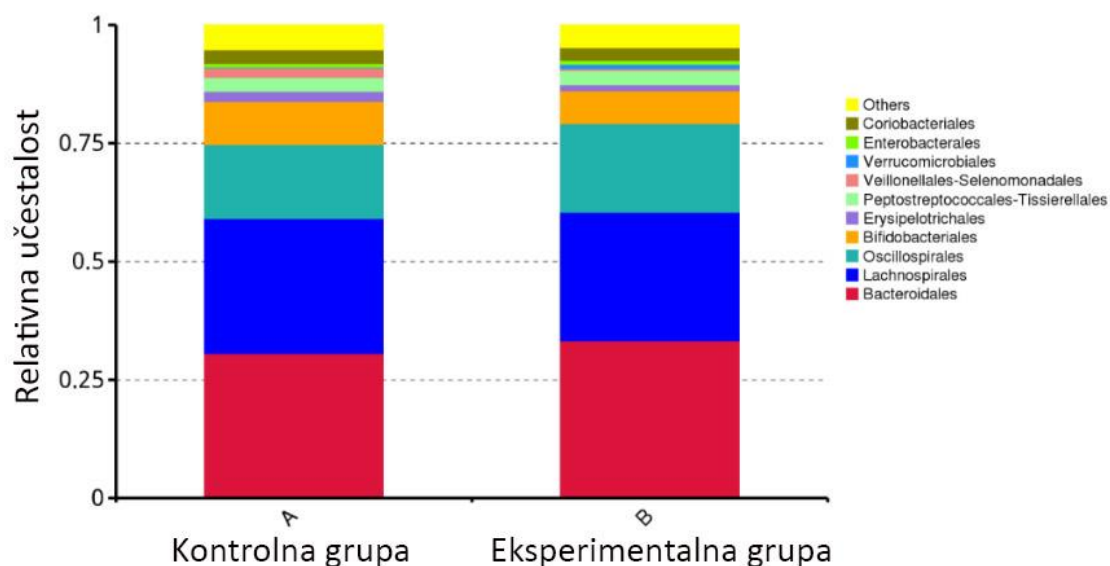


Slika 27. Relativna učestalost klasa bakterija kod pojedinačnih uzoraka ispitanika

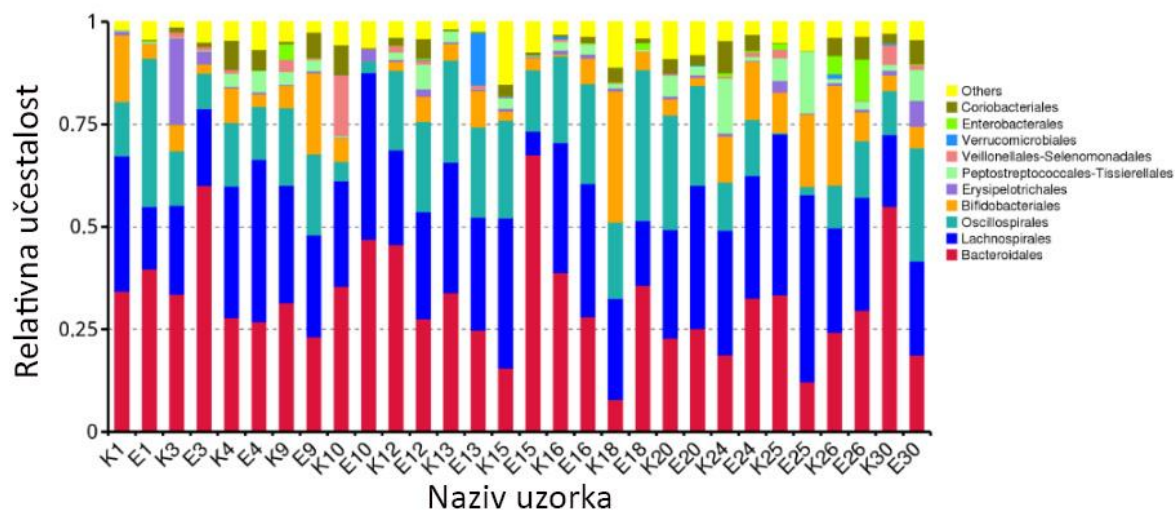
4.4.5.3.3. REDOVI

U obje grupe je detektovano po 35 redova. Kad su u pitanju redovi, u obje grupe su najučestaliji bili *Bacteriodales* (30,6%, odn. 33,2%), *Lachnospirales* (28,5%, odn. 27,1%), *Oscillospirales* (15,6%, odn. 18,7%), *Bifidobacteriales* (9,1%, odn. 6,9%), *Peptostreptococcales-Tissierellales* (2,9%, odn. 3%), *Coriobacteriales* (2,9%, odn. 2,6%) i *Erysipelotrichales* (2,1%, odn. 1,2%). Redovi jedinstveni za grupu A su bili *Fusobacteriales*,

Victivallales, *Izomoplasmatales* i *Syntrophomonadales*. za grupu B jedinstveni redovi su bili *Micrococcales*, *Opitutales*, *Synergistales* i *Campylobacteriales*. RA bakterijskih redova po grupama i među pojedinačnim ispitanicima je prikazan na Slikama 28. i 29.



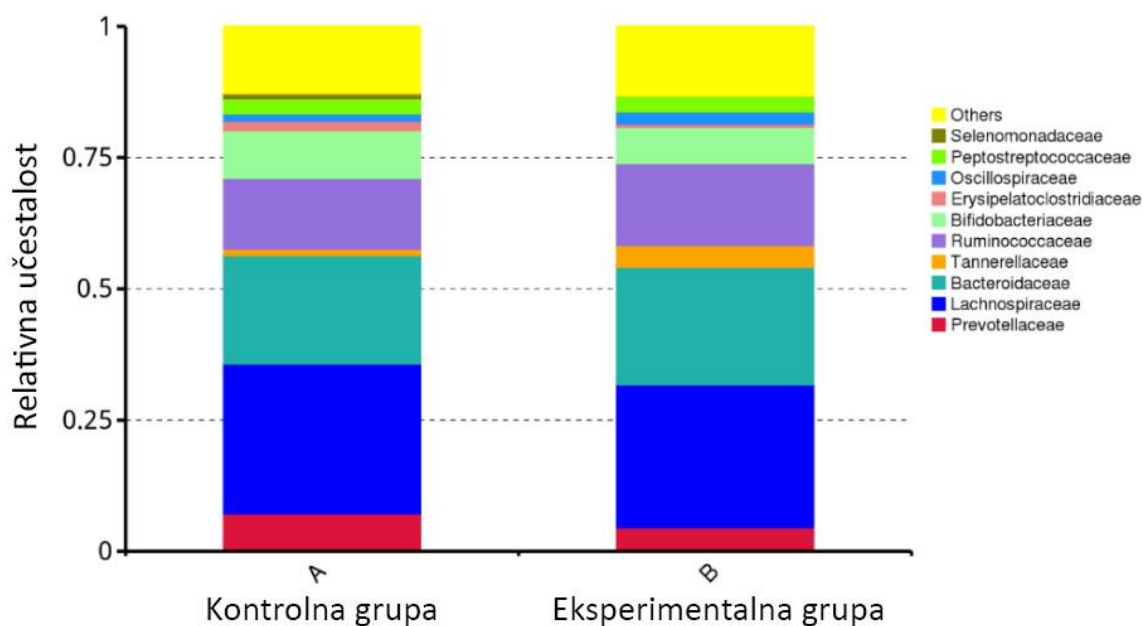
Slika 28. Relativna učestalost bakterijskih redova među grupama



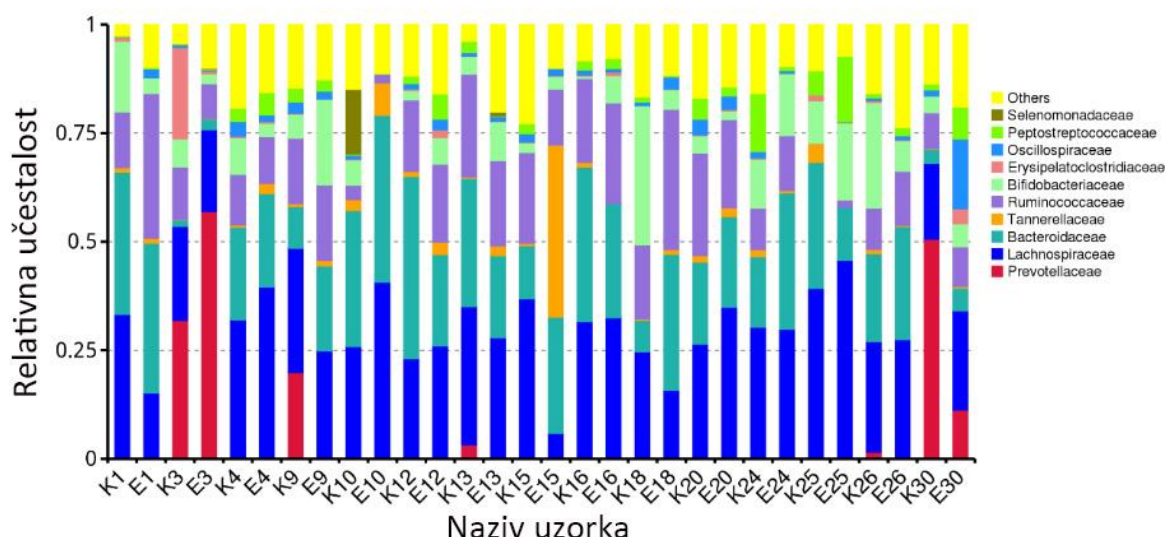
Slika 29. Relativna učestalost bakterijskih redova u pojedinačnim uzorcima ispitanika

4.4.5.3.4. PORODICE

U eksperimentalnoj grupi je detetkovano 58 porodica, a u kontrolnoj 54 porodice. U obje grupe je bio i podjednak odnos između najzastupljeniji porodica: *Lachnospiraceae* (28,5%, odnosno 27,1%), *Bacteroidaceae* (20,7%, odn. 22,4%), *Bifidobacteriaceae* (9,1% odn 6,9%), *Prevotellaceae* (7,2%, odn. 4,5%), *Peptostreptococcaceae* (2,8%, odn. 2,9%), *Tannerellaceae* (1,1% odn. 4,1%) i *Oscillospiraceae* (1,3% odn. 2,3%). Porodice jedinstvene za kontrolnu A grupu su *Hungateiclostridiaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Muribaculaceae*, *Victivallaceae*, *Syntrophomonadaceae*, *unidentified_Saccharimonadales* i *vadinBE97*. U eksperimentalnoj B grupi su jedino detektovane *Micrococcaceae*, *unidentified_Gastranaerophilales*, *unidentified_Coriobacteriales*, *Puniceicoccaceae*, *Staphylococcaceae*, *Ethanoligenenaceae*, *Saccharimonadaceae*, *unidentified_Rhodospirillales*, *Aerococcaceae*, *Synergistaceae* i *Campylobacteraceae*. Slike 30. i 31. pokazuju relativnu zastupljenost bakterijskih klasa po grupama i među pojedinačnim ispitanicima.



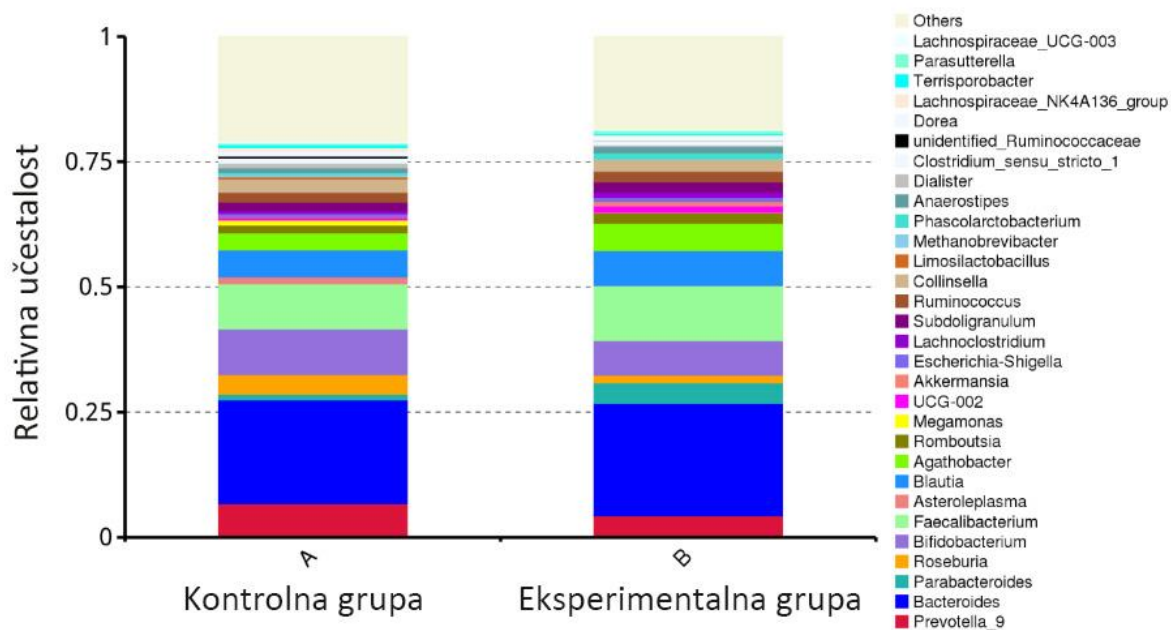
Slika 30. Relativna učestalost bakterijskih klasa po grupama



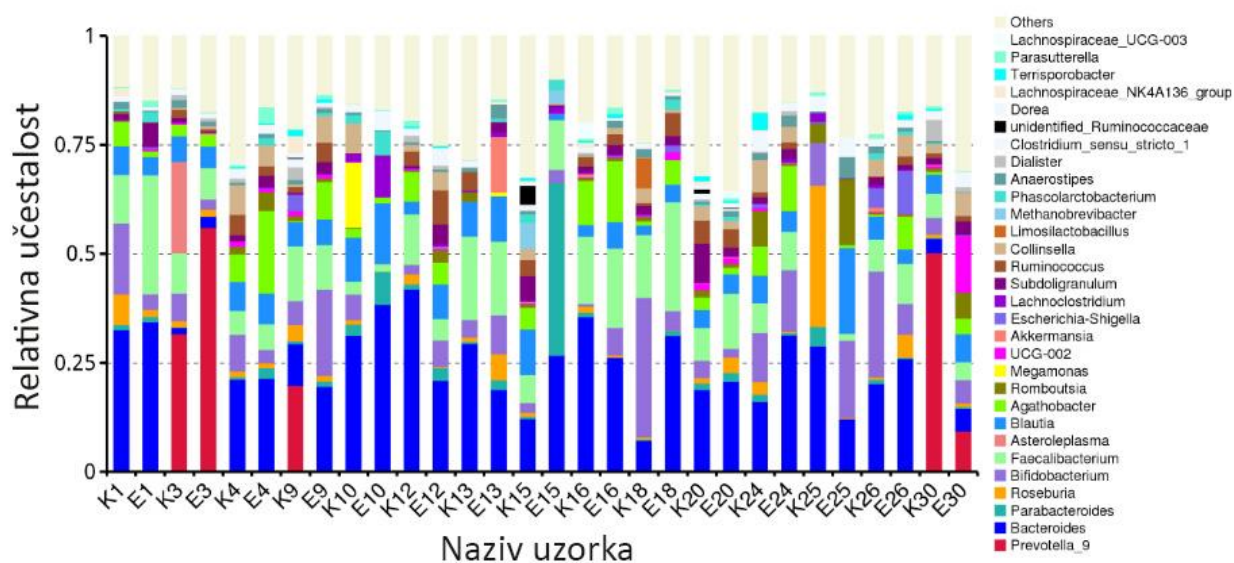
Slika 31. Relativna zastupljenosti bakterijskih klasa u pojedinačnim uzorcima ispitanik

4.4.5.3.5. RODOVI

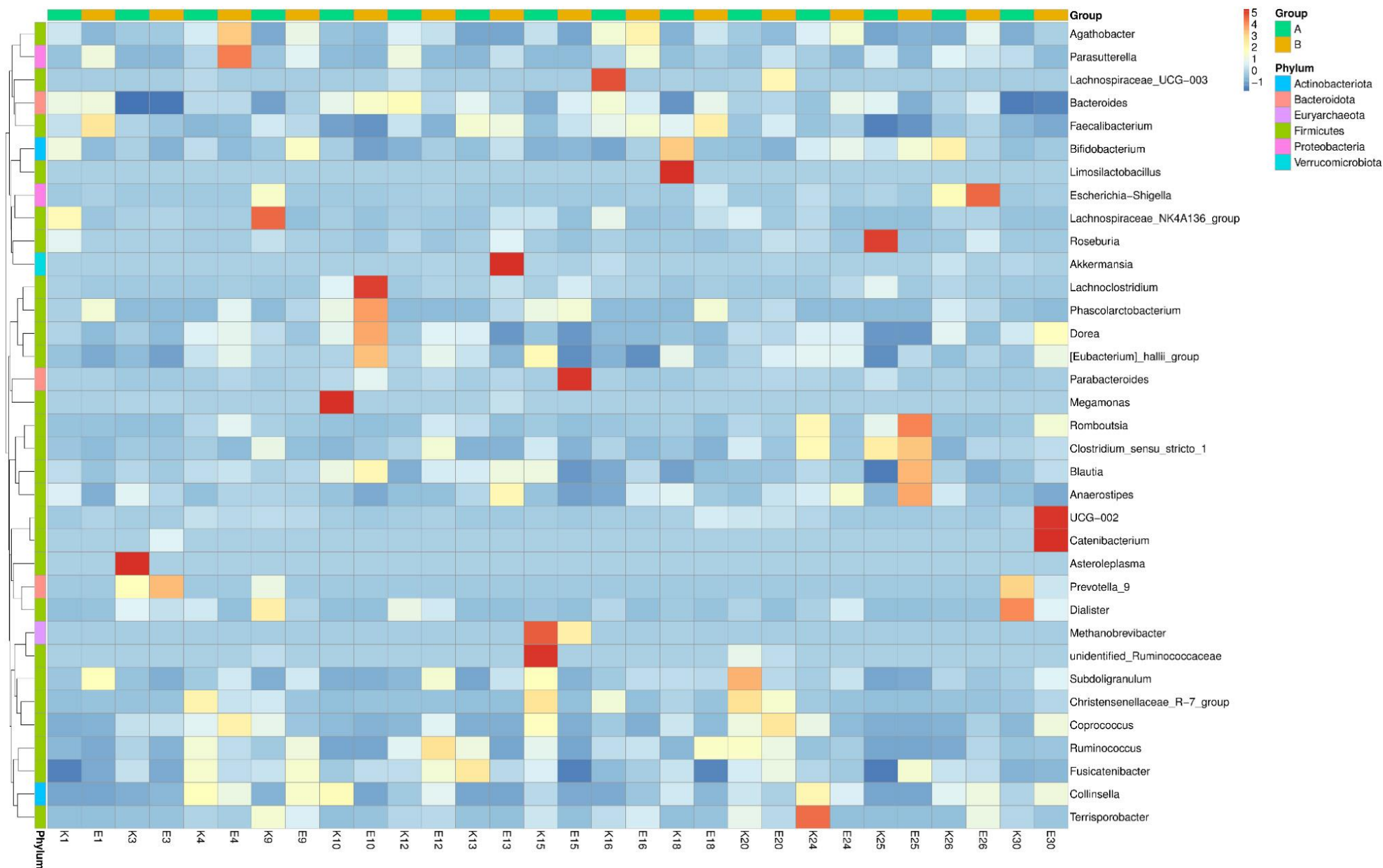
Na nivou roda je detektovano 175 rodova u kontrolnoj grupi, i 182 roda u eksperimentalnoj grupi. Na nivou rodova, u A grupi su bili najzastupljeniji *Bacteroides* (20,7%), *Bifidobacterium* (9,1%), *Faecalibacterium* (9%), *Prevotella_9* (6,7%), *Blautia* (5,3%), *Roseburia* (3,9%), *Aghatobacter* (3,3%) i *Romboustia* (1,5%). U B grupi su najbrojniji bili rodovi *Bacteroides* (22,4%), *Feacalibacterium* (11%), *Blautia* (6,9%), *Bifidobacterium* (6,9%), *Aghatobacter* (5,4%), *Parabacteroides* (4,1%), *Romboustia* (2,1) i *Roseburia* (1,5%). Rodovi jedinstveni za A grupu su *Limosilactobacillus*, *Fusobacterium*, *unidentified_Prevotellaceae*, *Pediococcus*, *Oribacterium*, *Alloscardovia*, *Leuconostoc*, *Allisonella*, *Murdochiella*, *Aggregatibacter*, *unidentified_Saccharimonadales*, *unidentified_vadinBE97*, *Negativicoccus* i *Rikenella*. Za grupu B su bili jedinstveni rodovi *Catenibacterium*, *unidentified_Gastranaerophilales*, *Rothia*, *Raoultibacter*, *Catabacter*, *Anaerococcus*, *Faecalitalea*, *Finegoldia*, *Staphylococcus*, *Acetanaerobacterium*, *unidentified_Rhodospirillales*, *Murdochiella*, *Lactonifactor*, *Abiotrophia*, *Atopobium*, *Mailhella*, *Aggregatibacter*, *Ligilactobacillus*, *Pyramidobacter*, *Facklamia*, *Negativicoccus*, *Cellulosilyticum* i *Campylobacter*. Slike 32. i 33. pokazuju relativnu zastupljenost bakterijskih rodova po grupama i među pojedinačnim ispitanicima (Toplotna mapa 1).



Slika 32. Relativna zastupljenost najčešćih 30 bakterijskih rodova po grupama



Slika 33. Relativna zastupljenost bakterijskih rodova u pojedinačnim uzorcima ispitanika



Toplotna mapa 1. Mapa relativne zastupljenosti 30 najčešćih rodova detektovanih u mikrobiomu crijeva naših ispitanika

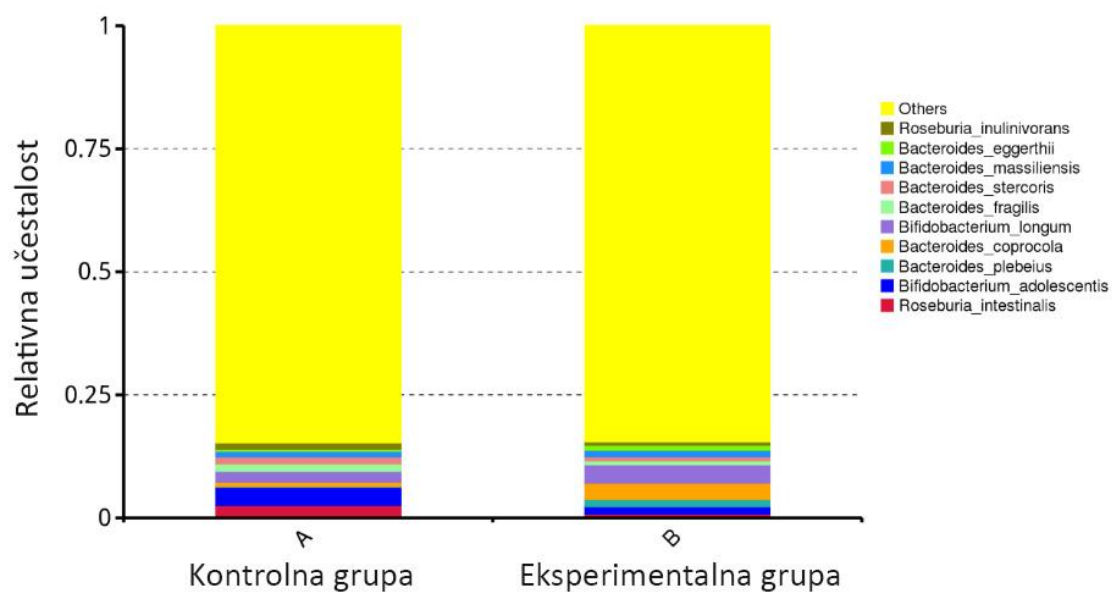
4.4.5.3.6. VRSTE

Na nivou vrste detektovani su geni za 145 vrsta u kontrolnoj i 138 vrsta u eksperimentalnoj grupi. Ako posmatramo vrste, najučestalije u kontrolnoj grupi su bile *Bifidobacterium adolescentis* (3,6%), *Roseburia intestinalis* (2,6%), *Bifidobacterium longum* (2,1%), *Bacteroides fragilis* (1,5%) i *Bacteroides stercoris* (1,4%). U eksperimentalnoj grupi najčešće su detektovane vrste *Bifidobacterium longum* (3,6%), *Bacteroides coprocola* (3,3%), *Bacteroides plebeius* (1,5%), *Bifidobacterium adolescentis* (1,4%) i *Bacteroides massiliensis* (1,3%).

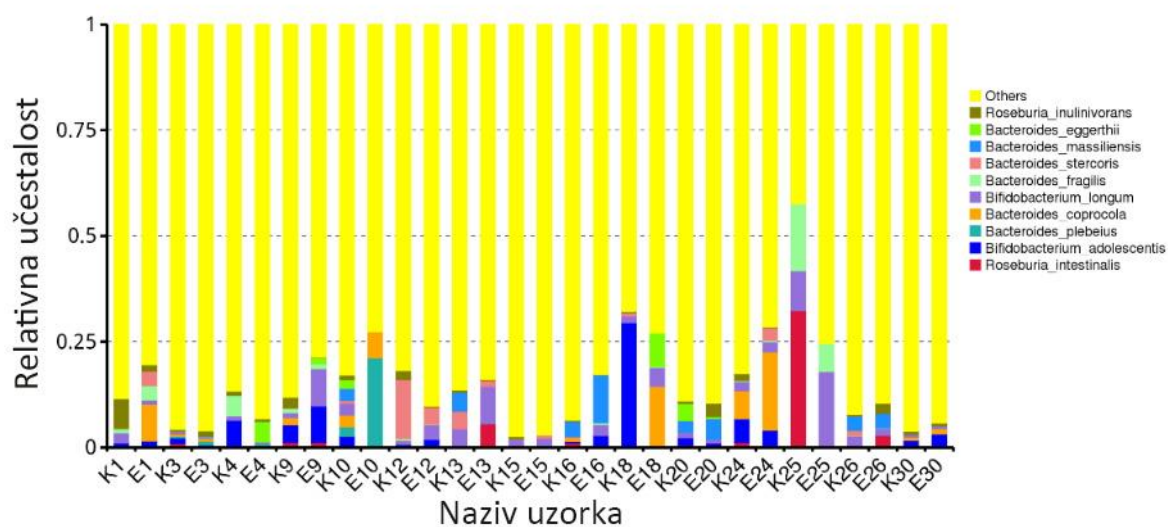
Jedinstvene vrste unutar kontrolne grupe su bile: *Lactobacillus mucosae*, *Bacteroides coprophilus*, *Dialister succinatiphilus*, *Bacteroides clarus*, *Bifidobacterium dentium*, *Clostridium tertium*, *Odoribacter laneus*, *Megasphaera micronuciformis*, *Bacteroides sp Smarlab 3302398*, *Bacteroides fluxus*, *Parabacteroides distasonis*, *Porphyromonas bennonis*, *Parasutterella secunda*, *Anaerostipes rhamnosivorans*, *Intestinimonas sp GM5*, *Prevotella buccalis*, *Corynebacterium argentoratense*, *Intestinimonas timonensis*, *Enterorhabdus sp Marseille-P3203T*, *Alloscardovia omnicolens*, *Corynebacterium glucuronolyticum*, *Flavonifractor plautii*, *Leuconostoc carnosum*, *Burkholderiales bacterium YL45*, *Murdochiella asaccharolytica*, *Peptoniphilus lacrimalis*, *Bacteroidales bacterium 55 9*, *Oribacterium sinus* i *Negativicoccus massiliensis*.

Jedinstvene vrste unutar eksperimentalne grupe su bile: *Colidextribacter massiliensis*, *Rothia mucilaginosa*, *Anaerotignum lactatifermentans*, *Raoultibacter massiliensis*, *Schaalia turicensis*, *Catabacter hongkongensis*, *Eubacterium limosum*, *Prevotella bivia*, *Haemophilus pittmaniae*, *Anaerococcus vaginalis*, *Dielma sp Marseille-P3110*, *Adlercreutzia mucosicola*, *Pseudoflavonifractor sp Marseille-P3106*, *Oscillibacter sp PC13*, *Lactococcus raffinolactis*, *Peptoniphilus sp KHD5*, *Azospirillum sp 47 25*, *Acidaminococcus intestini*, *Prevotella corporis*, *Desulfovibrio sp Marseille-P3199*, *Porphyromonas uenonis*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Campylobacter concisus*, *Parabacteroides sp*, *Peptoniphilus coxii*, *Olsenella sp oral taxon 807*, *Pyramidobacter pisciolens* i *Megasphaera elsdenii*.

(Slike 34 i 35 i Toplotna mapa 2)

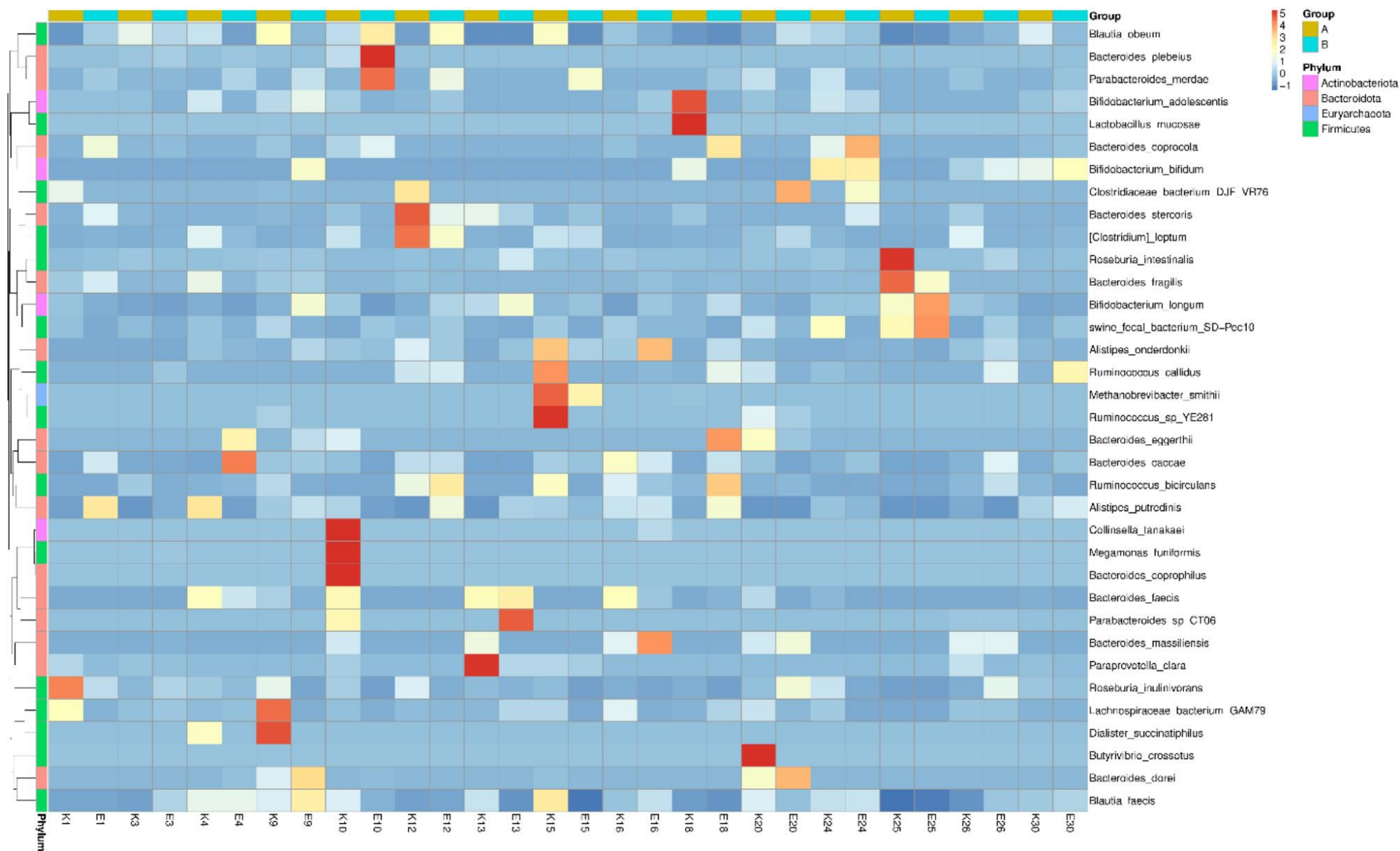


Slika 34. Relativna zastupljenost bakterijskih vrsta po grupama



Slika 35. Relativna učestalost deset najučestalijih vrsta u uzorku fecesa svakog ispitanika

Zastupljenost najučestalijih 35 vrsta za sve testirane pacijente je prikazan na toplotnoj karti 2. Vertikalne linije na X osi prikazuju pojedinačne pacijente i relativnu zastupljenost navedenih vrsta kod datog pacijenta, pri čemu je njihov ukupni zbir relativne učestalosti 1. Horizontalne linije pokazuju odnos u relativnoj zastupljenosti navedene vrste kod svih ispitivanih pacijenata. Relativna zastupljenost je prikazana nijansama i bojama crvene i plava, gdje su crvene nijanse oznake za učestale vrste, a nijanse plave za vrste koje nisu prisutne kod datih pacijenata. Pripadnost ovih vrsta određenim razdjelima i filogenetska povezanost je prikazana bojama na Y osi. Filogenetsko stablo je prikazano vertikalnim i horizontalnim linijama, gdje horizontalne linije pokazuju zajedničkog pretka, a vertikalne linije pokazuju njihovu međusobnu filogenetsku udaljenost.



Toplotna mapa 2. Relativna zastupljenost i filogenetska povezanost najčešćih 35 vrsta detektovanih kod ispitanika

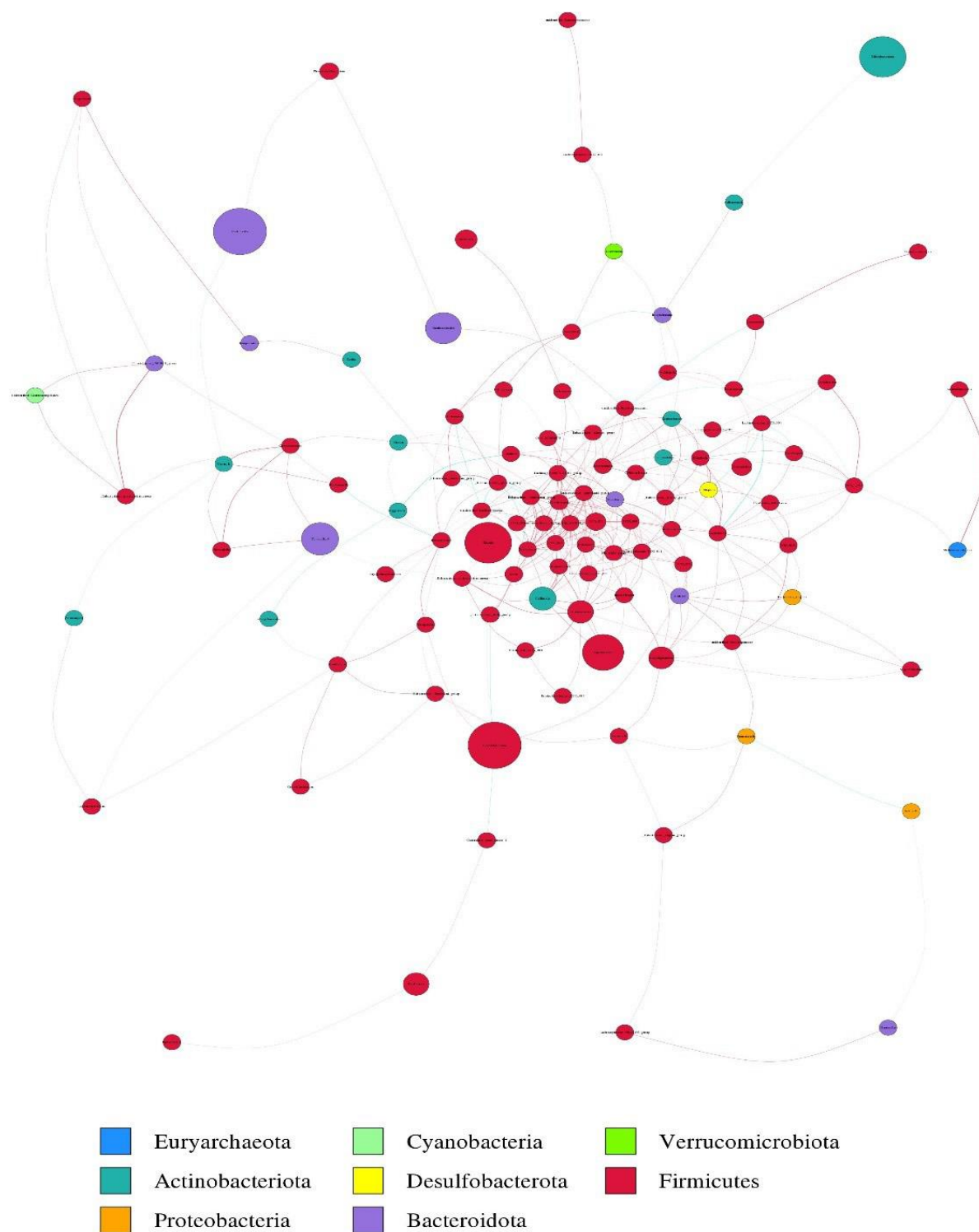
4.4.5.4. Povezanost i interakcije rodova unutar mikrobioma preko dijagrama mreže

Dijagram mreže vrsta se može koristiti da se vidi uticaj različitih faktora životne sredine na adaptabilnost mikroba, kao i dominantne vrste i grupe vrsta koje su u bliskoj interakciji u određenom okruženju. Ove dominantne vrste i grupe vrsta često igraju jedinstvenu i važnu ulogu u održavanju strukture i funkcionalne stabilnosti mikrobne zajednice u životnoj sredini.

Ono što je veoma značajno spomenuti je da se međusobni odnosi i povezanost rodova bakterija ipak razlikuju unutar ispitivanih grupa, što je prikazano na Slikama 15 i 16. Veličina kruga govori o jačini interakcije navedenog roda i njegovom uticaju na mikrobiom. Boja kruga predstavlja pripadnost odgovarajućem razdjelu, a linije pokazuju povezanost, pri čemu veći intenzitet govori u prilog veće povezanosti, a manji intenzitet boje u prilog slabije povezanosti. Crvena boja govori da je u pitanju pozitivna povezanost, a plava da je u pitanju negativna povezanost. Prikazani su samo rodovi kod kojih je relativno obilje bilo veće od 0,005%, Spearmanov koeficijent veći od 0,6, a vrijednost $p < 0,05$.

U grupi djece sa atopijskim dermatitisom (eksperimentalna grupa) najveća zastupljenost se uočava kod rodova *Aghatobacter*, *Feccalibacterium* i *Blautia* iz razdjela *Firmicutes*, *Bifidobacterium* iz razdjela *Actinobacteriota*, te rodova *Bacteroides*, *Parabacteroides* i *Prevotella* 9 u razdjelu *Bacteriodota*. Iako su ovi rodovi sa najvećom zastupljenošću, njihove interakcije sa drugim predstavnicima nisu toliko intenzivne, kao što se uočava za druge, manje zastupljene rodove naročito u razdjelima *Firmicutes*, *Actinobacteriota* i *Proteobacteria*. Značajne pozitivne interakcije u ovoj grupi se uočavaju između rodova koji pripadaju istom razdjelu (*Firmicutes*) i to: *Turicibacter* i *Terrisporobacter*, UCG 002, UCG 003 i UCG 009, *Odoribacter* i *Dialister*, *Lactococcus* sa *Peptostreptococcus* i *Streptococcus* rodovima, *Catenibacterium* i *Howardella*, *Selimonas*, *Tyzzarella* i *Enterococcus*. Rodovi koji pripadaju različitim razdjelima, a koji pokazuju značajnu pozitivnu reakciju su: *Methanobrevibacter* (*Euryarcheota*) i *Acidaminococcus* (*Firmicutes*), *Eubacterium ruminantium* grupa (*Firmicutes*) sa *Prevotellaceae* NK3BK31 grupa (*Bacteriodota*), *Megamonas* (*Firmicutes*) i *Paraprevotella* (*Bacteriodota*). Značajnije negativne interakcije se uočavaju između rodova *Oscilobacter* i *Lachnospiracea* UCG 004, *Veillonella* i *Lactococcus*, *Tyzzarela* i *Butyricomonas*. Rod *Eggerthella* se naročito ističe zbog negativne interakcije sa više rodova (*Dialister*, *Prevotella* 9, *Slackia* i *Senegalimassilia*), kao

i rod *Ruminococcus gnavus* grupa. U Tabeli 13 se nalazi spisak svih rodova, kao i njihova pripadnost razdjelima, koji se nalaze na Slici 36.



Slika 36. Međusobne interakcije rodova u sastavu crijevnog mikrobioma oboljele djece

Tabela 9. Spisak svih rodova i njihova pripadnost razdjelima u grupi oboljele djece

Ime roda	Razdjel
<i>GCA-900066575</i>	Firmicutes
<i>Family XIII AD3011 group</i>	Firmicutes
<i>Dialister</i>	Firmicutes
<i>Defluviitaleaceae UCG-011</i>	Firmicutes
<i>Caproiciproducens</i>	Firmicutes
<i>Collinsella</i>	Actinobacteriota
<i>Megamonas</i>	Firmicutes
<i>Erysipelotrichaceae_UCG-003</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae ND3007 group</i>	Firmicutes
<i>Monoglobus</i>	Firmicutes
<i>Erysipelatoclostridium</i>	Firmicutes
<i>Faecalibacterium</i>	Firmicutes
<i>Escherichia-Shigella</i>	Proteobacteria
<i>Roseburia</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae UCG-004</i>	Firmicutes
<i>Lactococcus</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae UCG-010</i>	Firmicutes
<i>Slackia</i>	Actinobacteriota
<i>Clostridium sensu stricto 1</i>	Firmicutes
<i>Prevotella 9</i>	Bacteroidota
<i>Enterococcus</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium ruminantium group</i>	Firmicutes
<i>UCG-009</i>	Firmicutes
<i>Tyzzereella</i>	Firmicutes
<i>Intestinibacter</i>	Firmicutes
<i>UC5-1-2E3</i>	Firmicutes
<i>UCG-003</i>	Firmicutes
<i>Phascolarctobacterium</i>	Firmicutes
<i>Unidentified Gastranaerophilales</i>	Cyanobacteria
<i>Fournierella</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium brachy group</i>	Firmicutes
<i>Odoribacter</i>	Bacteroidota
<i>Anaerostipes</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium eligens group</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium fissicatena group</i>	Firmicutes
<i>UBA1819</i>	Firmicutes
<i>Oscillospira</i>	Firmicutes

<i>Blautia</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium hallii</i> group	Firmicutes
<i>Dorea</i>	Firmicutes
<i>Ruminococcus</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group	Firmicutes
<i>Agathobacter</i>	Firmicutes
<i>Barnesiella</i>	Bacteroidota
<i>Intestinimonas</i>	Firmicutes
<i>Eggerthella</i>	Actinobacteriota
<i>Peptostreptococcus</i>	Firmicutes
<i>Prevotellaceae</i> NK3B31 group	Bacteroidota
<i>Lachnospira</i>	Firmicutes
<i>Colidextribacter</i>	Firmicutes
<i>Enterobacter</i>	Proteobacteria
<i>Unidentified Ruminococcaceae</i>	Firmicutes
<i>Methanobrevibacter</i>	Euryarchaeota
<i>Negativibacillus</i>	Firmicutes
<i>unidentified Lachnospiraceae</i>	Firmicutes
<i>Others</i>	Others
<i>Howardella</i>	Firmicutes
<i>Hungatella</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium ventriosum</i> group	Firmicutes
<i>Epulopiscium</i>	Firmicutes
<i>Butyricicoccus</i>	Firmicutes
<i>Olsenella</i>	Actinobacteriota
<i>Acidaminococcus</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium siraeum</i> group	Firmicutes
<i>Fusicatenibacter</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-003	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-001	Firmicutes
<i>NK4A214</i> group	Firmicutes
<i>Unidentified Ruminococcaceae</i>	Firmicutes
<i>Coprobacter</i>	Bacteroidota
<i>Prevotella</i>	Bacteroidota
<i>Romboutsia</i>	Firmicutes
<i>Bifidobacterium</i>	Actinobacteriota
<i>Candidatus Soleaferrea</i>	Firmicutes
<i>Marvinbryantia</i>	Firmicutes
<i>Ruminococcus torques</i> group	Firmicutes

<i>Gordonibacter</i>	Actinobacteriota
<i>Bacteroides</i>	Bacteroidota
<i>Streptococcus</i>	Firmicutes
<i>Actinomyces</i>	Actinobacteriota
<i>Akkermansia</i>	Verrucomicrobiota
<i>Clostridium innocuum</i> group	Firmicutes
<i>Flavonifractor</i>	Firmicutes
<i>Butyricimonas</i>	Bacteroidota
<i>Ruminococcus gnavus</i> group	Firmicutes
<i>Alistipes</i>	Bacteroidota
<i>Ruminococcus gauvreauii</i> group	Firmicutes
<i>Veillonella</i>	Firmicutes
<i>Catenibacterium</i>	Firmicutes
<i>Sellimonas</i>	Firmicutes
<i>Rothia</i>	Actinobacteriota
<i>Adlercreutzia</i>	Actinobacteriota
Family XIII UCG-001	Firmicutes
<i>Oscillibacter</i>	Firmicutes
Unidentified Oscillospiraceae	Firmicutes
<i>Sutterella</i>	Proteobacteria
<i>Senegalimassilia</i>	Actinobacteriota
UCG-002	Firmicutes
UCG-005	Firmicutes
CAG-56	Firmicutes
<i>Coprococcus</i>	Firmicutes
<i>Subdoligranulum</i>	Firmicutes
<i>Lachnoclostridium</i>	Firmicutes
<i>Haemophilus</i>	Proteobacteria
<i>Holdemanella</i>	Firmicutes
Unidentified Eubacterium coprostanoligenes group	Firmicutes
<i>Holdemania</i>	Firmicutes
<i>Paraprevotella</i>	Bacteroidota
<i>Paludicola</i>	Firmicutes
<i>Bilophila</i>	Desulfobacterota
<i>Coprobacillus</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium xylanophilum</i> group	Firmicutes
<i>Terrisporobacter</i>	Firmicutes
<i>Enterorhabdus</i>	Actinobacteriota
<i>Parasutterella</i>	Proteobacteria

<i>Christensenellaceae R-7 group</i>	Firmicutes
<i>Anaerotruncus</i>	Firmicutes
<i>Parabacteroides</i>	Bacteroidota
<i>Turicibacter</i>	Firmicutes

U grupi zdravih srodnika (Slika 37) uočava se najveća zastupljenost rodova *Fecallibacter*, *Roseburia* i *Aghatobacter* iz razdjela *Firmicutes*, *Bacteroides* i *Prevotella* 9 iz *Bacteriodota* i roda *Bifidobacterium* iz *Actinobacteriota* razdjela. Slično bolesnoj djeci i kod zdravih srodnika se uočava značajna pozitivna korelacija među manje zastupljenim rodovima iz razdjela *Firmicutes* (*Eubacterium xylanophilum* grupa, *Eubacterium ventriosum* grupa, UCG 002, 005 i 009 grupe i dr), kao i pozitivna korelacija rodova *Enterorhabdus*, *Colinsella* i *Gordonibacter* iz razdjela *Actinobacteriota* sa rodovima iz razdjela *Firmicutes*. U ovoj grupi se uočavaju drugačije pozitivne povezanosti unutar istog razdjela, npr. *Howardella* sa *Acidaminococcus* i *Lactococcus* rodovima unutar istog razdjela (*Firmicutes*), a još upečatljivije su značajne pozitivne povezanosti rodova iz razdjela *Firmicutes* sa drugim razdjelima. Tako rodovi *Odoribacter*, *Coprobacter* i *Alistipes* iz razdjela *Bacteriodota* pokazuju značajnu pozitivnu interakciju sa rodovima iz razdjela *Firmicutes*, za razliku od bolesne djece kod kojih se ista pozitivna povezanost nešto slabijeg intenziteta uočava kod rodova *Colinsella*, *Gordonibacter* i *Enterorabdus* iz *Bacteriodota* razdjela sa rodovima iz razdjela *Firmicutes*. Dodatnu raznolikost povećava rod *Eggerthella* iz razdjela *Actinobacteriota* koja ostvaruje pozitivnu korelaciju sa rodovima iz razdjela *Firmicutes* kod zdravih srodnika, dok kod bolesne djece se uočavaju uglavnom negativne korelacije ovog roda sa drugim bakterijama. Kod zdravih srodnika se uočava i veći broj pozitivnih veza između rodova iz različitih razdjela, npr: rodovi *Escherichia* i *Klebsiella* su povezani sa rodovima *Enterococcus*, zatim *Olsenella* (*Actinobacteriota*) sa rodovima *Megamonas* (*Firmicutes*) i *Desulfovibrio* (*Desulfobacterota*), kao i *Libanicoccus* (*Actinobacteriota*) sa *Asteroleplasma* (*firmicutes*) i *Prevotellaceae* NK3B31 grupa (*Bacteriodota*). Negativne korelacije su uočene kod rodova *Bacteroides* (prema rodovima GCA 900066575, *Ruminococcus*, *Slackia* i *Eubacterium coprostanoligenes* grupa) i *Paraprevotella* (prema rodovima *Lachnospiraceae* UCG 003 i NK4A136 grupama) iz razdjela *Bacteroidota*, zatim kod rodova *Haemophilus* (prema rodovima *Flavonifractor*, *Oscilibacter* i UBA 1819) i *Sutterella* (prema rodovima *Parasutterella*, *Turicibacter* i *Intestinibacter*) iz razdjela *Proteobacteria*. Rodovi iz razdjela *Firmicutes* sa najznačajnijim negativnim korelacijama su

bili *Ruminococcus gnavus* grupa, što se podudara sa bolesnom djecom, kao i rodovi *Lachnospirillum* i *Eutyricoccus*, što je jedinstvena interakcija za ovu grupu ispitanika. U Tabeli 14 je spisak svih rodova i njihova pripadnost razdjelima koji se nalaze na slici A.



Slika 37. Međusobne interakcije rodova u sastavu crijevnog mikrobioma zdravih srodnika

Tabela 14. Spisak rodova i njihova pripadnost razdjelima u sastavu crijevnog mikrobioma zdrave djece

Ime roda	Razdjel
<i>Roseburia</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium ruminantium group</i>	Firmicutes
<i>Alistipes</i>	Bacteroidota
<i>Intestinimonas</i>	Firmicutes
<i>Holdemanella</i>	Firmicutes
<i>Paraprevotella</i>	Bacteroidota
<i>Sellimonas</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium hallii group</i>	Firmicutes
<i>Gordonibacter</i>	Actinobacteriota
<i>Actinomyces</i>	Actinobacteriota
<i>Acidaminococcus</i>	Firmicutes
<i>Marvinbryantia</i>	Firmicutes
<i>Parasutterella</i>	Proteobacteria
<i>Ruminococcus</i>	Firmicutes
<i>NK4A214 group</i>	Firmicutes
<i>Olsenella</i>	Actinobacteriota
<i>Butyricoccus</i>	Firmicutes
<i>Oscillibacter</i>	Firmicutes
<i>Eggerthella</i>	Actinobacteriota
<i>Paludicola</i>	Firmicutes
<i>Butyricimonas</i>	Bacteroidota
<i>Sutterella</i>	Proteobacteria
<i>Collinsella</i>	Actinobacteriota
<i>Terrisporobacter</i>	Firmicutes
<i>Erysipelatoclostridium</i>	Firmicutes
<i>Turicibacter</i>	Firmicutes
<i>Candidatus Soleaferrea</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae UCG-001</i>	Firmicutes
<i>Christensenellaceae R-7 group</i>	Firmicutes
<i>Family XIII AD3011 group</i>	Firmicutes
<i>UCG-009</i>	Firmicutes
<i>Family XIII UCG-001</i>	Firmicutes
<i>Hungatella</i>	Firmicutes
<i>Romboutsia</i>	Firmicutes
<i>Fusicatenibacter</i>	Firmicutes
<i>Bilophila</i>	Desulfobacterota

<i>Unidentified Ruminococcaceae</i>	Firmicutes
<i>Holdemania</i>	Firmicutes
<i>Coprobacter</i>	Bacteroidota
<i>Monoglobus</i>	Firmicutes
<i>Unidentified Eubacteriumcoprostanoligenes group</i>	Firmicutes
<i>Enterobacter</i>	Proteobacteria
<i>Dorea</i>	Firmicutes
<i>Others</i>	Others
<i>Streptococcus</i>	Firmicutes
<i>Lactobacillus</i>	Firmicutes
<i>Bifidobacterium</i>	Actinobacteriota
<i>Clostridium sensu stricto 1</i>	Firmicutes
<i>Flavonifractor</i>	Firmicutes
<i>Latilactobacillus</i>	Firmicutes
<i>Coprococcus</i>	Firmicutes
<i>Defluviitaleaceae UCG-011</i>	Firmicutes
<i>Prevotellaceae NK3B31 group</i>	Bacteroidota
<i>Butyrivibrio</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium brachy group</i>	Firmicutes
<i>Anaerostipes</i>	Firmicutes
<i>Colidextribacter</i>	Firmicutes
<i>Akkermansia</i>	Verrucomicrobiota
<i>Adlercreutzia</i>	Actinobacteriota
<i>Lachnospiraceae NK4A136 group</i>	Firmicutes
<i>Howardella</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae ND3007 group</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium ventriosum group</i>	Firmicutes
<i>UCG-005</i>	Firmicutes
<i>Veillonella</i>	Firmicutes
<i>Enterococcus</i>	Firmicutes
<i>Escherichia-Shigella</i>	Proteobacteria
<i>Desulfovibrio</i>	Desulfobacterota
<i>Fusobacterium</i>	Fusobacteriota
<i>Lachnospira</i>	Firmicutes
<i>Clostridium innocuum group</i>	Firmicutes
<i>Unidentified Lachnospiraceae</i>	Firmicutes
<i>Odoribacter</i>	Bacteroidota
<i>Ruminococcus torques group</i>	Firmicutes
<i>Prevotella 9</i>	Bacteroidota

<i>Unidentified Oscillospiraceae</i>	Firmicutes
CAG-56	Firmicutes
GCA-900066575	Firmicutes
<i>Phascolarctobacterium</i>	Firmicutes
<i>Subdoligranulum</i>	Firmicutes
<i>Slackia</i>	Actinobacteriota
DTU089	Firmicutes
<i>Barnesiella</i>	Bacteroidota
<i>Dialister</i>	Firmicutes
<i>Erysipelotrichaceae</i> UCG-003	Firmicutes
<i>Bacteroides</i>	Bacteroidota
CAG-352	Firmicutes
<i>Senegalimassilia</i>	Actinobacteriota
<i>Methanobrevibacter</i>	Euryarchaeota
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-010	Firmicutes
<i>Unidentified Ruminococcaceae</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium siraeum</i> group	Firmicutes
<i>Megamonas</i>	Firmicutes
<i>Libanicoccus</i>	Actinobacteriota
UCG-003	Firmicutes
<i>Eubacterium eligens</i> group	Firmicutes
<i>Unidentified Erysipelotrichaceae</i>	Firmicutes
<i>Enterorhabdus</i>	Actinobacteriota
UCG-002	Firmicutes
<i>Faecalibacterium</i>	Firmicutes
<i>Eubacterium xylanophilum</i> group	Firmicutes
<i>Agathobacter</i>	Firmicutes
<i>Anaerotruncus</i>	Firmicutes
<i>Klebsiella</i>	Proteobacteria
<i>Ruminococcus gnavus</i> group	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae</i> UCG-003	Firmicutes
<i>Haemophilus</i>	Proteobacteria
<i>Fournierella</i>	Firmicutes
<i>Negativibacillus</i>	Firmicutes
<i>Lachnoclostridium</i>	Firmicutes
<i>Limosilactobacillus</i>	Firmicutes
<i>Blautia</i>	Firmicutes
<i>Intestinibacter</i>	Firmicutes
<i>Asteroleplasma</i>	Firmicutes

<i>UBA1819</i>	Firmicutes
<i>Parabacteroides</i>	Bacteroidota
<i>Tyzzereella</i>	Firmicutes
<i>Ruminococcus gauvreauii group</i>	Firmicutes
<i>Lachnospiraceae UCG-004</i>	Firmicutes

4.5. UČESTALOST IZOLACIJE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* U BRISEVIMA ISPITANIKA

U našem ispitivanju smo uzimali briseve nosa, pazuha i kožne promjene od djece u eksperimentalnoj grupi, i briseve nosa, pazuha i odgovarajućeg dijela zdrave kože na istom dijelu tijela kod djece iz kontrolne grupe.

Od ukupno 180 uzetih briseva, *S. aureus* je izolovan iz ukupno 31 brisa (17%). Od toga, u brisevima nosa je detetkovano 17 izolata (9 iz eksperimentalne grupe i 8 iz kontrolne grupe), iz briseva kože 9 sojeva (svi iz eksperimentalne grupe) i 5 sojeva iz briseva aksila (4 iz eksperimentalne i 1 iz kontrolne grupe). Ako posmatramo učestalost izolacije bez obzira na vrstu uzorka, u eksperimentalnoj grupi je učestalost izolacije bila 40% (12/30), dok je u kontrolnoj grupi bila 26% (8/30).

Od 30 testiranih parova, samo je kod 4 para izolovana bakterija kod oba ispitanika, i to kod tri para samo iz brisa nosa i kod jednog para iz brisa aksile. U grupi djece sa AD, kod 3 ispitanika sa teškom kliničkom slikom su bila pozitivna sva tri brisa, dva brisa su bila pozitivna kod 4 ispitanika (3 ispitanika sa pozitivnim brisevima nosa i kože, a 1 ispitanik sa pozitivnim brisevima kože i aksile). Od ova 4 ispitanika, 3 su imala umjerenu, a 1 tešku kliničku sliku. Jedan bris je bio pozitivan kod 12 ispitanika (samo bris nosa kod 8 zdravih srodnika i kod 3 oboljela djeteta; samo bris kože kod 3 oboljela djeteta i samo bris aksile kod 1 zdravog srodnika). Kod oboljelih ispitanika iz ove grupe, samo je jedan ispitanik imao tešku kliničku sliku, dok su ostali oboljeli imali umjerenu kliničku sliku. Uočena je statistički značajna razlika kad su u pitanju broj pozitivnih briseva i težina kliničke slike, odnosno djeca sa teškom kliničkom slikom su imala veći broj pozitivnih briseva ($p \leq 0,05$, Fisherov test).

4.5.1. Rezultati sekvenciranja čitavog genoma *Staphylococcus aureus* izolata

4.5.1.1. Dužine izolovanih genoma

Na sekvenciranje čitavog genoma je po sistemu slučajnog uzorka poslato 15 izolata (8 izolata iz briseva kožne promjene kod oboljelih, i 7 izolata iz briseva nosa kod 1 oboljelog i 6 zdravih srodnika).

Dužina izolovanih genoma je varirala 2691179 do 3183022 baznih parova (Tabela 15). Oba izolata su pripadala zdravim srođnicima.

Tabela 15. Dužine izolovanih genoma *S. aureus* izolata

Izolat	Grupa	Mjesto izolacije	Veličina genoma (bp)
E11N	AD	Nos	2739194
E17P	AD	Koža	2811216
E18P	AD	Koža	2804096
E19P	AD	Koža	2767573
E20P	AD	Koža	3016483
E24N	AD	Nos	2800368
E26P	AD	Koža	2758001
E4P	AD	Koža	2775615
E6P	AD	Koža	2733345
E9P	AD	Koža	2749661
K14N	C	Nos	2820817
K22N	C	Nos	2691179
K24N	C	Nos	3137643
K2N	C	Nos	3183022
K8N	C	Nos	2897270

4.5.1.2. MLST genotipizacija

MLST metodom genotipizacija izolati su grupisani u ST i klonalne komplekse. Od 15 izolata, 9 izolata je imalo isti alelni profil, podijeljen u četiri ST: 7, 5, 22, 30.

Jedini par srodnika koji je bio poslat na analizu je imao različite ST i različite klonalne komplekse, oboljelo dijete (bris promjene na koži) je imalo ST30, odnosno CC30, a zdravi srođnik (bris nosa) ST5, odnosno CC5.

MLST genotipizacija izolata iz briseva promjene na koži je utvrdila da je alel ST7 nađena kod 3 oboljela djeteta i sva 3 su imala tešku kliničku sliku.

Alel ST22 je detektovan kod 1 oboljelog iz brisa kožne promjene i 1 zdravog ispitanika iz brisa nosa. Oboljelo dijete je imalo umjerenu kliničku sliku. Nisu bili srodno povezani.

ST5 je detektovan kod 1 oboljelog iz brisa promjene na koži i 1 zdravog ispitanika iz brisa nosa. Oboljelo dijete je imalo umjerenu kliničku sliku. Nisu bili srodno povezani.

ST30 je detektovan iz briseva nosa jednog oboljelog djeteta i jednog zdravog ispitanika. Oboljelo dijete je imalo umjerenu kliničku sliku. Nisu bili srodno povezani.

Naši rezultati su ukazali da od 4 ispitanika sa teškom kliničkom slikom, kod 3 je izolovan isti ST7, dok je kod četvrtog izolovan ST72. Ostali pacijenti su su imali umjerenu kliničku sliku (Tabela 16).

Tabela 16. MLST genotipizacija izolata *S.aureusa*

Izolat	Grupa	Uzorak	ST	<i>arcC</i>	<i>aroE</i>	<i>glpF</i>	<i>gmk</i>	<i>pta</i>	<i>tpi</i>	<i>yqiL</i>
E11N	AD	Nos	6	12	4	1	4	12	1	3
E17P	AD	Koža	72	1	4	1	8	4	4	3
E18P	AD	Koža	7	5	4	1	4	4	6	3
E19P	AD	Koža	7	5	4	1	4	4	6	3
E20P	AD	Koža	7	5	4	1	4	4	6	3
E24N	AD	Nos	30	2	2	2	2	6	3	2
E26P	AD	Koža	22	7	6	1	5	8	8	6
E4P	AD	Koža	5	1	4	1	4	12	1	10
E6P	AD	Koža	45	10	14	8	6	10	3	2
E9P	AD	Koža	101	3	1	14	15	11	19	3
K14N	C	Nos	30	2	2	2	2	6	3	2
K22N	C	Nos	398	3	35	19	2	20	26	39
K24N	C	Nos	5	1	4	1	4	12	1	10
K2N	C	Nos	22	7	6	1	5	8	8	6
K8N	C	Nos	582	13	13	1	1	12	10	13

4.5.1.3. Detekcija gena faktora virulencije

Sekvenciranjem kompletnog genoma je detektovano ukupno 22 gena faktora virulencije koji su prikazani u Tabeli 17. Kod svih izolata su detektovani geni za gama hemolizin (*ghlL2*, *ghlB* i *ghlC*), aureolizin (*aur*) i stafilokokni inhibitor komplementa (*scn*). Najrjeđe su detektovani geni za enterotoksin A (*sea*), enterotoksin C (*sec*), enterotoksin D (*sed*), enterotoksin J (*sej*), enterotoksin L (*sel*) i enterotoksin R (*ser*), samo po jedna kopija.

Tabela 17. Nazivi i učestalost faktora virulencije

Gen	Broj izolata kod kojih je detektovan	Naziv faktora virulencije
<i>sea</i>	1	enterotoksin A
<i>sak</i>	13	Stafilokinaza
<i>scn</i>	15	stafilokokni inhibitor komplementa
<i>lukD</i>	9	leukocidin D
<i>lukE</i>	9	leukocidin E
<i>splE</i>	10	serin proteaza splE
<i>splB</i>	9	serin proteaza splB
<i>splA</i>	9	serin proteaza splA
<i>hlgB</i>	15	gama-hemolizin komponenta B
<i>hlgC</i>	15	gama-hemolizin komponenta C
<i>hlgA</i>	15	gama-hemolizin lanac II
<i>aur</i>	15	Aureolizin
<i>seg</i>	9	enterotoksin G
<i>sen</i>	9	enterotoksin N
<i>seu</i>	9	enterotoksin U
<i>sei</i>	9	enterotoksin I
<i>sem</i>	9	enterotoksin M
<i>seo</i>	8	enterotoksin O
<i>tst</i>	5	toksični šok sindrom toksin-1
<i>sep</i>	4	enterotoksin P
<i>sel</i>	1	enterotoksin L
<i>sec</i>	1	enterotoksin C
<i>sed</i>	1	enterotoksin D
<i>sej</i>	1	enterotoksin J
<i>ser</i>	1	enterotoksin R

Na osnovu detektovanih gena koji kodiraju faktore virulencije, uočena je podjela izolata u tri grupe (Toplotna mapa 3).

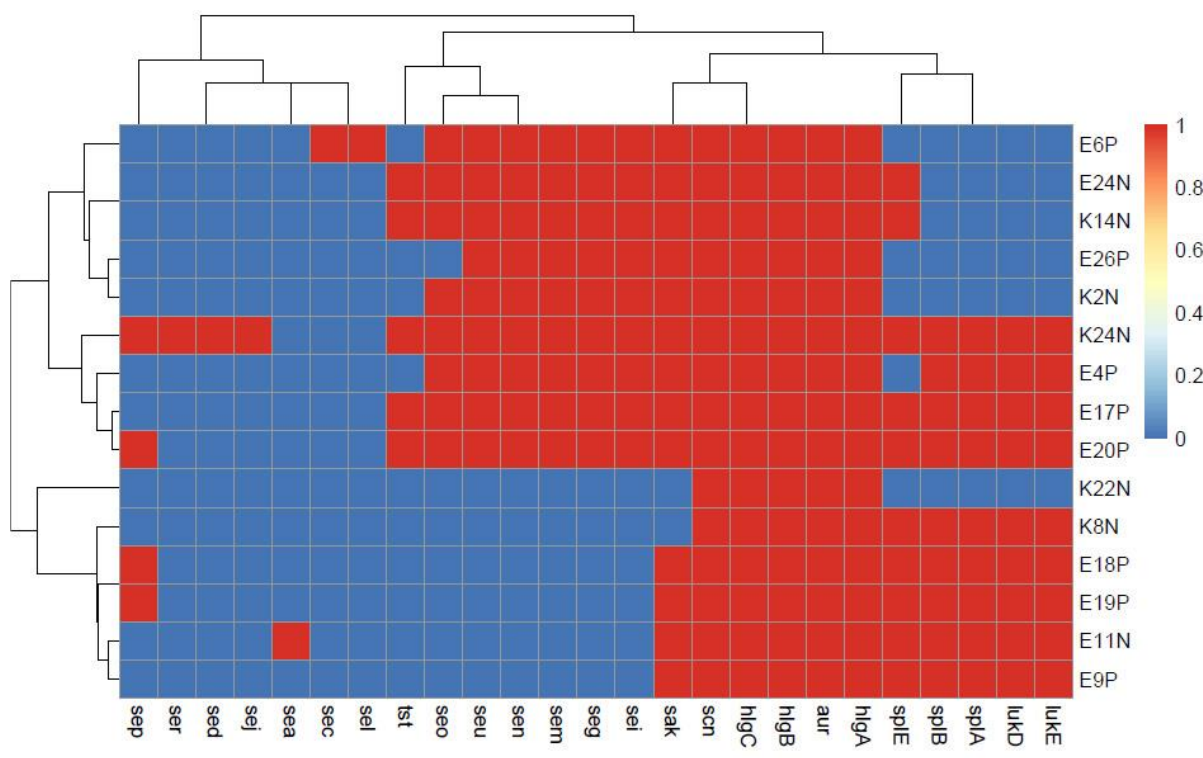
Izolati E9P, E11N, E18P i E19P su bili najbliži, jer su kod njih detektovani geni: *lukE* i *D*, *splA*, *B* i *E*, *hglA*, *B* i *C*, *aur* i *scn*. Njima su najbliži bili K22N i K8N. Ovi izolati su izolovani od zdravih srodnika (K22N i K8N) i djece sa teškom (E18P, E19P) i umjerenom kliničkom slikom (E9P, E11P). Od toksina su dominantni leukocidin i aureolizin.

Drugu grupu su činili E17P, E20P, E4P i K24N, kod koji su zajednički geni bili: *lukE* i *D*, *splA* i *B*, *hglA*, *B* i *C*, *aur*, *scn*, *sak* i geni enterotoksina *sei*, *seg*, *sem*, *sen*, *sou* i *seo*. Ovi izolati su izolovani od zdravog srodnika (K24N), i djece sa teškom (E17P, E20P) i umjerenom kliničkom slikom (E4P). Od toksina su dominirali enterotoksini, leukocidini i aureolizin. Ova grupa je imala najveći broj zajedničkih faktora virulencije.

Treća grupa se sastojala iz sojeva E6P, E26P, E24N, K2N i K14N, koji nisu imali leukocidine niti serin proteaze, ali su posjedovali gene *aur*, *hglA*, *B* i *C*, i *scn*, kao i prethodne dvije grupe uz prisustvo enterotoksinskih gena *sei*, *seg*, *sem*, *sen*, *sou*, slično drugoj drugoj izolata.

Iako su se grupisali u tri grupe na osnovu detekcije gena faktora virulencije, statistička analiza je utvrdila da ne postoji značajnost u učestalosti gena među ispitanicima niti po pitanju mjesta izolacije (bris nosa ili bris promjene na koži), niti na osnovu prisustva/odsustva bolesti ($p > 0,05$).

Takođe, analizama nije utvrđena statistički značajna razlika u detekciji gena pojedinačnih faktora virulencije između oboljelih sa umjerenom i teškom kliničkom slikom ($p > 0,05$). Iako bez statističke značajnosti, treba napomenuti da su svi oboljeli ispitanici sa teškom kliničkom slikom imali gene leukocidine E i D i serin proteaze S, B i E.



Toplotna mapa 3. Detekcija faktora virulencije *S. aureus* izolata

4.5.1.4. Komparativna analiza sekvenciranih genoma *S. aureus*

Naši izolati su pohranjeni u NCBI bazu pod brojem PRJNA1243854.

Komparativna analiza sekvenciranih genoma *S. aureus* sa izolatima deponovanim u NCBI je pokazala da su naši izolati bili srodni izolatima uglavnom iz Amerike i jugoistočne Azije, koji su najčešće bili invazivni i izolovani iz oboljelih od sepse, osteomijelitisa, endokarditisa i pneumonije (Grafikon filogenetskog stabla 21).

Zanimljivo je da su izolati E11N i E4P bili srodni izolatima detektovanim kod životinja, miša (GCF_903932595.1), kamile (GCF_030015595.1) i psa (GCF_034042935.1), ukazujući na zoonotsku prirodu ove bakterije i potencijalnu mogućnost da se djeca zaraze u kontaktu sa životinjama. E11N pacijent je naveo u upitniku da ima psa.

Izolati E18, E 19 i E20, koji su pripadali istom ST17 genotipu i koji su izolovani iz djece sa teškom kliničkom slikom, su bili srodni međusobno, kao i izolatima iz provincije Guandong (porijeklom iz riže, uzročnikom enterokolitisa) i izolatu iz SAD, detektovanom u brisu rane sa dijabetičnog stopala.

Izolat E17, takođe izolovan od djeteta sa teškom kliničkom slikom, je bio genetski najbliži izolatima iz Južne Koreje koji su izolovani uglavnom iz krvi pacijenata u periodu od 2005-2016. godine.

Bakterije označene kao E9P i K8N su bile međusobno povezane, kao i sa izolatima koji su imali šaroliko porijeklo iz psa u Švicarskoj, sa biljke kupusa u Kini i od pacijenta sa infekcijom proteze u Francuskoj. Ovi izolati imaju definitivno veliku sposobnost kolonizacije različitih vrsta, kao i široku geografsku rasprostranjenost.

Izolati K24N i E4P, iako su pripadali istom ST5 genotipu, veću srodnost su imali sa drugim izolatima, ali su ipak bili relativno blizu pozicionirani jedan naspram drugog. Izolat E4P je bio najrodniji izolat iz brisa kože i nosa pacijenta oboljelog od AD iz Njemačke iz 2018. godine, što pokazuje njegovu sklonost da se javlja kod pacijenata sa AD. K24N je bio povezan sa izolatima iz Portugala iz 1996, takođe, porijeklom od pedijatrijskog pacijenta sa pneumonijom, kao i sa novijim izolatom iz 2021, iz SAD dobijenog od pacijenta sa sepsom.

Za razliku od prethodna dva izolata koji su pripadali istom genotipu, ali su bili srodniji sa drugim sojevima, K2N i E26P su pripadali istom ST22 genotipu i bili najrodniji. Bliska genetska povezanost je uočena sa stafilokokama sa širokom geografskom rasprostranjenošću od Australije, Tajlanda i Japana, preko Italije do Amerike, u prve dvije decenije ovog milenijuma (2002-2018), a pacijenti su imali ili respiratorna (pneumoniju i sinusitis) ili kožna (rana i impetigo) oboljenja, što se poklapa sa porijeklom naših izolata iz nosa zdravog srodnika i sa oštećene kože oboljelog djeteta.

E6P se povezuje sa izolatima sepse iz SAD iz 2021 i Danske iz 2015, ali je u genetski srodnoj grupi sa K22N i E24N. K22N je izolovan iz brisa nosa zdravog srodnika, ali se u potpunosti poklapa sa izolatom iz Bugarske iz 2022. godine od pacijenta sa nekrotizirajućim fasciitisom. Blisku genetsku sličnost pokazuje i sa kanadskim izolatom iz rane od 2014. godine i sa američkim izolatom iz krvi od septičnog pacijenta iz 2021. godine. Iznenadjuće je da u toj genetski srodnoj grupi najmanju sličnost pokazuje sa izolatom iz nosa zdravog pacijenta iz Njemačke iz 2018. godine. Treći izolat u ovoj grupi srodnih je E24N koji se povezuje sa dva evropska soja, holandskim izolatom iz krvi iz 2001 i engleskim izolatom iz brisa vagine pacijentkinje sa toksičnim šok sindromom iz davne 1986. godine. E24N pripada istom ST30 genotipu kao i K14N, sa kojim pokazuje nešto dalju srodnost u odnosu na ova dva invazivna izolata. K24N ima potpuno genetičko poklapanje sa izolatom iz brisa nosa

Phylogenetic tree showing the relationships between 100 GCF sequences and 10 EBP sequences. The tree is rooted at the top and branches outwards. The sequences are labeled with their accession numbers and names. The tree shows a high degree of similarity between the GCF sequences, with many branches having a bootstrap value of 100. The EBP sequences are more distinct, with some having bootstrap values of 100 and others of 50. The tree is divided into several major clades, with the largest clade containing the majority of the GCF sequences.

Tabela 18. Filogenetska srodnost naših izolata sa sojevima pohranjenim u NCBI bazu

Izolat	Porijeklo i godina izolacije sojeva
E11N	BiH, Banjaluka, Skin Swab, AD, 2022
GCF_011035105.1	Danska, Hvidovre Hospital, odjel za infekcije kože, 2011
GCF_002803885.1	Danska, Statens Serum Institut, Infekcije ljudi, 2015
GCF_034042935.1	Švajcarska, University of Bern, Bris nosa porodičnog psa, 2015
GCF_030015595.1	Holandija, Universiteit Gent Bris nosa <i>Camelus dromedarius</i> , 2022
E17P	BiH, Banjaluka, Bris kože AD, 2022
GCF_001580495.1	Južna Korea, Infekcije ljudi, sputum, <i>Pirexia, Diarrhoeae</i> , 2009
GCF_040047685.1	Južna Korea, Changwon Fatima Hospital, uzorak krvi, sepsa, 2005
GCF_003342735.1	Južna Korea, Yonsei, University College of medicine uzorak krvi, sepsa, 2016
GCF_019551355.1	Južna Korea, Kandong Sacred Hospital, Seul, uzorak krvi, sepsa, 2014
E18P	BiH, Banjaluka, Bris koža, AD, 2022
ST20130940 GCF_001611325.1	Francuska, Infekcija proteze, 2010
GCF_003010875.1	Južna Korea Samsung Seul Hospital, uzorak krvi, sepsa, 2016
GCF_900620215.1	Australija, Melburn, uzorak krvi Sepsa, 2007
GCF_031583045.1	Južna Korea, Institute for agronomical sciences, kupus 2023
E19P	BiH, Banjaluka, bris kože, AD, 2022
GCF_020388215.1	Njemačka, Augsburg, bris nosa, AD, 2018
GCF_020388095.1	Njemačka, Augsburg, bris kože, AD, 2018
GCF_002310435.1	New York, University Langone Health, osteomijelitis 2017
GCF_024399355.1	Kina, Guangdong, Provincial Center for Disease Prevention and Control, riža, 2021
E20P	BiH, Banjaluka, bris kože, AD, 2022
GCF_022405895.1	SAD, University of central Florida, ljudski uzorak, 2022
GCF_019915585.1	Južna Koreja, Kangdong Sacred Hospital, Uzorak krvi, sepsa 2020
GCF_031326145.1	Južna Koreja Asan, Medical Center Seul, purulentni aspirat, septični artritis, 2015
GCF_022405775.1	SAD, Detroit, Pharmacy Practice, Wayne State University, uzorak krvi, sepsa, 2021

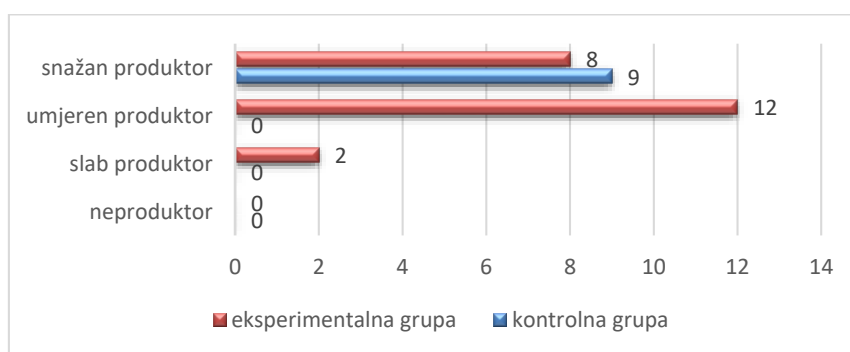
E24N	BiH, Banjaluka, Bris nosa, AD, 2022
GCF_021172865.1	SAD, University of North Carolina at Chapel Hill , bris nosa, 2019
GCF_013467165.1	Holandija, University Medical Center Utrecht, Utrecht, uzorak krvi, 2001,
GCF_041714665.1	SAD, Ohajo, Columbus, Wayne State University , implantat, proteza, 2016
GCF_022163365.2	SAD, Emory University, urinarna infekcija, 1988
E26P	BiH, Banjaluka, Bris kože, AD, 2022
GCF_001018835.2	SAD, NY, Rockefeller University, bris rane, 2018
GCF_033802645.2	Tajland, Pimonwan Phokhaphan/Sumalee Kondo/Faculty of Medicine, Thammasat University sputum-pneumonia, 2015
GCF_003185005.1	Italija, Rim, endokarditis, uzorak krvi, 2013
GCF_041222725.1	Rusija, Moskva, N.F.Gamaleya, National Research Center for Epidemiology and Microbiology ostomijelitis 1935
E4P	BiH, Banjaluka, Bris kože, AD, 2022
GCF_001019205.2	Portugal, Lisabon, pneumonija kod djeteta, 1996
GCF_037199675.2	SAD: Detroit, MI, Artritis, sepsa, 2021
GCF_903932595.1	Argentina, Buenos Aires, Medical faculty , krv miša, 2005
GCF_038049065.1	SAD: Detroit, MI, uzorak krvi, 2022.
E6P	BiH, Banjaluka, Bris kože, AD, 2022
GCF_038096255.1	SAD, Detroit, MI, sepsa, 2021
GCF_019669345.1	Južna Koreja, MRSA, 2019
GCF_022404595.1	SAD, University of central Florida, uzorak američkih domorodaca, 2021
GCF_040931705.1	Japan, Tokio, Toho University, bris nosa, 2016
E9P	BiH, Banjaluka, Bris kože, AD, 2022
GCF_041531685.1	SAD, Pharmacy Practice, Wayne State University, krv, sepsa, 2015
GCF_030758915.1	SAD, University of North Carolina at Chapel Hill, sputum, 2012
GCF_032808505.1	Italija, University of Catania, Italija, bris kožne promjene, 2021
GCF_041734105.1	SAD, California, Pharmacy Practice, Wayne State University 2011. krv, endokarditis
K14N	BiH, Banjaluka, Bris nosa, zdravo dijete, 2022
GCF_900635335.1	Velika Britanija, vaginalni bris, toksični šok sindrom, 1986
GCF_003354625.1	Njemačka, Minster, Icahn School of Medicine, uzorak krvi sepsa, 1994
GCF_021172865.1	SAD, University of North Carolina at Chapel Hill, Bris grla i nosa, 2019
GCF_024296845.1	SAD, Emory University, urinarna infekcija, 1988

K24N	BiH, Banjaluka, Bris nosa kod zdravog djeteta, 2022
GCF_000253135.1	Švedska:Linkoping, bris rane, 2005
GCF_005954685.1	SAD, Kalifornija, Wayne State University krv, osteomijelitis, 2010
GCF_004208595.1	USA, UC San Dijego,krv, sepsa, 2016,
GCF_030262395.2	SAD, Kalifornija, Buffalo, Pharmacy Practice, Wayne State University, krv, sepsa 2012
K22N	BiH, Banjaluka, Bris nosa zdravog djeteta, 2022
GCF_002089035.2	Kanada, University of Calgary, bris rane, 2014
GCF_037045965.2	SAD, Detroit, Mičigen, Pharmacy Practice, Wayne State University, krv, sepsa,2021
GCF_951217025.1	Bugarska, nekrotizirajući fascitis, 2022
GCF_020389325.1	Njemačka, Minhen, Helmholtz Center, bris nosa kod zdravog ispitanika, 2018
K2N	BiH, Banjaluka, Nose Swab, Healthy child, 2022
GCF_001018835.2	SAD, NY Rockefeller University, wound, bris rane, 2018
GCF_041222725.1_	Rusija, Moskva N.F.GamaleyaNational Research Center for Epidemiology and Microbiology ostomijelitis 1935
GCF_033802645.2	Tajland, Pimonwan Phokhaphan/ Sumalee Kondo/ Faculty of Medicine, Thammasat University, sputum-pneumonia 2015
GCF_003185005.1	Italija, Rim, endokarditis, krv ,2013
K8N	BiH, Banjaluka, Bris nosa zdravo dijete2022
GCF_027920385.1	Australija, Adelejd, ENT Surgery Department at the Queen Elizabeth Hospital, bris sinusa,hronični rinosinuzitis 2015
GCF_027943905.1	Japan:Kanagava, impetigo, 2002
GCF_028596045.1	SAD,Mičigen Department of Health and Human Services, bris nosa, 2022
GCF_029011215.1	SAD, Sijetl, Seattle University, vaginalni bris 2021
GCF_030063965.1	Veika Britanija, Sheffield, Northern General Hospital, bris kože, dijabetično stopalo 2022

4.5.1.5. Poređenje produkcija biofilma *S. aureus* izolata

Produkcija biofilma predstavlja značajan faktor virulencije u našem istraživanju, jer unutar stvorenog biofilma su bakterije zaštićene od imunskog sistema domaćina i uslova spoljašnje sredine, pa mogu duže vrijeme da prežive i da pogoršavaju kliničku sliku kod ispitanika. U našem istraživanju je prvo ispitivana razlika u produkciji biofilma između dvije ispitivane grupe, gdje je utvrđeno da su svih 31 testiran izolat bili sposobni da produkuju biofilm. Iako se *S. aureus* ne

smatra snažnim produktorom biofilma, u našem istraživanju je 53% (16/31) izolata bilo klasifikovano kao snažan produktor biofilma. Takođe, uočeno je da su izolati detektovani u brisevima ispitanika eksperimentalne grupe bili bolji produktori biofilma u odnosu na izolate iz briseva kontrolne grupe ($p=0,028$, Test proporcije za jedan uzorak), kao što je prikazano na Slici 39.



Slika 39. Produkcija biofilma kod izolata detektovanih u brisevima ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe

Kad smo uporedili smo sposobnost produkcije biofilma kod *S. aureus* sojeva izolovanih iz briseva pacijenata sa teškom i umjerenom kliničkom slikom, nije uočena razlika između grupa (Tabela 19).

Tabela 19. Produkcija biofilma od strane *S. aureus* izolata kod pacijenata sa teškom i umjerenom kliničkom slikom

	Umjeren klinička slika N (%)	Teška klinička slika N (%)	P
Neproduktor	0	0	1
Slab produktor	1 (14,3)	0	
Umjeren produktor	4 (57,1)	4 (80)	
Jak produktor	2 (28,6)	1 (20)	

Zatim smo željeli da uvrđimo da li se u određenim nišama humanog organizma stvaraju bolji uslovi za produkciju biofilma, pa smo izolate podijelili na osnovu mjesta izolacije u tri grupe: izolati detektovani u brisu aksile, izolati detektovani u brisu nosa i izolati detektovani u brisu kožne promjene. Nije uočena statistički značajna razlika

($p=0,112$, Fisherov test tačne vjerovatnoće) u odnosu na nišu iz koje su bakterije izolovane (Tabela 20).

Tabela 20. Sposobnost produkcije biofilma *S. aureus* izolata prema kolonizovanoj niši

	Bris kožne promjene	Bris aksile	Bris nosa
<i>Neproductor</i>	0	0	0
<i>Slab produktor</i>	2 (100%)	0	0
<i>Umjeren produktor</i>	3 (25%)	3 (25%)	6 (50%)
<i>Jak produktor</i>	3 (18,8%)	1 (6,2%)	(75%)

Na osnovu težine bolesti sva oboljela djeca su bila podijeljena u dvije grupe, umjerena i teška klinička slika. Od 7 djece sa teškom kliničkom slikom, kod petoro ispitanika je izolovano 13 izolata koji su svi bili umjereni (9/13) ili snažni (4/13) produktori biofilma. Snažni produktori biofilma su detetkovani kod zdravih srodnika i kod 4 oboljele djece sa teškom kliničkom slikom i 3 oboljele djece sa umjerenom kliničkom slikom čije SCORAD vrijednosti su iznosile oko 40, tj bile su blizu gornjih graničnih vrijednosti prema teškoj kliničkoj slici. Slabi produktori biofilma su detektovani samo iz 2 brisa promjena na koži kod djece sa umjerenom kliničkom slikom koji su imali najniže SCORAD vrijednosti među oboljelima kod kojih je izolovana bakterija iz bilo kojeg brisa.

4.6. DETEKCIJA FILAGRINSKIH MUTACIJA

U našem istraživanju nismo uspjeli da dokažemo nijednu od tri najčešće mutacije filagrina, tj, svi uzorci ispitanika i njihovih zdravih srodnika su bili negativni. S obzirom da postoji veliki broj mutacija, mi smo prema dostupnim istraživanjima izabrali tri najčešća među bijelom rasom, koja nažalost, nismo uspjeli dokazati.

4.7. REZULTATI HEMATOLOŠKIH I IMUNOLOŠKIH ANALIZA IZ UZORKA KRV

4.7.1. Rezultati hematoloških analiza iz uzorka krvi

Kad su posmatrani parametri kompletne krvne slike, nisu uočene statistički značajne razlike između ispitanika kontrolne i eksperimentalne grupe kao što je prikazano u Tabeli 21.

Tabela 21. Rezultati hematoloških analiza

Parametri	Ispitanici	Kontrola	P
Eritrociti	4,73±0,32	4,7±0,32	0,74
Leukociti	8,33 (2,54)	7,53 (2,48)	0,33
Hemoglobin	128,86±9,67	129,67±9,84	0,75
Hematokrit	0,39 (0,04)	0,39 (0,04)	0,33
MCV	81,74±3,24	83,22±4,57	0,16
MCH	27,26±1,41	27,59±1,59	0,4
MCHC	333,41±10,1	331,67±8,88	0,48
PLT	353,59±102,53	307,83±90,46	0,07
MPV	9,2 (1,38)	9,5 (0,88)	0,31
Neutrofili	4±1,3	3,5±0,9	0,08
Limfociti	3,16±0,99	3,15±0,97	0,96
Monociti	0,62±0,2	0,63±0,16	0,83
Eozinofili	0,44±0,43	0,37±0,3	0,49
Bazofili	0,06±0,03	0,05±0,02	0,17
Nezreli granulociti	0,02±0,008	0,02±0,008	0,48

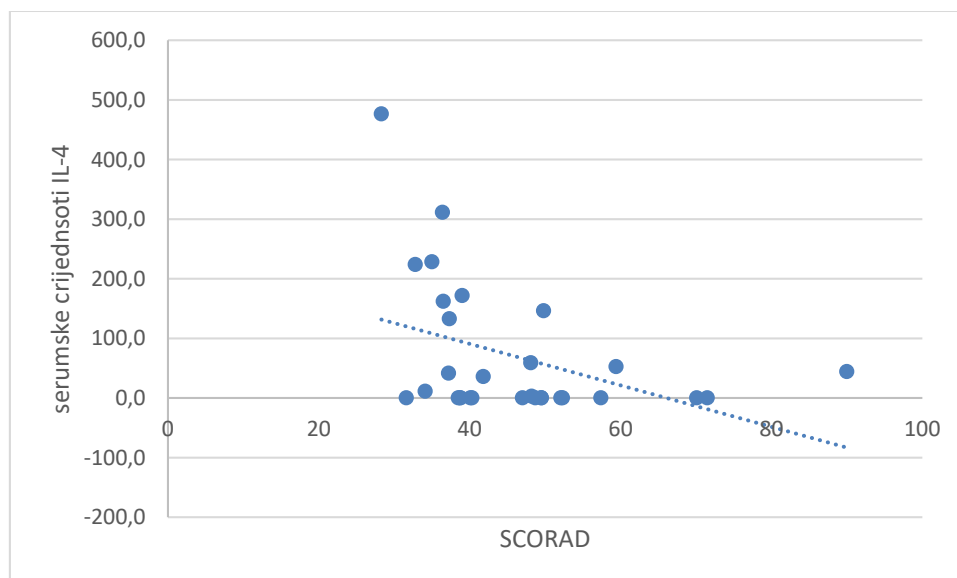
Numerički podaci su prikazani kao srednje vrijednosti±standarna devijacija (SD) ili kao medijana (intekvartalni opseg-IQR); T test za nezavisne uzorke ili Mann-Whitney test; MCV: prosječni volumen eritrocita; MCH: prosječna količina hemoglobina u eritrocitu; MCHC: prosječna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita; MPV: prosječni volumen trombocita; PLT: trombociti.

4.7.2. Vrijednosti IL-4 u serumu ispitanika

Svim pacijentima su određene vrijednosti IL-4. U eksperimentalnoj grupi medijana je iznosila 114, 3 pg/ml (vrijednosti su varirale od 0-474,4 pg/ml), dok u kontrolnoj grupi nije detektovan IL-4 ni kod jednog ispitanika (sve vrijednosti su iznosile 0 pg/ml). Uočena je statistički značajna razlika u koncentraciji IL-4 između dvije ispitivane grupe ($p=0,0028$), odnosno IL-4 je bio statistički značajno detektovan u većoj koncentraciji kod ispitanika sa dijagnozom atopijskog dermatitisa.

Aritemička sredina IL-4 ispitanika sa umjerenom kliničkom slikom je iznosila 87,06 pg/ml (SD= 126,66), a ispitanika sa teškom kliničkom slikom iznosila je 13,78 pg/ml (SD=23,65). Aritemička sredina IL-4 ispitanika sa umjerenom kliničkom slikom je bila statistički značajno veća (Mann-Whitney test, $p=0,01$).

Uočena je negativna statistički značajna umjerena korelacija između vrijednosti SCORAD skora i serumskih vrijednosti IL-4 što znači da postoji značajna povezanost kliničke slike i serumskih vrijednosti IL-4 (Slika 40).



Slika 40. Korelacija između serumske koncentracije IL-4 i vrijednosti SCORAD indeksa

4.7.3. Vrijednosti ukupnog i specifičnih IgE na nutritivne i inhalatorne alergene

4.7.3.1. Vrijednosti ukupnog IgE

Uradili smo dvije vrste analize ukupnog IgE, prema starosti pacijenata (do 5 godina, od 5 do 10 godina i stariji od 10 godina) i u odnosu na eksperimentalnu i kontrolnu grupu grupe. Nije uočena statistički značajna razlika prema dobnoj podjeli, za razliku od grupne podjele gdje je uočena statistički značajna razlika (Tabele 22 i 23).

Tabela 22. Vrijednosti ukupnog IgE prema uzrastu ispitanika u eksperimentalnoj grupi

	Ukupni IgE medijana (IQR)	P
I grupa (<5 godina)	33,2 kU/l (19,66)	0,11
II grupa (5 – 10 godina)	139,94 kU/l (896,43)	
III grupa (> 10 godina)	463,53 kU/l (928,62)	

Kruskal-Wallis test (raspodjela podataka nije normalna)

Tabela 23. Vrijednosti ukupnog IgE u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi ispitanika

	Ukupni IgE medijana (IQR)	p
Ekspimentarna grupa	177,77 kU/l (941,84)	0,002*
Kontrolna grupa	57 kU/l (61)	

Mann-Whitney test; *statistička značajnost

Analizom specifičnih IgE na nutritivne alergene nije uočena statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe (Tabela 24). Kada su u pitanju specifični IgE na inhalatorne alergene između grupe uočena je statistički značajna razlika mješavina trava (Tabela 25).

Tabela 24. Specifični IgE na nutritivne alergene u eksperimentnalnoj i kontrolnoj grupi

NUTRITIVNI ALERGEN(I)	Eksperimentalna grupa N (%)	Kontrolna grupa N (%)	P
Laktalbumin			
Pozitivan	2 (6,67)	0	0,49
Negativan	28 (93,33)	30 (100)	
Bromelain			
Pozitivan	9 (30)	5 (16,67)	0,36
Negativan	21 (70)	25 (83,33)	
Mlijeko			
Pozitivan	2 (6,67)	0	0,49
Negativan	28 (93,33)	30 (100)	
Kazein			
Pozitivan	2 (6,67)	0	0,49
Negativan	28 (93,33)	30 (100)	
Laktoglobulin			

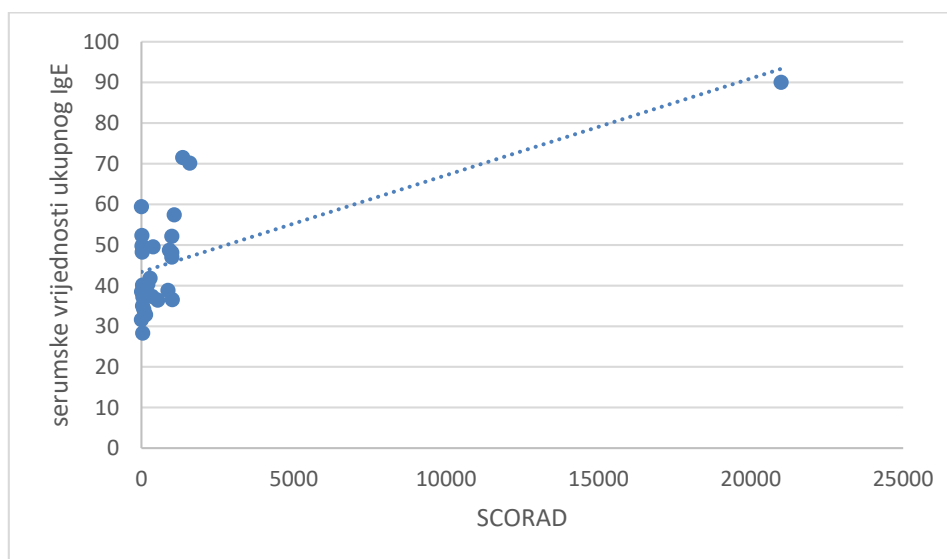
Pozitivan	2 (6,67)	0	0,49
Negativan	28 (93,33)	30 (100)	
Bjelanjak žumanjak*			
Pozitivan	10 (33,33)	7 (23,33)	0,39
Negativan	20 (66,67)	23 (76,67)	
Bovine serum albumin IgE			
Pozitivan	1 (3,33)	1 (3,33)	1
Negativan	29 (96,67)	29 (96,67)	
Riža*			
Pozitivan	4 (13,33)	3 (10)	1
Negativan	26 (86,67)	27 (90)	
Soja			
Pozitivan	4 (13,33)	1 (3,33)	0,35
Negativan	26 (86,67)	29 (96,67)	
Banana*			
Pozitivan	17 (56,67)	14 (46,67)	0,44
Negativan	13 (43,33)	16 (53,33)	
Svinjetina*			
Pozitivan	11 (36,67)	13 (43,33)	0,59
Negativan	19 (63,33)	17 (56,67)	
Govedina/junetina*			
Pozitivan	9 (30)	12 (40)	0,42
Negativan	21 (70)	18 (60)	
Piletina*			
Pozitivan	8 (26,67)	5 (16,67)	0,35
Negativan	22 (73,33)	25 (83,33)	
Mješavina brašna			
Pozitivan	4 (13,33)	2 (6,67)	0,67
Negativan	26 (86,67)	28 (93,33)	
Pekarski kvasac			
Pozitivan	5 (16,67)	2 (6,67)	0,42
Negativan	25 (83,33)	28 (93,33)	
INHALATORNI ALERGENI			
Grinje iz kućne prasine*			
Pozitivan	20 (66,67)	16 (53,33)	0,29
Negativan	10 (33,33)	14 (46,67)	
Plijesan buđ			
Pozitivan	8 (26,67)	3 (10)	0,18
Negativan	22 (73,33)	27 (90)	

Breza/hrast*			
Pozitivan	16 (53,33)	9 (30)	0,067
Negativan	14 (46,67)	21 (70)	
Joha/lijeska*			
Pozitivan	16 (53,33)	15 (50)	0,79
Negativan	14 (46,67)	15 (50)	
Mješavina 6 trava*			
Pozitivan	17 (56,67)	9 (30)	0,037*
Negativan	13 (43,33)	21 (70)	

Svi uzorci označeni sa * testirani su Hi kvadrantnim testom. Ostali uzorci testirani su Fisherovim testom tačne vrijednosti.

Kao jedan od naših ciljeva trebalo je odrediti povezanost SCORAD indeksa sa vrijednostima koncentracije ukupnog IgE. Uočena je pozitivna visoka statistički značajna korelacija između vrijednosti SCORAD indeksa i serumskih vrijednosti koncentracije ukupnog IgE, što znači da postoji značajna povezanost težine kliničke slike i ukupnog IgE (Slika 41).

Dodatno, uočeno je da je aritmetička sredina ukupnog IgE ispitanika sa umjerenom kliničkom slikom iznosila 315,85 kU/l (SD= 375,42), a ispitanika sa teškom kliničkom slikom 3721,5 kU/l (SD= 7644,03). Aritmetička sredina ukupnog IgE ispitanika sa teškom kliničkom slikom je bila statistički značajno veća (t test, $p=0,03$).



Slika 41. Korelacija između serumske koncentracije ukupnog IgE i vrijednosti SCORAD indeksa

5. DISKUSIJA

Atopijski dermatitis danas pokazuje gotovo epidemijski karakter javljanja u dječijem uzrastu i u odrasloj dobi, pri čemu su predviđanja za idućih 10-20 godina da će preuzeti primat kao jedno od najčešćih dermatoloških oboljenja u razvijenom dijelu svijeta. Zbog toga veliki značaj ima prevencija ove bolesti, pogotovo, kod djece čiji roditelji imaju pozitivnu anamnezu u sklopu bolesti atopijskog marša (alergijski rinitis i konjuktivitis, alergijska bronhijalna astma, alergije na hranu) [80]. Bez pravovremene i efikasne kontrole stopa atopije će i dalje rasti, dovodeći do prave eksplozije incidencije AD.

Stoga je važno identifikovati potencijalne pridružene/povezane faktore za atopiju, kako bi se ovo stanje u što većoj mjeri stavilo pod kontrolu i samim tim redukovala incidencija AD-a.

Savremena tehnologija je omogućila da se traga za uzročnicima bolesti na nivou domaćina (genetske predispozicije, mikrobiom i imunski odgovor) i spoljašnjih faktora (prisustvo mikroorganizama, alergeni, zagađenost okoline, globalno zagrijavanje planete). Zbog toga je u ovom istraživanju akcenat stavljen na obje vrste faktora, prvenstveno porijeklom od ispitanika, ali je dodatno ispitan i uticaj mikroorganizama koji mogu kolonizovati kožu i sluznice i mijenjati imunski odgovor i težinu kliničke slike. Kod ispitanika smo tragali za indikatorima imunskog odgovora (vrijednosti ukupnih i specifičnih IgE, IL-4, eozinofila i monocita), genetskom predispozicijom (pozitivna porodična anamneza i detekcija gena za mutacije filagrina), i sastavom crijevnog mikrobioma, kao najveće mikrobne zajednice u organizmu koja može uticati na imunski odgovor i stanje čitavog organizma i kod zdravih i kod bolesnih ljudi. Od spoljašnjih faktora smo ispitivali prisustvo *S. aureus* u brisevima kože, nosa i aksile, i uradili sekvenciranje čitavog genoma izolovanih bakterija u kojima smo tragali za specifičnim genotipovima, faktorima virulencije i fenotipskom detekcijom produkcije biofilma. Ovako sofisticirane metode koje podrazumijevaju metagensko ispitivanje sastava crijevnog mikrobioma i sekvenciranje čitavog genoma bakterije su prvi put rađeni na području Republike Srpske i Bosne i Hercegovine.

U našem istraživanju su bili uključeni pedijatrijski pacijenti oboljeli od AD i njihova braća/sestre koja nemaju oboljenja iz bolesti atopijskog marša, a koja žive u istom domaćinstvu i koji nisu jednojajčani blizanci. Među oboljelima su dominirala djeca mlađa

od 10 godina (60%), uz podjednaku zastupljenost oba pola. Dobnu i polnu raspodjelu sličnu našoj su detektovali i drugi istraživači [84]. Polna razlika se detekuje tek kod odraslih pacijenata, kod kojih se javlja intrinzični oblik AD, koji je posredovan četvrtim tipom preosjetljivosti i T limfocitima, pri čemu IgE nisu povišeni. S obzirom na to da su u našem ispitivanju učestvovali isključivo pedijatrijski pacijenti, mi ovu razliku nismo našli, slično drugim istraživačima [84].

U okviru anketnog upitnika je zabilježena statistički značajna razlika u pogledu upotrebe probiotika i omega-3 masnih kiselina, odnosno oboljela djeca nisu koristila ove dvije pomoćne supstance koje imaju ulogu u smanjenju upalne reakcije. Probiotici imaju svoju ulogu u crijevima gdje smanjuju propustljivost crijevne sluznice, sprečavaju naseljavanje patogena, povećavaju produkciju IgA i antimikrobnih peptida na sluznici crijeva. Za djecu oboljelu od AD je bitna uloga u smanjenju propustljivosti crijevne sluznice, jer onda štetne materije koje nastaju kao posljedica bakterijskog metabolizma putem krvi teže dolaze do kože i smanjuju upalni proces. Sa druge strane, probiotske bakterije povećavaju produkciju antiinflamatornih supstanci kao što je butirat, i održavaju ravnotežu između Th1 i Th2 imunskog odgovora, što je naročito bitno kod AD gdje je bespotrebno i pretjerano aktivan Th2, koji pogoršava inflamaciju [85]. Farmaceutska industrija je, čak, počela da prodaje probiotike ciljano namijenjene za oboljele od AD. Međutim, naši oboljeli ispitanici u statistički značajnom broju nisu uzimali probiotike što možemo pripisati njihovoj cijeni, kao i dječijem i adolescentnom uzrastu, što su glavni razlozi nepridržavanja redovnog korištenja komplementarne terapije koja bi mogla olakšati simptomatologiju. Osim probiotika, i omega 3 masne kiseline, kao antiinflamatorna supstanca su veoma bitne i kod AD. Najnovija istraživanja govore u prilog da dugotrajna i redovna upotreba ovih suplemenata u visokim dozama značajno smanjuje simptome, upotrebu kortikosteroida i SCORAD indeks kod oboljelih [86]. U našem istraživanju smo, nažalost, utvrdili da većina oboljelih nije koristila ni omega 3 masne kiseline, što bi se moglo objasniti neprijatnim ukusom i uzrastnom kategorijom naših ispitanika, kojima, očigledno, dodatna suplementacija predstavlja prevelik zahtjev da bi se mogla u potpunosti ispoštovati.

Većina naših ispitanika je bila iz urbane sredine (86,67%) i bez kućnih ljubimaca (56,67%), što podržava higijensku hipotezu kao najznačajniji faktor u nastanku AD, pogotovo kod djece koja tek stižu zrele T limfocite i kod kojih je došlo do prebacivanja na dominantan Th2 imunski odgovor koji je pokrenuo inflamatorni proces u koži [87]. Ovu

pretpostavku su dodatno potvrdile i naše imunološke analize IL4 i koncentracije ukupnog IgE. Oboljeli ispitanici su imali značajno više vrijednosti IL4 (medijana vrijednosti u eksperimentalnoj grupi od 114,3 pg/ml u odnosu na vrijednost nula pg/ml koliko je zabilježeno među ispitanicima kontrolne grupe). Takođe, koncentracija ukupnog IgE kod oboljelih u odnosu na zdrave srodnike je bili statistički značajno viša (177,7 kU/l vs. 5 kU/l; $p=0,002$). Kao što je već prethodno dokazano i navedeni citokin i imunoglobulin se proizvode u okviru Th2 imunskog odgovora, i povezuju se sa težom kliničkom slikom oboljelih od AD [88].

Kad su u pitanju prenatalni faktori rizika, statistički značajna većina naših ispitanika je bila rođena u terminu, vaginalnim putem i hranjena majčinim mlijekom tokom dojenačkog perioda. Iako mnogobrojni radovi ukazuju na snažnu povezanost prevremenog poroda i nastanka AD te kolonizacije izmijenjene crijevne mikrobiote kao posljedice carskog reza u odnosu na vaginalni porod, kao i vještačke dohrane u odnosu na dojenje, u našem istraživanju nismo uspjeli to dokazati [89]. Sa našim rezultatom da uloga carskog reza, nema toliko značaj u kasnijem nastanku atopijskog dermatitisa kod djece je, takođe, uočena i u istraživanjima u Koreji i Danskoj [90,91]. Jedino što je snažno ukazalo na genetsku predispoziciju AD kod naših oboljelih ispitanika je pozitivna porodična anamneza tj. statistički visoko značajan broj roditelja oboljele djece je imao istu bolest u djetinjstvu. Ali, u našem istraživanju su uključena djeca koja su imala zdravu braću i sestre, što pokazuje da ni pozitivna porodična anamneza ne predstavlja obavezan faktor rizika za kasniji nastanak AD.

SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) indeks je klinički instrument za procjenu težine kliničke slike kod AD-a. U našoj studiji su oboljela djeca imala umjereno tešku ili tešku kliničku sliku, dok pacijenti sa blagim oblikom bolesti nisu mogli biti dio istraživanja. Treba napomenuti da su pacijenti sa umjerenom kliničkom slikom AD-a imali visoke vrijednosti SCORAD indeksa za svoju grupu težine kliničke slike. Ovo znači da su u praksi ti pacijenti imali simptomatologiju bližu teškoj formi bolesti nego umjerenoj u kojoj po broju bodova pripadaju. SCORAD indeks procjenjivali smo u odnosu na VIGA (*Visual Index of Severity of atopic dermatitis*) gdje prednost u težini kliničke slike ima subjektivna procjena dermatovenerologa.

.

Humani organizam je zajednica eukariotskih humanih ćelija i prokariotskih i eukariotskih ćelija mikroorganizama, koji se nalaze na koži i sluznicama. Mikroorganizmi

čine jedinstven sistem i cjelinu koji su ranije posmatrani kao zasebni dijelovi i nazvani fiziološka mikroflora određenog dijela tijela. Danas znamo da su mikroorganizmi međusobno povezani, čine zajednicu koja je nazvana mikrobiom i koja ima uticaja na funkcionisanje čovjekovog organizma u zdravlju i bolesti.

Na osnovu dostupnih podataka naše istraživanje je jedino u kojem je poređen crijevni mikrobiom oboljele djece od atopijskog dermatitisa i njihovih zdravih srodnika (brat ili sestra), koji nisu imali nijedno oboljenje iz spektra atopijskog marša. Naše istraživanje mikrobioma je pokazalo da je detektovan podjednak broj zajedničkih i jedinstvenih ASV u obje grupe, odnosno ravnomjernu zastupljenost bakterija i kod zdravih i kod oboljelih. Kad se posmatra učestalost ASV na nivou zdrave i bolesne djece, statistički ne postoji razlika između ispitanika. Treba napomenuti, da iako ne postoji statistička razlika u cjelini, na nivou pojedinih razdjela kod oboljelih ispitanika se detektuje, ipak, manje raznovrstan mikrobiom, jer se kod njih ne detektuju nijedan pripadnik iz filuma *Campylobacterota* i *Synergistota*, samo 1 pripadnik iz filuma *Patescibacteria* i samo 10 predstavnika filuma *Cyanobacteria*. Kod zdrave djece jedino nisu detektovane bakterije iz filuma *Fusobacteriota*. Takođe, kod oboljelih su uočene dodatne alergije na nutritivne alergene što bi se moglo smatrati uzrokom manjeg diverziteta crijevnog mikrobioma zbog ograničenja u ishrani dok zdravi nisu imali detektovane alergije na nutritivne ili inhalatorne alergene. Siromašniji i manje raznovrstan mikrobiom definitivno ima ulogu u pokretanju neravnoteže, prvo na nivou crijeva i rada gastrointestinalnog trakta koji se preko tjelesnih tečnosti i produkata metabolizma bakterija prenosi i na udaljene organe poput kože [92]. Takođe, ako se posmatraju zajednički ASV na nivou oboljelih i zdravih, uočava se da su oboljeli ispitanici muškog pola imali veći broj zajedničkih ASV (18), koje su sve bile dominantno iz razdjela *Firmicutes* (17/18), a jedan preostali je pripadao *Actinobacteriota* razdjelu. Dominirale su bakterije iz porodice *Lachnospiracea* (11/18), te rodovi *Blautia* (4/18), *Faecalibacterium* (2/18), *Eubacterium* (2/18) i *Anaerostipes* (2/18). Kod zdravih ispitanika ženskog roda, bilo je samo 6 zajedničkih ASV, ali su sve bile podjednako raspoređene, bez dominacije pojedinog razdjela (*Bacteriodota*, *Firmicutes* i *Actinobacteriota*). Na osnovu ovih rezultata bi se moglo zaključiti da pol ima ulogu na uticaj raznovrsnosti crijevnog mikrobioma kod oboljelih. Uticaj pola na broj zajedničkih ASV se vidi i kad su se posmatrali pacijenti na nivou pola, nezavisno od pojave bolesti. Kod muških pacijenata je nađen veći broj zajedničkih ASV (čak 16, dominantno iz razdjela *Firmicutes*), u odnosu na ženske ispitanice koje su imale svega 2 zajednička ASV. Uticaj pola na diverzitet crijevnog mikrobioma je ispitivan u

mnogobrojnim radovima, pri čemu su rezultati često potpuno suprotni. Osim pola, veliki značaj na sastav mikrobioma imaju i starost ispitanika, način ishrane i kao fizička aktivnost. Uglavnom su žene imale raznovrsnije mikrobiome, bilo da je ispitivanje rađeno na ljudima ili laboratorijskim životinjama, mada sastav crijevnog mikrobioma nije bio uniforman i ne postoje vrste ili rodovi koji su direktno povezani sa polnim karakteristikama ispitanika [93,94].

Smatra se da kolonizacija crijeva mikrobiotom u prvim danima života, ima definitivni uticaj na diverzitet mikrobioma i na nastanak oboljenja kasnije u životu. Davanje antibiotika u prvim danima će oštetiti i/ili poremetiti i brojnost i raznovrsnost crijevnog mikrobioma, što je potvrđeno i u našem ispitivanju. Od ukupno 12 ispitanika sa atopijskim dermatitisom koji nisu dobili antibiotike, 11 testiranih pacijenata je imalo zajedničkih 9 ASV u kojima su dominirali pripadnici filuma *Firmicutes*, odnosno imali su relativno uniforman mikrobiom dok njihovi zdravi srodnici koji, takođe nisu primali antibiotike u toku prve sedmice života su imali samo 3 zajednička ASV iz razdjela *Firmicutes* i *Actinobacteriota*. S obzirom da je AD multifaktorska bolest, ne možemo samo crijevni mikrobiom dovesti u direktnu povezanost sa upalom kože, ali možemo uočiti da zdrava djeca imaju raznovrsniji crijevni mikrobiom i na nivou ovako malog broja ispitanika, dok kod oboljele djece dominiraju predstavnici filuma *Firmicutes*, ali bez statističke značajnosti. Ove rezultate treba shvatiti kao napomenu o kojoj bi ubuduće trebalo sprovesti detaljniju analizu vezano za međusobno funkcionisanje i metaboličke interakcije između rodova i vrsta unutar ovog razdjela. Takođe, treba napomenuti da u većini istraživanja razdjeli *Firmicutes* i *Bacteroidota* spadaju u najmnogobrojnije članove crijevnog mikrobioma [92]. Isti rezultati su nađeni i kod nas, pri čemu su pripadnici razdjela *Firmicutes* bili najmnogobrojniji, a predstavnici filuma *Bacteroidota* koji su bile nedominantni kod oboljelih su imali najveći uticaj na međugrupnu intervarijabilnost ispitanika, iako bez statistički značajne razlike.

Ujednačenost crijevnog mikrobioma u našem istraživanju se vidi prilikom analize indeksa alfa i beta diverziteta, koji nisu pokazali statističku značajnost ni po jednom mjerenom parametru. U okviru alfa diverziteta su mjereni Chao1, Simpsonov i Shannonov indeks koji su svi bili bez statističke značajnosti između grupa, što znači da su unutar grupa podjednako bile zastupljene i najdominantije i najrjeđe vrste, te da je njihov broj bio podjednak u obje grupe. Kad je u pitanju beta diverzitet, razlike između grupa, takođe, nisu uočene ni preko ponderisanog Unifrac indeksa, ni preko analize glavnih koordinata pomoću Bray-Curtis indeksa. Unifrac indeks je kvantitativna mjera filogenetske povezanosti

detektovanih ASV, koji nije pokazao statističku razliku između grupa, tj. u obje grupe su bili prisutni filogenetski srodni taksoni. Analiza glavnih koordinata je ukazala da među pojedinim parovima (E9K9, E10K10, E18K18 i E20K20) postoje razlike na osnovu broja detektovanih vrsta, ali je ta razlika oko 12%, odnosno 0,12. S obzirom da su u pitanju tri slučaja sa teškom kliničkom slikom i najvišim SCORAD vrijednostima, naša pretpostavka je da se razlika javila zbog težine kliničke slike. Na osnovu grupisanja u taksone, takođe postoji razlika između tri para (E15K15, E18K18 i E26K26), i ona iznosi svega 10%, odnosno 0,1. Ako se zna da Bray-Curtisov indeks ima vrijednost od 0-1, gdje je 0 podrazumijeva da su iste vrste u istoj zastupljenosti prisutne u obje grupe ispitanika, onda se jasno uočava da ne postoji razlika u beta diverzitetu između grupa.

Crijevni mikrobiom predstavlja najveću i najmnogobrojniju podjedinicu humanog mikrobioma i ima uticaj na funkcionisanje udaljenih organa i sistema, kao i na druge mikroorganizme preko produkata metabolizma koji putem krvotoka i nervnih vlakana dopijevaju do ciljnih ćelija. Atopijski dermatitis je multifaktorska bolest čija patogeneza još uvijek nije dovoljno razjašnjena. Metagenomska ispitivanja su najsavremenije tehnike koje ispituju sastav humanog mikrobioma na osnovu prisustva sekvence V3-V6 16S rRNK genoma, koje su relativno kratke, konzervisane unutar pripadnika iste vrste, a različite između pripadnika različitih vrsta i služe za njihovo diferenciranje na genskoj osnovi. Crijevni mikrobiom, kao najveći i najmnogobrojniji, je odmah postao meta za istraživanje različitih oboljenja kože, između ostalog i atopijskog dermatitisa. Dosadašnja ispitivanja crijevnog mikrobioma kod djece sa atopijskim dermatitisom u odnosu na ispitanike kontrolne grupe sa kojima nisu bili u srodstvu su pokazali da postoje značajne razlike u sastavu mikrobioma koji se odnose na povećanu zastupljenost rodova *Sutterella*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Parabacteroides*, dok su rodovi *Eubacterium*, *Blautia*, *Propionibacterium* i *Bifidobacterium* bili značajno smanjeni [95]. U Rusiji su, takođe, nađene značajne razlike u sastavu mikrobioma djece sa AD u odnosu na zdrave ispitanike sa kojima nisu u srodstvu na nivou taksonske grupe porodice. Bakterije iz porodice *Barnesiellaceae* su bile zastupljenije kod zdravih, a bakterije iz porodice *Pasteurellaceae* su bile zastupljenije kod oboljelih. Takođe, Šenonov i Simpsonov indeks alfa diverziteta, kao i beta diverzitet kod oboljelih su bili značajno različiti u odnosu na zdrave, što ukazuje na veću raznovrsnost mikrobioma kod zdravih u odnosu na oboljele [96]. Za razliku od ova dva najnovija istraživanja, u našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika u sastavu crijevnog mikrobioma, ni prema indeksima alfa, niti prema indeksima beta diverziteta.

Prema dostupnim podacima naša studija je za sada jedina u kojoj je ispitivana povezanost crijevnog mikrobioma i atopijskog dermatitisa među srodnicima i prva studija u našoj zemlji koja se uopšte bavi ispitivanjem crijevnog mikrobioma kod djece sa AD [97]. Za razliku od navedenih najnovijih ispitivanja, u našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika u sastavu mikrobioma između djece sa AD i njihovih zdravih srodnika. U odnosu na istraživanje Reddel i sar. u našim grupama je uočena podudarnost jedino kod roda *Blautia*, koji je bio rjeđe detektovan kod oboljelih, iako bez statističke razlike, dok su rodovi *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* i *Parabacteroides* bile u potpunom reciprocitetu kod oboljelih i zdravih u odnosu na pomenuto ispitivanje [95]. Ovi rezultati pokazuju da je za ispitivanje mikrobioma i poređenje sastava veoma bitno odabrati ispitanike sa što većom srodnosti i sličnim navikama života, jer jedino tako možemo dobiti stvarni uvid u uticaj mikrobioma na nastanak AD. Ukoliko su ispitanici iz različitih domova, nose različite genetske predispozicije, a i sam način ishrane je veoma različit zavisno od tradicije i kulture djece, čak iako se nalaze u istoj državi i blisko postavljenim geografskim regionima (vjerske uslovljenosti, sklonost roditelja određenim vrstama ishrane poput vegetarijanstva, dozvola za konzumiranje prerađenih slatkiša i sl.).

Dostupni podaci ukazuju da rod *Blautia* ima antiinflamatorno dejstvo i da održava homeostazu uravnoteženom, dok se bakterije iz roda *Bacteroides* povezuju sa povećanom upalnom reakcijom, zbog značajne produkcije i otpuštanja lipopolisaharida iz ćelijskog zida koji ima ulogu endotoksina. U našem istraživanju je *Blautia spp.* detektovan u neznatno nižem procentu kod oboljelih (5,3%) u odnosu na zdrave (6,9%). Takođe, isti odnos se javlja i kod *Bacteroides spp.* koje su najmnogobrojnije u obje grupe ispitanika sa minimalnom razlikom u procentualnoj zastupljenosti (20% naprema 22%). Diferencijalna analiza je pokazala da su dominantni rodovi među oboljelom djecom u našem ispitivanju bila oba roda, tj. i *Blautia* i *Bacteroides* što donekle ima kontradiktoran smisao u odnosu na prethodne rezultate drugih istraživača [97]. Statistička metagenomska analiza je pokazala da među nedominantnim rodovima postoji statistički značajno veća učestalost roda *Tyzzarella* koji je dominirao među djecom sa AD, dok je učestalost roda *Lachnospiraceum* GAM7 i *Lachnospiracea* NK4A136 bila značajno veća među zdravim srodnicima. Rod *Tyzzarella* pripada porodici *Lachnospiracea* i u okviru ovog roda su dosad identifikovane 3 bakterije *T. piliformis* (uzročnik Tizerove bolesti kod životinja), *T. collinum* i *T. nexile*, koje su ranije klasifikovane u okviru roda *Clostridium*. Rod *Lachnospiracea* NK4A136 je bio statistički češće detektovana među zdravim kontrolama i u istraživanju koje je poredilo crijevnu

mikrobiotu osoba sa hroničnom spontanom urtikarijom sa zdravim kontrolama [98]. *Lachnospiracea NK4A136* je rod bakterija koje razgrađuju glukane iz bijelog brašna u crijevima i stvaraju butirate. Butirati se uglavnom koriste kao izvori energije za crijevnu mikrobiotu, a imunološki pokazuju antiinflamatorni uticaj i moduliraju oksidativni stres [99]. Eksperimentalni radovi na miševima su čak ukazali da ovaj rod ima potencijal da se koristi kao probiotska bakterija, jer ima uticaj na metabolizam žučnih kiselina i kadaverina, čime se smanjuje i koncentracija insulina i insulinska rezistencija, te kardiom metabolički rizici [100].

Bakterije iz porodice *Lachnospiracea* su veoma mnogobrojne u sastavu crijevnog mikrobioma i imaju različite uloge zavisno od načina ishrane, tj. pokazuju dobar ili loš uticaj na nastanak različitih inflamatornih i autoimunskih oboljenja [101]. Zavisno od načina ishrane, tj. da hrana bogata biljnim vlaknima i vegetarijanska ishrana dovode do značajne diverzifikacije ove porodice i boljeg zdravstvenog stanja kolonizovane osobe. Hrana bogata mastima i ugljenim hidratima smanjuju diverzitet cjelokupnog mikrobioma, pa i ove bakterijske familije. Djeca sa atopijskim dermatitisom često imaju i alergiju na veliki broj namirnica (jaja, meso, različite vrste brašna), tako da im je relativno ograničen jelovnik i ne mogu da postignu dovoljnu količinu probiotskih *Lachnospiraceae*, za razliku od njihovih zdravih srodnika bez alergije na hranu. Nedominantna bakterija iz roda *Tyzzarella* koja je statistički bila detektovana kod oboljele djece je zapažena, ali nedovoljno istražena i ne postoje podaci o njenoj povezanosti sa humanim oboljenjima, tako da je ovo prvo istraživanje koje jasno povezuje navedenu bakteriju sa AD.

Ono što se jasno uočava jesu razlike u interakcijama na nivou rodova kod obje grupe ispitanika. U obje grupe je karakteristično da se većina interakcija odvija među nedominantnim rodovima koji imaju intenzivnu kooperaciju sa pripadnicima istog i drugih razdjela, pri čemu je ta interakcija znatno uočljivija i intenzivnija kod zdravih ispitanika, dok kod oboljele djece nema toliki stepen interakcije, iako je sastav mikrobioma bez statističke razlike. Bitno je uočiti negativnu korelaciju između rodova *Tyzzarella* i *Butyricomonas* kod oboljele djece, jer je *Tyzzarella* statistički značajno više prisutna u ovoj grupi ispitanika. Rod *Butyricomonas* je snažan produktor butirata, koji kao kratkolančana masna kiselina ima značajan broj pozitivnih uloga u pretilosti, dijabetesu i prevenciji kancera i kao antiinflamatorna supstanca [102-104].

Ovdje bismo mogli spekulirati da vjerovatno bakterije iz roda *Tyzzarella* sprečavaju stvaranje butirata od strane roda *Butyricomonas* čime se pogoršava upalni odgovor i olakšava

javljanje atopijskog dermatitisa. Ovaj naš rezultat nas navodi da bi idući korak u istraživanju trebalo biti ispitivanje metaboloma i međusobnih interakcija na nivou proteomike, da bi se eventualno tu uočile definitivne razlike u funkcionisanju mikrobioma, ako bi postojale i da se na takav način zaokruži ispitivanje crijevnog mikrobioma kod oboljele djece i njihovih zdravih srodnika.

Danas je jasno da kolonizacija patogenim bakterijama poput *S. aureus* značajno pogoršava kliničku sliku atopijskog dermatitisa zbog dodatnog oštećenja kože i pojačanja upalnog procesa zbog dejstva faktora virulencije. U našem istraživanju su djeca sa težom kliničkom slikom imala statistički značajno veći broj pozitivnih briseva sa izolovanom bakterijom u odnosu na djecu sa umjerenom kliničkom slikom i zdrave srodnike. Takođe, učestalost izolacije ove bakterije kod oboljele djece je iznosila 40%, što je u saglasnosti sa drugim istraživačima [105]. Globalno gledajući učestalost izolacije *S. aureus* kod djece sa AD varira zavisno od težine kliničke slike, mjesta stanovanja, pripadnosti određenim grupama stanovništva (urođenici i sl), načina detekcije i vrste uzorka, tako da iznosi od 46 do 100% [106,107].

Sekvenciranjem čitavog genoma i uz pomoć MLST genotipizacije je utvrđeno da je u našem istraživanju određeni genotip (ST 7) bio detektovan kod 3 od 4 analizirana genoma izolovana iz bakterija uzorkovanih od djece sa teškim oblikom AD. Ostali genotipovi koji su se ponavljali bar 2 puta (ST5, 22 i 30) bili su zajednički i oboljelim i zdravim ispitanicima, s tim što je ST30 bio izolovan iz iste niše (bris nosa). ST5 i ST22 su izolovani iz različitih niša, tj. iz nosa zdravog srodnika i promjene na koži oboljelog ispitanika. ST7 je takođe bio dominantan među oboljelim od AD u južnoj Kini, bilo da su u pitanju hospitalizovani pacijenti ili ambulantno liječeni pacijenti [108-110]. ST7 genotip je bio među najučestalijim u istraživanju Conte i saradnika, ali podjednako zastupljen i kod oboljelih i kod zdravih ispitanika [110].

Četvrti ispitanik sa teškom kliničkom slikom je imao ST72 varijantu, koji je u Južnoj Koreji dominirala u prošloj deceniji [111, 112], a u južnoj Kini je nedavno detektovana isključivo među ambulantno liječenim pacijentima sa lakšom kliničkom slikom [113]. Ostali ST iz našeg istraživanja su već detektovani među oboljelima od atopijskog dermatitisa, tako da ne predstavljaju jedinstvene i dosad nedetektovane tipove [114-116]. ST22 koji je dokazan u kožnoj promjeni kod oboljelog djeteta, kao i u nosu zdravog ispitanika, a prema

dostupnim podacima je jedan od čestih ST koji kolonizuju zdrave kliconoše u dječijem dobu, što je objašnjeno njegovom rezistencijom na prirodne antimikrobne peptide u koži i sluznicama [117]. ST izolati iz brisa nosa detektovani kod zdravih srodnika u našem istraživanju, su, takođe, već detektovani kod nazalnih kliconoša pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne njege pri čemu je ST 582 najčešće bio dokazan u ranama kod pacijenata sa hiper IgE sindromom ili iz briseva nosa kolonizovanih bolničkih radnika [118-120]. Na osnovu ovoga možemo zaključiti da ST izolati iz brisa nosa zdravih srodnika intenzivno cirkulišu i u intrahospitalnim uslovima, bilo među pacijentima ili uposlenicima, i kod većine predstavljaju kolonizatore bez izazivanja infekcije, osim kod pacijenata sa dokazanim imunskim defektima, poput hiper IgE sindroma. Drugi istraživači su dobili potpuno kontradiktorne rezultate, zavisno od kliničke slike, geografske regije i izolovanih genotipova, tako da podaci variraju od toga da nema udruženosti određenih genotipova sa teškom kliničkom slikom do povezanosti specifičnih genotipova sa teškom kliničkom slikom [111, 121].

Kod naših izolata je detektovano 25 različitih faktora virulencije koji imaju značajnu ulogu u nastanku ili pogoršavanju kliničke slike atopijskog dermatitisa. Kod svih izolata porijeklom od oboljele djece je uočeno da posjeduju gene za gama hemolizin (*hglA*, *hglB*, *hglC*), aureolizin (*aur*), stafilokinazu (*sak*) i stafilokokni inhibitor komplemента (*scn*). Takođe, sva djeca sa teškom kliničkom slikom su još imala pozitivne i gene za leukocidine E i D i serin proteaze A, B i E.

Leukocidinska familija toksina kod *S. aureus* je sastavljena iz 5 članova: PantonValentajn leukocidin, LukED, HlgAB, HlgCB, i LukAB. Sastavljeni su od dvije subjedinice, S (LukS-PV, LukE, HlgA, HlgC i LukA) koja prepoznaje receptor na ciljnoj ćeliji i F (LukF-PV, LukD, HlgB, and LukB) koja se vezuje za S subjedinicu i polimerizuje se dok se ne stvori oktamer koji stvara poru na ciljnoj ćeliji, tj. kerationocitima kod djece sa AD [122]. Gama hemolizin i leukocidini E i D imaju sposobnost da liziraju eritrocite i preuzimaju željezo neophodno za metabolizam bakterije, dok PVL nema tu sposobnost. U našem radu svi izolati od pacijenata sa teškom kliničkom slikom imali gene za sva tri hemolitička leukocidina (LukED, HlgAB, HlgCB), kao i dva pacijenta sa umjerenom kliničkom slikom (ali visokim SCORAD vrijednostima) i dva zdrava srodnika čija sva oboljela braća i sestre su imala umjerenu kliničku sliku sa izrazito visokim SCORAD indeksom. Ovi toksini definitivno imaju značajnu ulogu i u razaranju leukocita koji se regrutuju na mjesto infekcije i time sprečavaju fagocitozu. U istraživanju Rodrigues i sar.

gama hemolizinski geni su bili široko rasprostranjeni i među humanim i među animalnim izolatima, što odgovara našim rezultatima, jer su ovi toksini esencijalni za obezbjeđivanje jona željeza [123]. U istom istraživanju je utvrđeno da su geni za serin proteaze, leukoicdin E i D, gama hemolizin, stafilokinaze, aureolizina i stafilokokni inhibitor komplementa bili visoko specifični za sojeve porijeklom iz kožnih infekcija i AD, kao i kod djece sa AD u južnoj Africi [103,123]. Aureolizin je izuzetno moćan toksin, koji ima ulogu metaloproteinaze i inhibira aktivnost antimikrobnih peptida u koži, kao što su katelicidini. Dodatno, ovaj toksin aktivira druge serin proteaze kod stafilokoka, koje dodatno narušavaju kožni integritet. Zanimljivo je da se epiderm smatrao nepremostivom i rigidnom fizičkom barijerom, da bi se shvatilo da se kod zdravih osoba u epidermu normalno nalaze bakterije i da on u stvari predstavlja regulator prolaska mikrobiote ili eventualno, patogena [124]. Zbog toga poremećaji na nivou filagrina olakšavaju kolonizaciju patogena i izazivaju pogoršavanje kliničke slike AD, preko aktivacije proinflammatoryh citokina. U istraživanju Li i saradnika ekspresija gena za aureolizin je bila značajno više aktivna kod izolata porijeklom sa inflamirane kože oboljelih od AD u odnosu na izolate sa neoštećene kože i nosnica [125]. Serin proteaze SplA, B i E su detektovane kod djece sa teškom kliničkom slikom, zatim kod dva oboljela sa umjerenom kliničkom slikom i visokim SCORAD indeksom kao i kod zdravih srodnika oboljele djece, takođe, sa umjerenom kliničkom slikom i visokim SCORAD indeksom. Njihova uloga, kao i aktivacija gena, su u kasnoj fazi kolonizacije, kad omogućava duže preživljavanje bakterija, inhibirajući aktivaciju komplementa, skupa sa aureolizinom. Dodatno, ove proteaze se uglavnom povezuju sa alergijskim oboljenjima respiratornog trakta, jer razgrađuju mucin i proteine u sluzi, olakšavaju prodor alergena, te aktiviraju Th2 imunski odgovor koji pogoršava alergijske reakcije [126]. Dostupni rezultati ukazuju na visok procenat SplA i B proteaza kod djece sa AD u južnoj Africi, kao i u našem radu, dok je SplE prisutan u nešto nižem procentu [103].

Stafilokinaza je enzim sličan streptokinazi koju produkuje *Streptococcus pyogenes* i koja se koristi kao odlična trombolitička terapija. Stafilokinaza, takođe, ima ulogu u aktivaciji plazminogena isključivo vezanog za fibrinske niti u ugrušcima omogućavajući stafilokokama širenje u tkivu [127]. Dodatno, stafilokinaza razgrađuje i alfa defenzine, prirodne antimikrobne peptide, smještene na površini epitelних ćelija i u azurofilnim zrnima makrofaga. Zbog specifične raspoređenosti smatraju se prvom linijom odbrane od bakterijskih patogena. Prisustvo ovog enzima je od izuzetnog značaja za uspostavljanje kolonizacije, jer su njegovi geni detektovani najčešće kod izolata porijeklom sa kože i

sluznica, a ne kod invazivnih izolata. [127-128]. Stafilokokni inhibitor komplementa je najznačajniji protein koji blokira sva tri puta aktivacije komplementa, pa se smatra univerzalnim genom prisutnim kod većine sojeva globalno, pa onda i kod svih naših izolata. Međutim, ekspresija *scn* i *sak* gena, kao i translacija proteina koje kodiraju je bila značajno veća kod izolata porijeklom sa inflamirane kože oboljelih od AD u odnosu na normalnu kožu i nosnice, što bismo u budućnosti i mi trebali ispitati kod naših izolata [125].

Enterotoksini kao superantigeni imaju veliki značaj u toksigenim stafilokoknim oboljenjima. U dostupnoj literaturi su intenzivno izučavani i kod AD oboljelih. U našem istraživanju su enterotoksini bili dominantni u druge dvije grupe koje su činili 9 ispitanika, od kojih su samo 2 imala tešku kliničku sliku, dok su ostatak činili 3 zdrava srodnika i 4 oboljela sa umjerenom kliničkom slikom i srednjim SCORAD vrijednostima. U ove dvije grupe su detektovani enterotoksini *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* i *seu*, čiji geni se nalaze na enterotoksinskom genskom klasteru (*egc*) koji je dio *vSaβ* ostrva patogenosti koji je kao profag inkorporiran u hromozom, tako da prisustvo jednog od ovih gena znači da su prisutni i ostali geni iz ovog klastera, kao što je to u našem istraživanju [129]. Ovi enterotoksini spadaju u grupu toksina sličnih klasičnim enterotoksinima i za njih se smatra da imaju manji potencijal izazivanja emeze tokom trovanja hranom. Izolovani su iz 5 (30%) briseva sa atopičnim promjenama kože i iz 4 brisa nosa (26%) ukupnih ispitanika. S obzirom da ne postoji veliki broj ispitivanja faktora virulencije *S. aureus* kod pedijatrijske populacije sa AD, moramo uzeti u obzir i odrasle pacijente. Slične rezultate su zabilježili Ratusznik i sar. u Švedskoj, ali na odraslim pacijentima [130]. Ostali dostupni rezultati pokazuju dvostruko veću učestalost ovih gena i ističu njihov značaj kod nastanka AD i odraslih pacijenata u Poljskoj i kod djece u Južnoj Americi [131,132]. S obzirom da smo imali relativno mali broj testiranih izolata, u budućnosti bismo trebali uraditi dodatna istraživanja na većem broju pacijenata da bismo utvrdili da li je i u našem regionu prisutna veća učestalost ovih gena ili je potreban veći broj izolata da se dobije veća učestalost i preciznije informacije.

Klasični enterotoksini su označeni slovima A-E, i oni su moćni uzročnici stafilokoknog trovanja hranom praćenog izraženom emezom. Klasični enterotoksini su detektovani kod jednog zdravog srodnika (*sed*) i dva oboljela ispitanika sa umjerenom kliničkom slikom (*sea*, *sec*). Slične rezultate je imao Bliharz sa sar, pa na osnovu ovoga možemo zaključiti da nemaju značajnu ulogu u nastanku AD [131]. Slični rezultati su nađeni među djecom sa AD u Brazilu, sa izuzetkom da je *sea* detektovan kod preko 70% oboljele djece [132].

Treću grupu superantigena čini stafilokokni toksični šok sindrom toksin koji je u našem istraživanju detektovan samo kod 5 (30%) ispitanika, i to dva ispitanika (13%) sa teškom kliničkom slikom, zatim kod jednog para (zdravi ispitanik i oboljeli sa umjerenom kliničkom slikom i gornjom graničnom SCORAD vrijednošću), te kod jednog zdravog srodnika nepovezanog sa ostalim pacijentima ali čije je obolji brat/sestra imala umjerenu kliničku sliku sa visokim SCORAD vrijednostima. Ovo ukazuje na njegovu značajnost u izazivanju teže simptomatologije iako je prisutan u niskom procentu. Nizak procenat prisutnosti ovog toksina je nađen i u drugim istraživanjima i uglavnom je povezan sa toksičnim šok sindromom i herpetičnim ekcemom, teškom komplikacijom atopičnog dermatitisa [103, 132,133].

Komparativna analiza sekvenciranog čitavog genoma je pokazala da su naši izolati bili povezani sa invazivnim izolatima iz jugoistočne Azije i Amerike. Takođe, uočen je i zoonotski potencijal ove bakterije jer su naši izolati iz brisa nosa oboljelog djeteta i nepovezanog zdravog srodnika bili visoko srodni sa izolatima animalnog i biljnog porijekla koji su geografski udaljeni od našeg regiona. Takođe, većina izolata iz brisa nosa zdravih srodnika (3/5) je bila u istim klasterima sa invazivnim izolatima, što ukazuje na značaj imunskog sistema domaćina da zaustavi prodor stafilokoka u duboka tkiva. Samo je jedan izolat iz zdravog srodnika imao najviše poklapanja sa izolatom iz brisa nosa zdrave osobe. Sličan zaključak o sposobnosti *S. aureus* izolata koji su pripadali CC1 klasteru da se podjednako mogu povezati sa kolonizacijom i sistemskim infekcijama je dao Gu sa sar. [134]. Dodatno, od 10 izolata iz brisa kože oboljele djece samo su 4 (E11N, E19P, E26P i E9P) pokazala filogenetsku srodnost sa po 1 izolatom koji je u prethodnom periodu izazivao infekciju kože, dok su 4 od 5 izolata od zdravih srodnika, takođe, bili povezani sa po 1 ili 2 izolata iz kožnih infekcija. Naši rezultati naglašavaju da je uloga *S. aureus* sojeva bitna u patogenezi i pogoršavanju kliničke slike AD, ali da primarno isti izolati mogu biti prisutni i kod zdravih srodnika i kod oboljele djece, sa potpuno različitim kliničkim ishodom. Takođe, treba naglasiti i zoonotsku prirodu ove bakterije i njeno uspješno preskakanje vrsta, što je već dokazano pomoću komparativne analize genoma humanih i bovinih stafilokoka u prethodnim radovima [135]. U dendogramu je jasno prikazano da je izolat iz kućnog ljubimca psa (GCF_034042935.1) smješten u klasteru sa humanim izolatima, što jasno govori o njenoj zoonotskoj prirodi i sposobnosti preskakanja vrste.

Stvaranje biofilma je snažan odbrambeni odgovor bakterija na nepovoljne uslove spoljašnje sredine, bilo da je u pitanju imunski sistem, dejstvo antibiotika ili drugih

mikroorganizama. U našem ispitivanju smo dokazali da uslovi koji vladaju u pojedinim nišama u našem organizmu nisu krucijalni za bolju produkciju biofilma, nego da izolati porijeklom od oboljele djece imaju veću sposobnost udruživanja u zajednice u odnosu na bakterije izolovane sa zdravih srodnika. Ovdje treba naglasiti da su ispitani i izolati sa nosa i izolati sa kože kod svakog oboljelog djeteta, ukoliko su bili izolovani iz oba brisa. Naravno da stanje kožnog omotača i upalni proces na koži oboljelih mogu znatno da doprinesu boljem formiranju biofilma, jer receptori za vezivanje bakterija postaju dostupni za lakšu adherenciju, a sa druge strane unutar sesilne zajednice su bakterije otpornije na antimikrobne peptide poput katelicidina LL-37, kojeg stvaraju keratinociti i neutrofili prisutni na mjestu upale [136]. Na takav način biofilm omogućava duže preživljavanje bakterija i stvara začarani krug u kojem se upalni proces, oštećenje kože i produkcija biofilma međusobno podstiču, čak se kod oboljelih sa težom kliničkom slikom javlja bolja produkcija biofilma zbog podsticanja stvaranja biofilma od strane proinflammatoryh citokina IL1- β and IFN- γ [136]. U ovom istraživanju nismo uspjeli da dobijemo iste rezultate, ali je većina djece sa teškom kliničkom slikom (5/7, tj. 72%) imala pozitivna bar dva brisa i svi izolati su imali sposobnost formiranja biofilma različite jačine. Snažni produktori biofilma su detektovani kod oboljele djece koja su imala tešku kliničku sliku ili umjerenu kliničku sliku sa visokim SCORAD vrijednostima, blizu donjih graničnih vrijednosti za tešku kliničku sliku. Slabi produktori biofilma su detektovani samo iz 2 brisa promjena na koži kod djece sa umjerenom kliničkom slikom koji su imali najniže SCORAD vrijednosti među oboljelima kod kojih je izolovana bakterija iz bilo kojeg brisa. U svakom slučaju, većina autora se slaže da izolati od djece sa AD su odlični produktori biofilma, te da biofilm dovodi do začepjenja egzokrinih znojnih žlijezda, pojačava upalni proces i omogućava duže preživljavanje [137].

U našem istraživanju svi izolati su bili sposobni da stvaraju biofilm na vještačkim, plastičnim podlogama, što znači da su podjednako, ako ne i više sposobni za produkciju biofilma na živom tkivu za koje još lakše adherišu. Treba naglasiti da je više od pola izolata (56%) bilo klasifikovano kao snažan produktor biofilma, što je uočeno i kod djece sa AD u drugim dijelovima svijeta, poput Južne Afrike i SAD [103,35]. Različit stepen produkcije biofilma je uočen samo kod oboljele djece, dok su svi izolati od zdravih osoba bili snažni produktori biofilma. Izuzetno snažna i efikasna produkcija biofilma je uočena kod izolata porijeklom od svih zdravih srodnika koje daje na značaju dugotrajnom opstanku i olakšanom prenosu ovih bakterija unutar članova iste porodice, tj. sa zdravih srodnika na oboljelu djecu,

te naglašava značaj pranja ruku i čišćenja zajedničkog prostora, igračaka i pribora sa kojima svi ukućani dolaze u dodir.

Filagrin se smatra najvažnijim proteinom u održavanju kožne barijere. Postoji izuzetno veliki broj mutacija filagrina koje se povezuju sa različitim oboljenjima kože (AD, ihtioza, ekcemi, kontaktni dermatitis), koji su prvenstveno rezultat poremećaja kožne barijere zbog filagrinskih mutacija. Filagrin se ne nalazi na sluznici digestivnog i respiratornog trakta, ali doprinosi pogoršanju i težoj kliničkoj formi drugih oboljenja iz atopijskog marša, kao što je astma, alergija na kikiriki i alergijski rinitis, jer dopušta prodor alergena kroz kožu. Postoji izuzetno veliki broj filagrinskih mutacija koje se javljaju zavisno od geografske lokalizacije pacijenata, rasne pripadnosti i težine kliničke slike. Mi smo ispitivali tri najčešće mutacije kod bijele rase, ali nismo uspjeli dokazati nijednu. Pretpostavljamo da je problem u izuzetno niskoj učestalosti ovih mutacija na mediteranskom bazenu (svega 4% u odnosu na svjetski prosjek od 10%) kao i nedovoljno veliki uzorak, tako da bi u budućnosti trebali sakupiti veći broj oboljelih, bez ograničenja koje smo imali u ovoj studiji (pedijatrijski pacijenti i brat/sestra bez oboljenja), pa bismo tad mogli dobiti informaciju o prosječnoj učestalosti ovih mutacija na našem području [138].

IL-4 je citokin uključen u imunski odgovor i glavnu ulogu ima u alergijskoj inflamaciji, uključujući i stanja kao što je atopijski dermatitis [139]. Pomaže u stimulaciji diferenciranja T-pomoćničkih ćelija, koje imaju ulogu u alergijskoj reakciji. Povezanost SCORAD indeksa i nivoa IL-4 je ispitivana u kontekstu atopijskog dermatitisa, jer se zna da sam IL-4 doprinosi pruritusu i inflamaciji. Tako viši nivoi IL-4 kod pacijenata s atopijskim dermatitisom su povezani sa težom kliničkom slikom, a samim tim i višim SCORAD indeksom. Takođe, u našem istraživanju je utvrđena i negativna korelacija između nivoa IL-4 i SCORAD indeksa, sa vrijednošću aritmetičke sredine IL-4 kod ispitanika s umjerenom kliničkom slikom od 87,06 pg/ml u odnosu na datu vrijednost kod ispitanika sa teškom kliničkom slikom koja je iznosila svega 13,78 pg/ml. Svakako treba uočiti da IL-4 nije detektovan kod ispitanika kontrolne grupe, dok je kod oboljelih zabilježena medijana vrijednosti od 114,3 pg/ml. Ovakav nalaz ukazuje na postojanje pozitivne korelacije između nivoa IL-4 i same bolesti, odnosno atopijskog dermatitisa, čineći IL-4 važnim dijagnostičkim biomarkerom. Na osnovu navedenog možemo zaključiti da sam IL-4 je biomarker postojanja bolesti, ali ne i njene težine, što je pokazano i u istraživanju Abdel-Mawla

i sar. [140]. Ovo istraživanje je sprovedeno na 20 oboljelih od AD uzrasta od 8 do 22 godine gdje je ustanovljeno da je težina bolesti bila u korelaciji sa nivoom IgE ($p < 0,01$), ali ne i sa nivoom IL-4 ($p > 0,5$).

U našem istraživanju smo analizirali IgE kao indikator alergijske senzitivizacije kod atopijskog dermatitisa, kako ukupnog, tako i specifičnih vrijednosti za nutritivne i inhalatorne alergene i dokazali da postoji povećanje ukupnog IgE kod oboljele djece u odnosu na njihove srodnike. Ispitali smo i korelaciju nivoa IgE i SCORAD indeksa, te na osnovu dobijenih rezultata može se reći da postoji pozitivna i visoka statistički značajna korelacija, što je potvrđeno i nalazom vrijednosti ukupnog IgE kod ispitanika sa teškom kliničkom slikom (aritmetička sredina=3721,5 kU/l) u odnosu na ispitanike sa umjerenom kliničkom slikom (aritmetička sredina=315,85 kU/l). Dobijeni nalazi su potvrdili rezultate sprovedenih istraživanja u kojima je pokazano da je teža klinička slika AD kod djece i odraslih praćena višim nivoom ukupnog IgE, a samim tim i višim SCORAD indeksom [141].

Rezultati koje smo dobili vezano za specifične IgE ukazuju da ne postoji razlika u preosjetljivosti na nutritivne alergene, dok je kod inhalatornih alergena jedino dokazana statistički značajna razlika na inhalaciju polena različitih trava, koja je bila češća kod djece sa AD. S obzirom da većina dostupnih radova ukazuje na povezanost alergija na hranu sa atopijskim dermatitisom, naši rezultati su bili pomalo iznenađujući. Objašnjenje bi moglo da se nađe u činjenici da je većina radova imala mešovane pacijente, a ne direktne srodnike, kao mi, tako da se genetska predispozicija na alergiju na nutritivne i inhalatorne alergene veoma razlikovala u odnosu na naše istraživanje. Takođe, bio je interesantan podatak da se razlika javila samo na polene 6 trava, dok kod ostalih inhalatornih alergena nije postojala razlika između oboljele djece i njihovih srodnika. Najnovija istraživanja ukazuju na inverzan odnos između koncentracije specifičnog IgE na polen trava u odnosu na koncentraciju IgE na grinje kućne prašine, kao što je uočeno i kod naših ispitanika [142]. Autori nisu naveli nikakvo objašnjenje za kojim bi se trebalo tragati u budućnosti, ali rezultati pokazuju da povećana koncentracija na jednu vrstu inhalatornog alergena ne vuče obavezno i preosjetljivost na druge, srodne alergene kod djece sa AD. Sve ovo ukazuje na multifaktorsku pozadinu i raznovrsnu povezanost atopijskog dermatitisa sa faktorima rizika koji su vezani za samog pacijenta, najbliže srodnike i okolinu.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu našeg istraživanja djelomično su potvrđene hipoteze H1, H3 i H4, dok H2 hipoteza nije potvrđena u cjelosti.

Hipoteza 1: oboljeli od atopijskog dermatitisa i njihovi zdravi srodnici su imali identičan sastav crijevnog mikrobioma po pitanju dominantnih bakterija, ali su postojale razlike na nivou nedominantnih vrsta iz rodova *Tyzzarella* i *Lachnospiraceum* GAM7.

Hipoteza 2: Nije dokazano da je prisustvo pojedinih faktora virulencije kod *S. aureus* izolata detektovanih kod oboljele djece u odnosu na zdrave srodnike.

Hipoteza 3: Dokazano je da su bakterijski izolati porijeklom od oboljele djece bili bolji produktori biofilma u odnosu na zdrave srodnike, ali nije uočena povezanost bolje produkcije biofilma sa težinom kliničke slike.

Hipoteza 4: Sastav crijevnog mikrobioma je bio isti kod obje grupe ispitanika, ali je specifičan ST7 genotip direktno povezan sa teškom kliničkom slikom atopijskog dermatitisa.

Na osnovu rezultata doneseni su sljedeći zaključci koji se odnose na ciljeve:

1. U našem istraživanju nije postojala razlika na nivou sastava crijevnog mikrobioma kad su ispitivane dominantne vrste, niti je određen *S. aureus* genotip bio više prisutan kod oboljele djece u odnosu na zdrave srodnike.

2. U crijevnom mikrobionu djece oboljele od AD i zdravih srodnika nema razlike između dominantnih vrsta bakterija.

3. U odnosu na detekciju gena faktore virulencije, nije uočena statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe.

4. Nismo uspjeli da detektujemo razlike u polimorfizmima gena koji kodira filagrin.

5. Uočena je statistički značajna razlika u vrijednostima IL-4, ukupnog IgE i specifičnog IgE za mješavinu 6 trava koji su bili značajno veći kod oboljele djece nego kod zdravih srodnika.

6. Utvrđeno je da je genotip ST7 bio dominantan kod djece sa teškom kliničkom slikom i većim SCORAD vrijednostima, kao i da je kod tih ispitanika bila i veća vrijednost IL-4 u serumu.

7. REFERENCE

1. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9;100(12):adv00164.
2. Gatmaitan JG, Lee JH. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 12;24(14):11380.
3. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025 Feb 15;405(10478):583-596.
4. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Jan;11(1):4-15.
5. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Apr;38(4):378-88.
6. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38: 3–8.
7. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 21;2019:2450605.
8. Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Williams HC, Mikami M, Saito-Abe M, Morita K, Natsume O, Sato M, Iwama M, Miyaji Y, Miyata M, Inagaki S, Tatsuki F, Masami N, Nakayama SF, Kido H, Saito H, Ohya Y. Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter, investigator-blinded, randomized, parallel group controlled trial (PACI Study)-protocol for a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2018 Nov 23;8:47.
9. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, Genco L, Noto M, Patrino C. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther*. 2022 Dec;35(12):e15901.
10. Khan A, Adalsteinsson J, Whitaker-Worth DL. Atopic dermatitis and nutrition. *Clin Dermatol*. 2022 Mar-Apr;40(2):135-144.
11. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025 Feb 15;405(10478):583-596.

12. Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar; 1841(3):353-61.
13. Elias PM, Choi EH. Interactions among stratum corneum defensive functions. *Exp Dermatol*. 2005;14:719-726.
14. Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Nov;22(6):853-866.
15. Kirschner N, Houdek P, Fromm M, Moll I, Brandner JM. Tight junctions form a barrier in human epidermis. *Eur J Cell Biol*. 2010;89:839-842.
16. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:773-786.
17. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Jun 15;29(2):020501.
18. Bhattacharya N, Sato WJ, Kelly A, Ganguli-Indra G, Indra AK. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med*. 2019;25(6):551-562.
19. Pepić I, Sinovčić T, Filipović-Grčić J. Hormonsko starenje kože. *Farmaceutski glasnik*, 2011, 67, 11-26.
20. Jurić-Lekić G. Koža. U: *Osnove histologije*. Bradamante Ž i Kostović-Knežević Lj, urednici, Zagreb, Školska knjiga, 1995, str. 359-368.
21. Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1447:21-35.
22. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130.
23. Kellogg C, Smogorzewski J. Update on Atopic Dermatitis. *Adv Pediatr*. 2023 Aug;70(1):157-170.
24. Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H., Worm M., Anagnostopoulos I., Kolde G., Wahn U., Renz H. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000;105:814–819.
25. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Ng W.I., Conlan S., Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci. Trans. Med*. 2017;9 doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
26. Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr. Opin. Immunol*. 2016;42:1–8.

27. Chu H, Shin JU, Park CO, Lee H, Lee J, Lee KH. Clinical diversity of atopic dermatitis: A review of 5,000 patients at a single institute. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9:158-168.
28. Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K, Krogfelt KA, Agner T. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1394-1400.
29. Di Domenico E.G., Cavallo I., Bordignon V., Prignano G., Sperduti I., Gurtner A., Trento E., Toma L., Pimpinelli F., Capitanio B., et al. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Sci. Rep.* 2018;8:9573.
30. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent): An Interleukin-4 Receptor Antagonist for Atopic Dermatitis. *P T.* 2018;43(9):532-535.
31. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Apr;15(2):167-93.
32. Fieten K.B., Totte J.E.E., Levin E., Reyman M., Meijer Y., Knulst A., Schuren F., Pasmans S. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018;175:77–84.
33. Fleury O.M., McAleer M.A., Feuillie C., Formosa-Dague C., Sansevere E., Bennett D.E., Towell A.M., McLean W.H.I., Kezic S., Robinson D.A., et al. Clumping Factor B Promotes Adherence of *Staphylococcus aureus* to Corneocytes in Atopic Dermatitis. *Infect. Immun.* 2017;85.
34. Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar; 1841(3):353-61.
35. Gonzalez T, Stevens ML, Baatyrbek Kyzy A, Alarcon R, He H, Kroner JW, Spagna D, Grashel B, Sidler E, Martin LJ, Biagini Myers JM, Khurana Hershey GK, Herr AB. Biofilm propensity of *Staphylococcus aureus* skin isolates is associated with increased atopic dermatitis severity and barrier dysfunction in the MPAACH pediatric cohort. *Allergy.* 2020 Jul 8.
36. Foster, T. J. (2019). Surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiology spectrum*, 7(4), 10-1128.):
37. Blicharz L, Michalak M, Szymanek-Majchrzak K, Młynarczyk G, Skowroński K, Rudnicka L, Samochocki Z. The Propensity to Form Biofilm in vitro by *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from the Anterior Nares of Patients with Atopic Dermatitis: Clinical Associations. *Dermatology.* 2020 Oct 28:1-7.

38. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Apr;15(2):167-93.
39. Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020 Aug 12;84(3):e00026-19.
40. Luther MK, Parente DM, Caffrey AR, Daffinee KE, Lopes VV, Martin ET, LaPlante KL. Clinical and Genetic Risk Factors for Biofilm-Forming *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr 26;62(5):e02252-17.
41. Bodoor K, Al-Qarqaz F, Heis LA, et al. IL-33/13 Axis and IL-4/31 Axis Play Distinct Roles in Inflammatory Process and Itch in Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:419-424.
42. Dou J, Zeng J, Wu K, Tan W, Gao L, Lu J. Microbiosis in pathogenesis and intervention of atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol.* 2019 Apr;69:263-269.
43. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):36-43.
44. Hassoun Y., James C., Bernstein D.I. The Effects of Air Pollution on the Development of Atopic Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019.
45. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38: 3–8.
46. Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar; 1841(3):353-61.
47. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut microbiota, probiotics, and their interactions in prevention and treatment of atopic dermatitis: a review. *Front Immunol.* 2021;12: 720393.
48. Fieten K.B., Totte J.E.E., Levin E., Reyman M., Meijer Y., Knulst A., Schuren F., Pasmans S. Fecal Microbiome and Food Allergy in Pediatric Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018;175:77–84.
49. Sila S, Jelić M, Trivić I, Tambić Andrašević A, Hojsak I, Kolaček S. Altered Gut Microbiota Is Present in Newly Diagnosed Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Apr;70(4):497-502.
50. Gołębiewski M, Łoś-Rycharska E, Sikora M, Grzybowski T, Gorzkiewicz M, Krogulska A. Mother's Milk Microbiome Shaping Fecal and Skin Microbiota in Infants with Food Allergy and Atopic Dermatitis: A Pilot Analysis. *Nutrients.* 2021 Oct 14;13(10):3600.

51. Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, Wang J, Polymeropoulos C, Birznies G, Polymeropoulos MH. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep.* 2020 Feb 17;10(1):2721.
52. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):63–74.
53. Stepanović S, Vuković D, Hola V, Di Bonaventura G, Djukić S, Cirković I, Ruzicka F. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS.* 2007 Aug;115(8):891-9.
54. Sugita K, Soyka MB, Wawrzyniak P, Rinaldi AO, Mitamura Y, Akdis M, Akdis CA. Outside-in hypothesis revisited: The role of microbial, epithelial, and immune interactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Nov;125(5):517-527.
55. Tankersley A., Frank M.B., Bebak M., Brennan R. Early effects of *Staphylococcus aureus* biofilm secreted products on inflammatory responses of human epithelial keratinocytes. *J. Inflamm.* 2014;11:17.
56. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019 Jan;11(1):4-15.
57. Thomas CL, Fernandez-Penas P. The microbiome and atopic eczema: more than skin deep. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):18–24.
58. Totte J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J., Pasmans S.G. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2016;175:687–695.
59. Voor T, Julge K, Bottcher MF, Jenmalm MC, Duchon K, Bjorksten B. Atopic sensitization and atopic dermatitis in Estonian and Swedish infants. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(2):153–9.
60. Dou J, Zeng J, Wu K, Tan W, Gao L, Lu J. Microbiosis in pathogenesis and intervention of atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol.* 2019 Apr;69:263-269.
61. Mahdavinia M, Rasmussen HE, Botha M, Binh Tran TD, Van den Berg JP, Sodergren E, Davis E, Engen K, Gray C, Lunjani N, Hlela C, Preite NZ, Basera W, Hobane L, Watkins A, Engen P, Mankahla A, Gaunt B, Thomas F, Tobin MC, Landay A, Weinstock GM, Keshavarzian A, Levin ME. Effects of diet on the childhood gut microbiome and its implications for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Apr;143(4):1636-1637.e5.
62. Climent E, Martinez-Blanch JF, Llobregat L, Ruzafa-Costas B, Carrión-Gutiérrez MÁ, Ramírez-Boscá A, Prieto-Merino D, Genovés S, Codoñer FM, Ramón D, Chenoll E, Navarro-

- López V. Changes in Gut Microbiota Correlates with Response to Treatment with Probiotics in Patients with Atopic Dermatitis. A Post Hoc Analysis of a Clinical Trial. *Microorganisms*. 2021 Apr 15;9(4):854.
63. Kim JH, Kim K, Kim W. Gut microbiota restoration through fecal microbiota transplantation: a new atopic dermatitis therapy. *Exp Mol Med*. 2021 May;53(5):907-916.
 64. Ahn C, Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1447:37-44.
 65. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., Bouffard G.G., Blakesley R.W., Wolfsberg T.G., Turner M.L., Segre J.A. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008;18:1043–1050.
 66. Flohr C., Pascoe D., Williams H.C. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true? *Br. J. Dermatol*. 2005;152:202–216.
 67. Di Domenico E.G., Cavallo I., Bordignon V., Prignano G., Sperduti I., Gurtner A., Trento E., Toma L., Pimpinelli F., Capitanio B., et al. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Sci. Rep*. 2018;8:9573.
 68. Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, Bieber P, Bonifazi E, Broberg A, et al. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31.
 69. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, i sur. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:361-70.
 70. Baum S, Porat S, Lyakhovitsky A, Astman N, Barzilai A. Adult atopic dermatitis in hospitalized patients: Comparison between those with childhood- onset and late-onsetdisease. *Dermatology*. 2019;235:365-371.
 71. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J InvestDermatol*.2012;132:751-762.
 72. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, i sur. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a majorpredisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441– 446.
 73. Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of atopic dermatitis: from DNAsequence to clinical relevance. *Dermatology*. 2019;235:355-364.
 74. Dežman K, Korošec P, Rupnik H, Rijavec M. SPINK5 is associated with early- onset andCHI3L1 with late-onset atopic dermatitis. *Int J Immunogenet*. 2017;44:212-218.

75. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. 2015;172:455-461.
76. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, *i* *sur*. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S58-S64.
77. Bhattacharya N, Sato WJ, Kelly A, Ganguli-Indra G, Indra AK. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med*. 2019;25(6):551-562.
78. Popadić S, Gajić-Veljić M, Prčić S, Mijušković Ž, Jovanović D, Kandolf-Sekulović L, et al. Nacionalni vodič za terapiju atopijskog dermatitisa. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*. 2016;8(3):129-153.
79. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Mihić L, Ožanić-Bulić S, Puizina-Ivić N, Peternel S *i* *sur*. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječnički vjesnik* 2022,144(9-10):279-294.
80. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations Chu, Derek K. et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 132, Issue 3, 274 – 312.
81. Hanifin JM, Raika G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1980; 92:44–47.
82. Stepanovic S, Vukovic D, Dakic I, Savic B, Svabic-Vlahovic M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *J Microbiol Methods*. 2000; 40(2):175-179.
83. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CN, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean WH, Novak N. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):214-9.
84. Salava A, Rieppo R, Lauerma A, Salo V. Age-dependent Distribution of Atopic Dermatitis in Primary Care: A Nationwide Population-based Study from Finland. *Acta Derm Venereol*. 2022 Jun 15;102:adv00738.
85. Anania C, Brindisi G, Martinelli I, Bonucci E, D'Orsi M, Ialongo S, Nyffenegger A, Raso T, Spatuzzo M, De Castro G, Zicari AM, Carraro C, Piccioni MG, Olivero F. Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children. *Int J Mol Sci*. 2022 May 12;23(10):5409.

86. Niseteo T, Hojsak I, Ožanić Bulić S, Pustišek N. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Clinical Outcome of Atopic Dermatitis in Children. *Nutrients*. 2024 Aug 24;16(17):2829.
87. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023 May;20(5):448-474.
88. Santamaria-Babí LF. Atopic Dermatitis Pathogenesis: Lessons From Immunology. *Dermatol Pract Concept*. 2022 Jan 1;12(1):e2022152.
89. Wong CK, Yen CF, Chen YL. Predictive effects of the interactions among cesarean section, birth weight, and preterm birth on the risk of atopic dermatitis in children. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024 Jul;40(7):681-682.
90. Park YH, Kim KW, Choi BS, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010 Jan;2(1):28-33.
91. Skajaa N, Nissen TN, Birk NM, Jeppesen DL, Thøstesen LM, Benn CS. Cesarean delivery and risk of atopic dermatitis. *Allergy*. 2020 May;75(5):1229-1231. doi: 10.1111/all.14093.
92. Petersen EBM, Skov L, Thyssen JP, Jensen P. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2019 Jan 1;99(1):5-11.
93. Li S, Fan S, Ma Y, Xia C, Yan Q. Influence of gender, age, and body mass index on the gut microbiota of individuals from South China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Oct 31;14:1419884.
94. Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jul 30;27(3):314-325.
95. Reddel S, Del Chierico F, Quagliariello A, Giancristoforo S, Vernocchi P, Russo A, Fiocchi A, Rossi P, Putignani L, El Hachem M. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Sci Rep*. 2019 Mar 21;9(1):4996.
96. Nekrasova AI, Kalashnikova IG, Bobrova MM, Korobeinikova AV, Bakoev SY, Ashniev GA, Petryaikina ES, Nekrasov AS, Zagainova AV, Lukashina MV, Tolkacheva LR, Zhdanova AS, Mukhin VE, Yudin VS, Keskinov AA, Makarov VV, Kraevoy SA, Yudin SM. Characteristics of the Gut Microbiota in Regard to Atopic Dermatitis and Food Allergies of Children. *Biomedicines*. 2024 Mar 1;12(3):553.

97. Ryguła I, Pikiewicz W, Grabarek BO, Wójcik M, Kaminiów K. The Role of the Gut Microbiome and Microbial Dysbiosis in Common Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 6;25(4):1984.
98. Ćesić D, Lugović Mihić L, Ozretić P, Lojkić I, Buljan M, Šitum M, Zovak M, Vidović D, Mijić A, Galić N, Tambić Andrašević A. Association of Gut *Lachnospiraceae* and Chronic Spontaneous Urticaria. *Life (Basel).* 2023 May 30;13(6):1280.
99. Lu, S., Williams, B. A., Flanagan, B. M., Yao, H., Mikkelsen, D., & Gidley, M. J. (2021). Fermentation outcomes of wheat cell wall related polysaccharides are driven by substrate effects as well as initial faecal inoculum. *Food Hydrocolloids*, 120, 106978.
100. Galić S, García-Gavilán J, Camacho-Barcía L, Atzeni A, Muralidharan J, Papandreou C, Arcelin P, Palau-Galindo A, Garcia D, Basora J, Arias-Vasquez A, Bulló M. Effects of the Mediterranean Diet or Nut Consumption on Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolites and their Relationship with Cardiometabolic Risk Factors. *Mol Nutr Food Res.* 2021 Oct;65(19):e2000982.
101. Vacca M, Celano G, Calabrese FM, Portincasa P, Gobetti M, De Angelis M. The Controversial Role of Human Gut *Lachnospiraceae*. *Microorganisms.* 2020 Apr 15;8(4):573.
102. Chen J, Zhao KN, Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients.* 2019 May 7;11(5):1026.
103. Ndhlovu GON, Javkar KG, Matuvhunya T, Ngondoh F, Jamrozy D, Bentley S, Shittu AO, Dube FS. Investigating genomic diversity of *Staphylococcus aureus* associated with pediatric atopic dermatitis in South Africa. *Front Microbiol.* 2024 Aug 19;15:1422902.
104. Sangaphunchai P, Kritsanaviparkporn C, Treesirichod A. Association Between *Staphylococcus Aureus* Colonization and Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Dermatol.* 2023 Nov-Dec;68(6):619-627.
105. Otsuka K, Isobe J, Asai Y, Nakano T, Hattori K, Ariyoshi T, Yamashita T, Motegi K, Saito A, Kohmoto M, Hosonuma M, Kuramasu A, Baba Y, Murayama M, Narikawa Y, Toyoda H, Funayama E, Tajima K, Shida M, Hirasawa Y, Tsurui T, Ariizumi H, Ishiguro T, Suzuki R, Ohkuma R, Kubota Y, Sambe T, Tsuji M, Wada S, Kiuchi Y, Kobayashi S, Horiike A, Goto S, Murakami M, Kim YG, Tsunoda T, Yoshimura K. Butyricimonas is a key gut microbiome component for predicting postoperative recurrence of esophageal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2024 Jan 27;73(2):23.
106. McBurney MI, Cho CE. Understanding the role of the human gut microbiome in overweight and obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2024 Oct;1540(1):61-88. doi: 10.1111/nyas.15215. 107

107. Ricciardo BM, Kessar HL, Kumarasinghe P, Carapetis JR, Bowen AC. The burden of atopic dermatitis and bacterial skin infections among urban-living Indigenous children and young people in high-income countries: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2023 Jan;40(1):35-43.
108. Yang C, Chen X, Li M, Yuan W, Li S, Han D, Feng J, Luo H, Zheng M, Liang J, Chen C, Qu P, Li S. Genomic epidemiology and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from atopic dermatitis patients in South China. *Sci Rep*. 2025 Feb 8;15(1):4773.
109. Blicharz L, Szymanek-Majchrzak K, Młynarczyk G, Czuwara J, Waśkiel-Burnat A, Goldust M, Samochocki Z, Rudnicka L. Multilocus-sequence typing reveals clonality of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2023 Nov 16;48(12):1341-1346.
110. Conte AL, Brunetti F, Marazzato M, Longhi C, Maurizi L, Raponi G, Palamara AT, Grassi S, Conte MP. Atopic dermatitis-derived *Staphylococcus aureus* strains: what makes them special in the interplay with the host. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jun 14;13:1194254.
111. Park, S. H., Kim, K. J., Kim, B. K., & Hwang, S. M. (2015). Molecular characterization of community-associated methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from children with skin infections in Busan, Korea. *Journal of Bacteriology and Virology*, 45(2), 104-111.
112. Kim DW, Park JY, Park KD, Kim TH, Lee WJ, Lee SJ, Kim J. Are there predominant strains and toxins of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of *S. aureus* isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009 Feb;36(2):75-81.
113. Yang C, Chen X, Li M, Yuan W, Li S, Han D, Feng J, Luo H, Zheng M, Liang J, Chen C, Qu P, Li S. Genomic epidemiology and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from atopic dermatitis patients in South China. *Sci Rep*. 2025 Feb 8;15(1):4773.
114. Yeung M, Balma-Mena A, Shear N, Simor A, Pope E, Walsh S, McGavin MJ. Identification of major clonal complexes and toxin producing strains among *Staphylococcus aureus* associated with atopic dermatitis. *Microbes Infect*. 2011 Feb;13(2):189-97.
115. Wang S, Nurxat N, Wei M, Wu Y, Wang Q, Li M, Liu Q. Cheilitis in an atopic dermatitis patient associated with co-infection of *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol*. 2023 May 15;23(1):130.
116. Dmitrenko O, Alkhovsky S, Balbutskaya A, Tikhomirov T, Fedorova N, Gintsburg A. Draft Genome Sequences of Five Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Isolates from Skin

Lesions in Patients with Atopic Dermatitis in the Russian Federation. *Microbiol Resour Announc.* 2018 Oct 4;7(13):e00879-18.

117. Yang Z, Qiu B, Cheng D, Zhao N, Liu Y, Li M, Liu Q. Virulent *Staphylococcus aureus* colonizes pediatric nares by resisting killing of human antimicrobial peptides. *Int J Med Microbiol.* 2022 Feb;312(2):151550.
118. Inagawa T, Hisatsune J, Kutsuno S, Iwao Y, Koba Y, Kashiyama S, Ota K, Shime N, Sugai M. Genomic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from patients admitted to intensive care units of a tertiary care hospital: epidemiological risk of nasal carriage of virulent clone during admission. *Microbiol Spectr.* 2024 Jun 4;12(6):e0295023.
119. Schwierzeck V, Effner R, Abel F, Reiger M, Notheis G, Held J, Simon V, Dintner S, Hoffmann R, Hagl B, Huebner J, Mellmann A, Renner ED. Molecular Assessment of *Staphylococcus Aureus* Strains in STAT3 Hyper-IgE Syndrome Patients. *J Clin Immunol.* 2022 Aug;42(6):1301-1309.
120. Kinnevey PM, Kearney A, Shore AC, Earls MR, Brennan GI, Poovelikunnel TT, Humphreys H, Coleman DC. Meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus* transmission among healthcare workers, patients and the environment in a large acute hospital under non-outbreak conditions investigated using whole-genome sequencing. *J Hosp Infect.* 2022 Sep;127:15-25.
121. Obata S, Hisatsune J, Kawasaki H, Fukushima-Nomura A, Ebihara T, Arai C, Masuda K, Kutsuno S, Iwao Y, Sugai M, Amagai M, Tanese K. Comprehensive Genomic Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolated from Atopic Dermatitis Patients in Japan: Correlations with Disease Severity, Eruption Type, and Anatomical Site. *Microbiol Spectr.* 2023 Aug 17;11(4):e0523922.
122. Hulme J. *Staphylococcus* Infection: Relapsing Atopic Dermatitis and Microbial Restoration. *Antibiotics (Basel).* 2023 Jan 20;12(2):222.
123. Rodrigues RA, Pizauro LJL, Varani AM, de Almeida CC, Silva SR, Cardozo MV, MacInnes JJ, Kropinski AM, Melo PC, Ávila FA. Comparative genomics study of *Staphylococcus aureus* isolated from cattle and humans reveals virulence patterns exclusively associated with bovine clinical mastitis strains. *Front Microbiol.* 2022 Nov 7;13:1033675.
124. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, Hata TR, Gallo RL. *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol.* 2016 Nov;136(11):2192-2200.
125. Li P, Schulte J, Wurpts G, Hornef MW, Wolz C, Yazdi AS, Burian M. Transcriptional Profiling of *Staphylococcus aureus* during the Transition from Asymptomatic Nasal

Colonization to Skin Colonization/Infection in Patients with Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 23;25(17):9165.

126. Kline SN, Saito Y, Archer NK. *Staphylococcus aureus* Proteases: Orchestrators of Skin Inflammation. *DNA Cell Biol*. 2024 Oct;43(10):483-491. doi: 10.1089/dna.2024.0134.
127. Mölkänen T, Tyynelä J, Helin J, Kalkkinen N, Kuusela P. Enhanced activation of bound plasminogen on *Staphylococcus aureus* by staphylokinase. *FEBS Lett*. 2002 Apr 24;517(1-3):72-8.
128. Kwiecinski JM, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Curr Opin Microbiol*. 2020 Feb;53:51-60.
129. Cieza MYR, Bonsaglia ECR, Rall VLM, Santos MVD, Silva NCC. Staphylococcal Enterotoxins: Description and Importance in Food. *Pathogens*. 2024 Aug 9;13(8):676.
130. Ratusznik N, Edslev SM, Stegger M, Söderquist B. Superantigen Encoding Genes in *Staphylococcus aureus* Isolated from Lesional Skin, Non-Lesional Skin, and Nares of Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2024 Jun 11;104:adv34882.
131. Blicharz L, Żochowski M, Szymanek-Majchrzak K, Czuwara J, Goldust M, Skowroński K, Młynarczyk G, Olszewska M, Samochocki Z, Rudnicka L. Enterotoxin Gene Cluster and *selX* Are Associated with Atopic Dermatitis Severity-A Cross-Sectional Molecular Study of *Staphylococcus aureus* Superantigens. *Cells*. 2022 Dec 3;11(23):3921.
132. Cavalcante FS, Saintive S, Carvalho Ferreira D, Rocha Silva AB, Guimarães LC, Braga BS, Dios Abad E, Ribeiro M, Netto Dos Santos KR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from infected skin lesions present several virulence genes and are associated with the CC30 in Brazilian children with atopic dermatitis. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):260-269.
133. Schlievert PM, Roller RJ, Kilgore SH, Villarreal M, Klingelhutz AJ, Leung DYM. Staphylococcal TSST-1 Association with Eczema Herpeticum in Humans. *mSphere*. 2021 Aug 25;6(4):e0060821.
134. Gu F, He W, Zhu D, Zeng Q, Li X, Xiao S, Ni Y, Han L. Genome-wide comparative analysis of CC1 *Staphylococcus aureus* between colonization and infection. *Eur J Med Res*. 2024 Sep 30;29(1):474.
135. Park S, Jung D, O'Brien B, Ruffini J, Dussault F, Dube-Duquette A, Demontier É, Lucier JF, Malouin F, Dufour S, Ronholm J. Comparative genomic analysis of *Staphylococcus aureus* isolates associated with either bovine intramammary infections or human infections demonstrates the importance of restriction-modification systems in host adaptation. *Microb Genom*. 2022 Feb;8(2):000779.

136. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, Ascenzioni F, Pimpinelli F, Morrone A, Ensoli F. *Staphylococcus aureus* and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Microorganisms*. 2019 Aug 29;7(9):301.
137. Chong AC, Visitsunthorn K, Ong PY. Genetic/Environmental Contributions and Immune Dysregulation in Children with Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy*. 2022 Nov 23;15:1681-1700.
138. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Mar;106(2):86-95.
139. Mitroi GG, Pleșea EL, Mitroi GF, Mitroi MR, Neagoe CD, Ianoși SL. Exploring the Potential of IL-4 and IL-13 Plasma Levels as Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Life (Basel)*. 2024 Mar 7;14(3):352.
140. Abdel-Mawla MY, Mostafa Y, Abuel-Majd Y, Attwa R. Detection of R576 interleukin-4 receptor α allele gene, serum interleukin-4, and eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis patients. *Indian J Dermatol*. 2009;54(1):31-5.
141. Attwa, E., & El Sheikh, A. R. (2006). Arg551 interleukin-4 receptor α allele and atopic dermatitis. *Egyptian Dermatology Online Journal*, 2(1), 1.
142. Brindisi G, Cipriani F, Potapova E, Tripodi S, Panetta V, Bernardini R, Caffarelli C, Casani A, Cervone R, Chini L, Comberiati P, Castro G, Del Giudice MM, Iacono ID, Businco ADR, Dramburg S, Gallucci M, Giannetti A, Moschese V, Sfika I, Varin E, Ricci G, Reese G, Zicari AM, Matricardi PM. Inverse association between the molecular spreading of IgE to grass pollen and the IgE response to *Dermatophagoides pteronyssinus* among children with seasonal allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2024 Sep 19;17(10):100975.

8. BIOGRAFIJA

Sanja Umičević Šipka rođena je 04.03.1984. godine u Banjoj Luci. Osnovnu školu završila je 1999. godine, a srednju medicinsku školu 2003. godine u Banjoj Luci. Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci završila je 2012. godine.

Zaposlena je na Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra RS od 2013. godine. Specijalistički ispit iz dermatovenerologije uspješno je položila 2018. godine. Od 2019. godine stručni saradnik, a od 2022. godine u zvanju asistenta na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjoj luci.

Autor je i koautor nekoliko naučnih i stručnih radova objavljenih u međunarodnim časopisima. Učesnik je i predavač velikog broja međunarodnih i domaćih naučnih i stručnih skupova, kurseva i sekcija. Istraživač je u nekoliko kliničkih studija. Jedna je od osnivača i potpredsjednik Udruženja doktora za kožne i polne bolesti "Cutis". Udata, majka sina Filipa.

9. PRILOG A.

INFORMISANI PRISTANAK ZA RODITELJE/ZAKONSKE STARATELJE

NAZIV ISTRAŽIVANJA: Povezanost diverziteta mikrobioma digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim dermatitisom djece

MJESTO ISTRAŽIVANJA: Univerzitetako-klinički centar Republike Srpske, Banja Luka,

Klinika za kožne i polne bolesti

IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA:

dr Sanja Umičević Šipka, dermatovenerolog

1. Uvodni dio

Poštovani,

prije nego što Vaše dijete može donijeti informisanu odluku o učešću u ovom projektu, i Vi i Vaše dijete se morate upoznati s vrstom istraživanja, njegovim ciljevima, mogućim rizicima, koristima i nelagodama, te morate biti svjesnih svih procedura i aktivnosti koje su uključene u ovo istraživanje. Aj proces je poynat kao informisani pristanak.

Pozivamo Vašu djecu (dijete oboljelo od atopijskog dermatitisa i njegovog zdravog brata/sestru) da u svojstvu ispitanika učestvuju u istraživanju u kojem će se analizirati određeni faktori (bakterije u sastavu kože i crijeva, biohemijske analize iz krvi i promjene na nivou gena) koji se javljaju kod ispitanika sa oboljenjem pod nazivom atopijski dermatitis, a može se javiti na koži djece i odraslih osoba. U ovom istraživanju cilj nam je da ispitamo uticaj bakterija u sastavu kože i crijeva naših pacijenata sa dijagnozom atopijskog dermatitisa i da ih uporedimo sa bakterijama koje se nalaze na istim dijelovima tijela kod njihovih direktnih srodnika iz iste porodice (brat/sestra) koji su zdravi (djeca koja nemaju dijagnozu atopijskog dermatitisa, niti druge slične alergijske bolesti poput polenske alergije, astme, alergije na hranu i dr). Takođe, kod obje grupe ispitanika (dijete sa atopijskim dermatitisom i zdravo dijete) će biti istraženo i postojanje ličnih predispozicija koji se odnose

na poremećaj stvaranja proteina pod nazivom filagrin, koji ulazi u sastav kože i koji je direktno povezan sa promjenama u koži kod oboljelih od atopijskog dermatitisa. Poremećaj u stvaranju ovog proteina se može utvrditi jedino ispitivanjem gena koji je odgovoran za stvaranje ovog proteina, tako da će se u našem istraživanju sprovesti i genetsko ispitivanje kod Vašeg djeteta sa promjenama na koži i njegovog brata/sestre, da bi se utvrdilo da li postoji poremećaj (genetska mutacija) kod oba djeteta ili samo kod djeteta sa dijagnozom atopijskog dermatitisa. Napominjemo da će se uzorci Vaše djece ispitivati isključivo na gen filagrin, te da neće biti ispitivanja drugih gena. Želimo da učestvujete u ovom istraživanju, zato što Vaša djeca ispunjavaju uslove propisane istraživanjem, odnosno imate jedno dijete sa dijagnozom atopijskog dermatitisa i drugo dijete, koje je zdravo i koje nema navedenu bolest. U ovom ispitivanju će se koristiti i rezultati analiza koji su Vašem djetetu sa promjenama na koži prethodno urađeni u sklopu pretraga koje se rade u redovnoj proceduri postavljanja dijagnoze atopijskog dermatitisa. Te pretrage podrazumijevaju pregled i razgovor sa doktorom tokom kojeg ste naveli simptome i probleme koje ima Vaše dijete sa promjenama na koži, kao i rezultate iz krvi, koja je prethodno uzeta da bi se uradila kompletna analiza krvi i odredili biohemijski parametri (ukupni imunoglobulin klase E i interleukin 4, specifični IgE na određene nutritivne i inhalatorne alergene)) neophodni za postavljanje dijagnoze atopijskog dermatitisa. Ispitvanje je otvoreno, bez ikakvih tretmana ili intervencija i oba djeteta će biti podvrgnuta istoj vrsti genetskih i mikrobioloških pretraga.

Ovo istraživanje se provodi u okviru doktorske disertacije dr Sanje Umičević Šipka na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, a finansirano je od strane samog istraživača dr Sanje Umičević Šipka.

2. Podjela ispitanika u grupe i vrijeme trajanja istraživanja

U ovo istraživanje će se uključiti 30 djece uzrasta 2-18 godina sa dijagnozom atopijskog dermatitisa, koji imaju zdravu braću/sestre. Djeca sa promjenama na koži će biti u sastavu eksperimentalne grupe, a zdrava u sastavu kontrolne grupe. Predviđeno je da se odabir pacijenata i uzorkovanje briseva i stolice, genetske i osnovne mikrobiološke analize vrše tokom prve polovine 2022. godine, dok će se napredne molekularno-genetske analize bakterija izolovanih iz kože i stolice Vašeg djeteta uraditi tokom druge polovine 2022. godine.

3. Vrste uzoraka i vrste analiza koje će se raditi

Za navedena ispitivanja neophodno je Vašem djetetu sa promjenama na koži i Vašem zdravom djetetu uzeti dolje navedene uzorke, a Vi ćete u ime svog djeteta sa promjenama na koži ispuniti navedeni upitnik u kojem se ispituju faktori rizika za nastanka bolesti tokom trudnoće i nakon poroda. Primjer upitnika nalazi se u prilogu Informisanog pristanka.

Uzorci:

1. bris sluznice obraza (u cilju ispitivanja gena koji kodira protein filagrin; napominjemo da će se uzorci Vaše djece ispitivati ISKLJUČIVO na gen filagrin, te da NEĆE biti ispitivanja drugih gena);
2. bris promjena na koži kod Vašeg djeteta sa bolesti kože i bris sa istih dijelova tijela kod Vašeg zdravog djeteta (u cilju ispitivanja sastava bakterija u koži);
3. bris nosa i bris pazuha kod Vašeg djeteta sa bolesti kože i Vašeg zdravog djeteta (u cilju traganja za bakterijom *Staphylococcus aureus* koji može pogoršati atopijski dermatitis);
4. uzorak stolice Vašeg djeteta sa bolesti kože i Vašeg zdravog djeteta (u cilju ispitivanja sastava bakterija u crijevima).

Navedeni uzorci se koriste i na isti način uzorkuju i prilikom uobičajenih mikrobioloških i genetskih testiranja i ne podrazumijevaju invazivne procedure poput vađenja krvi ili intervencija sa kojima bi moglo doći do narušavanja zdravlja ili psihičkih posljedica, s obzirom da se radi o osjetljivoj populaciji djece od 2 do 18 godina. Uzorkovanje materijala će se vršiti u Klinici za kožne i polne bolesti UKC RS prilikom zajedničkog dolaska roditelja, b djeteta sa bolesti kože i zdravog brata/sestre. Brisevi kože i sluznice obraza bi se uzorkovali tokom zajedničkog dolaska, a uzorak stolice bi se naknadno dostavio u periodu od 7 dana voditelju istraživanja

Genetske analize podrazumijevaju ispitivanje prisustva određenih izmjena u sastavu gena koji kodira filagrin (genetske mutacije) koji se rade tehnikom cikličnog umnožavanja polimeraze (PCR), a ispitivaće se uzorak brisa sluznice obraza. Osnovne mikrobiološke analize podrazumijevaju kultivaciju bakterija na hranjive podloge iz briseva kože. Nakon kultivacije, tragaće se za bakterijom *Staphylococcus aureus*, koja će dalje biti podvrgnuta testiranju produkcije biofilma u mikrotitarskim pločama. U cilju najsavremenijih ispitivanja specifičnih osobina ove bakterije, uradiće se izdvajanje genetskog materijala iz navedene bakterije, a dalje napredno molekularno-biološko analiziranje osobina ove bakterije će se sprovesti u laboratoriji za genetiku Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria

y Biomédica de la Comunitat Valenciana—FISABIO u Španiji, koje raspolažu neophodnom opremom i tehnologijom. Takođe, početno ispitivanje sastava bakterija u crijevima iz uzorka stolice će se obaviti u laboratoriji za mikrobiologiju (izdvajanje genetskog materijala), dok će se dalje napredno molekularno-biološko analiziranje sastava crijevnog mikrobioma sprovesti u laboratoriji za genetiku Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana—FISABIO u Španiji, koje raspolažu neophodnom opremom i tehnologijom.

Prema zakonu o zaštiti podataka Evropske unije, Vaš istraživač donosi važne odluke u korištenju i otkrivanju Vaših ličnih podataka i biće odgovoran za poštovanje ovog zakona. Preko istraživača imate pravo pristupiti podacima prikupljenim o Vama i tražiti njihove ispravke ako su netačne, tokom provođenja istraživanja. Imate pravo na pritužbu na način kako se postupa sa Vašim podacima, a može te je uputiti nadležnom odgovornom tijelu za provođenje Zakona o zaštiti ličnih podataka, što je u Bosni i Hercegovini Agencija za zaštitu ličnih podataka. Moguće da se vaši podaci nalaze u zemljama koje ne pružaju isti standard zaštite podataka kao u Bosni i Hercegovini. Takođe, moguće je da su druge institucije potpisale ugovore za pružanje zakonske zaštite podacima koji su im preneseni. U svakom slučaju, od svih strana uključenih u istraživanje, zahtijeva se da čuvaju Vašu privatnost. Ako se povučete iz istraživanja, podaci prikupljeni prije Vašeg povlačenja se i dalje mogu obrađivati zajedno sa drugim podacima prikupljenim u okviru istraživanja. Imate pravo tražiti da se unište svi prethodno prikupljeni uzorci. U istraživanju se mogu koristiti samo lični podaci ispitanika opisani u ovom informisanom pristanku, što potvrđujete svojim potpisom/potpisom zakonskog zastupnika. Ako imate bilo kakvih pitanja ili pritužbi u vezi sa načinom postupanja sa Vašim podacima, najprije se obratite istraživaču, a on će Vaš zahtjev proslijediti osoblju/instituciji odgovornoj za zaštitu podataka.

4. Napomene vezane za čuvanje povjerljivosti ličnih i medicinskih podataka

Napominjemo da je svim pacijentima, uključenim u istraživanje, zagarantovana zaštita ličnih i medicinskih podataka prema principu pseudoanonimizacije, a u skladu sa Zakonom o zaštiti ličnih podataka Bosne i Hercegovine (“Službeni glasnik BiH” broj 89/11, 76/11, 49/06), kao i Opštoj uredbi o zaštiti podataka Evropske unije (GDPR, The European Union General Data Protection Regulation EU2016/679). Princip pseudoanonimizacije podrazumijeva osiguravanje privatnosti pacijenata, a postupak se izvodi na način da se

svakom uzorku dodjeljuje odgovarajuća šifra (kombinacija numeričkih i slovnih oznaka) koja ne dovodi uzorak u direktnu vezu sa pacijentom, ali po potrebi može da omogući pristup njegovim medicinskim podacima. Osim toga, princip pseudoanonimizacije omogućava isitanicima da traže rezultate istraživanja na njihovim uzorcima, kao i da traže uništavanje uzoraka za predviđena istraživanja. Vaši lični podaci čuvaće se u povjerljivosti uz potpunu zaštitu privatnosti što podrazumijeva da imena Vaše djece prilikom prikazivanja rezultata istraživanja nigdje neće biti navedena (ni u disertaciji, niti u naučnim radovima). Biološki materijal (brisevi, stolice) će biti korišten SAMO u predloženom istraživanju. Rezultati istraživanja će biti prikazani u okviru doktorske disertacije, a kasnije korišteni u svrhu objave naučnih radova.

5. Odgovorne osobe za kontakt i čuvanje uzoraka i podataka pacijenata

Za uzimanje, propisano čuvanje, šifriranje, vođenje evidencije i predaju uzoraka zadužen je kandidat dr Sanja Umičević Šipka, koja će pacijentima dostaviti sterilne posude za uzorkovanje stolice, a uzorkovanje brisa kože i sluznice obraza će sama uzeti prilikom uključivanja ispitanika u studiju. Uz sterilne briseve i posude za stolicu biće dostavljen i pismeni obrazac za evidenciju datog uzorka na kojem će se prilikom primopredaje uzoraka popuniti sledeći podaci: vrijeme i datum uzimanja uzorka, identifikacioni broj pacijenta u KIS-u (klinički informativni sistem), šifra uzorka, potpis odgovornog lica (dr Sanja Umičević Šipka) i Centra za biomedicinska istraživanja (prof. dr Aleksandra Šmitran). Korištenje gore navedenih materijala u istraživačke svrhe ne podrazumijeva izlaganje pacijenata nikakvim dodatnim invazivnim procedurama, niti na bilo koji način utiče na dalji tok i ishod liječenja pacijenta.

Ukoliko odlučite da Vaša djeca učestvuju u ovom istraživanju, od Vas će se tražiti da potpišete Informisani pristanak, popunite upitnik i dopustite uzorkovanje briseva i stolice Vaše djece. Takođe, ukoliko se predomislite, možete se u bilo kom trenutku povući iz ovog istraživanja bez ikakvih posljedica po Vas ili Vašu djecu. Ukoliko odlučite učestvovati, od Vas će se tražiti da potpišete Informisani pristanak uz naznaku datuma, pri čemu ćete dobiti jedan primjerak pristanka, dok drugi ostaje kod voditelja istraživanja. Voditelj istraživanja dr Sanja Umičević Šipka neće dobiti nikakvu finansijsku nadoknadu za sprovođenje ovog istraživanja.

6. Korist za istraživače i naučnu zajednicu

Dobijeni rezultati ovog istraživanja će pomoći u rasvjetljavanju komplikovanih mehanizama koji dovode do nastanka atopijskog dermatitisa. Već je poznato da sastav crijevnih bakterija značajno utiče na nastanak mnogobrojnih bolesti, poput ulceroznog kolitisa i astme, a ovim istraživanjem bi se po prvi put poredio sastav crijevnih bakterija djece oboljele od atopijskog dermatitisa i njihovih srodnika. Takođe, uočeno je i da prisustvo bakterije *Staphylococcus aureus* značajno doprinosi pogoršavanju simptoma atopijskog dermatitisa, pa je naš cilj da utvrdimo da li se ta bakterija nalaze i kod oboljele i kod zdrave djece unutar iste porodice, te da li postoje specifične osobine navedene bakterije koje olakšavaju njeno naseljavanje na upaljenim dijelovima kože i podsticanje upalnog procesa. Ukoliko biste pristali da Vaša djecabučestvuju u ovom istraživanju, ne biste ni na koji način doveli u opasnost zdravlje svoje djece, niti bi to uticalo na dalji tok bolesti i liječenja djeteta sa oboljenjem kože.

Koristi ovog ispitivanja će biti višestruke. Sve rezultate u smislu prisustva navedene bakterije u sastavu kože, kao i eventualno prisustvo genetske mutacije za protein filagrin će Vam biti saopšteni i biće Vam detaljno objašnjeno kako ti rezultati utiču na dalji tok bolesti Vašeg djeteta, te da li narušavaju zdravlje Vašeg zdravog djeteta. Takođe, rezultati dobijeni ovim ispitivanjem će doprinijeti rasvjetljavanju složenog patogenetskog mehanizma nastanka atopijskog dermatitisa i pomoći nam u prevenciji nastanka pogoršanja kliničke slike. Sve informacije koje dobijemo tokom ovog ispitivanja, a koje mogu uticati na zdravlje Vašeg djeteta sa promjenama na koži ili zdravog djeteta će Vam biti predložene nakon dobijanja rezultata.

7. Potencijalni rizici i opasnosti po ispitanika

S obzirom da se navedeni uzorci briseva i stolice uzimaju na isti način kao i za uobičajene genetske i mikrobiološke analize, ne postoje rizici ili narušavanje psihičkog ili fizičkog zdravlja kojim će se dodatno izložiti Vaše dijete sa promjenama na koži i zdravo dijete.

Molimo Vas da pažljivo pročitate ovaj Informisani pristanak, a u slučaju da imate dodatnih pitanja možete se obratiti voditelju istraživanja direktno, putem mejla ili telefonskim pozivom. Vaše učestvovanje u ovom ispitivanju je dobrovoljno.

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.

Kontakt podaci voditelja istraživanja: E-mail: sanjaumicevic84@gmail.com; mob: 065 05 83 83.

IZJAVA/SAGLASNOST o dobijanju neophodnih informacija o istraživanju od
voditelja istraživanja i dovoljnog vremena za čitanje Informisanog pristanka

Potvrđujem da sam dana _____ u Banjoj Luci pročitao/la Informacije za
ispitanika za gore navedeno istraživanje, te da sam imao/la priliku postaviti pitanje i dobio/la
neophodne informacije.

Razumijem da je učešće moje djece/štićenika dobrovoljno i da se iz učešća mogu
povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez posljedica za zdravstveno stanje ili
pravni status.

Razumijem da medicinskoj dokumentaciji moje djece/štićenika pristup imaju samo
odgovorne osobe, odnosno voditelj istraživanja i njegovi saradnici, te članovi Etičkog
odbora UKC Republike Srpske i Etičkog odbora za istraživanje na ljudima i biološkom
materijalu Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci, koji je odobrio ovo istraživanje. Tim
osobama dajem dopuštenje za pristup medicinskoj dokumentaciji moje djece/štićenika.

Potvrđujem da sam imao/la dovoljno vremena da odlučim o učešću svoje djece i da
pristajem da moja djeca (dijete oboljelo od atopijskog dermatitisa i zdrav brat/sestra)
dobrovoljno učestvuju istraživanju pod nazivom: Povezanost diverziteta mikrobioma
digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim
dermatitisom djece, na način kako je opisano u Informisanom pristanku.

U Banjoj Luci, _____(datum)

Ime i prezime štampanim slovima i potpis roditelja ispitanika/ zakonskog zastupnika

Ja, kao voditelj istraživanja potvrđujem da sam usmeno pružila potrebne informacije
o ovom istraživanju i dala jedan primjerak Informisanog pristanka ispitaniku i/ili
roditelju/zakonskom zastupniku, potpisan od strane voditelja istraživanja i ispitanika i/ili
roditelja ispitanika.

U Banjoj Luci _____(datum)

Ime i prezime štampanim slovima i potpis istraživača

INFORMISANI PRISTANAK ZA ISPITANIKE OD 8 DO 15 GODINA

NAZIV ISTRAŽIVANJA: Povezanost diverziteta mikrobioma digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim dermatitisom djece

MJESTO ISTRAŽIVANJA: Univerzitetako-klinički centar Republike Srpske, Banja Luka,

Klinika za kožne i polne bolesti

IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA:

dr Sanja Umičević Šipka, dermatovenerolog

1. Uvodni dio

Poštovani,

Pozvan/a si da kao ispitanik (dijete sa promjenama na koži ili zdrav brat/sestra) učestvuješ u istraživanju u kojem će se analizirati određeni faktori u sastavu tvog tijela koji se javljaju kod osoba sa oboljenjem pod nazivom atopijski dermatitis, a može se javiti na koži djece i odraslih osoba.

Dati saglasnost znači pristati učestvovati u ovom istraživanju, a za to je potrebno da i tvoj(i) roditelj(i)/zakonski staratelj(i) takođe da(ju) svoje ovlašćenje kako bi ti učestvovao/la. Ti i tvoj(j) roditelj(i)/zakonski staratelj(i) imate pravo da odlučite hoćeš li učestvovati u ovom istraživanju ili ne. Polako pročitaj sljedeće informacije i razgovaraj o njima sa tvojim roditeljem(ima)/zakonskim starateljem(ima). O ovom obrascu saglasnosti možeš razgovarati i sa svojim prijateljima, porodicom ili tvojim porodičnim doktorom.

U ovom obrascu može biti riječi koje ne razumiješ. Pitaj odgovornog ljekara da ti objasni sve riječi i informacije koje ne razumiješ.

U ovom istraživanju cilj nam je da ispitamo uticaj bakterija u sastavu kože i crijeva djece sa dijagnozom atopijskog dermatitisa i da ih uporedimo sa rezultatima koje se nalaze na istim dijelovima tijela kod zdravog brata/sestre. Takođe, kod obje grupe ispitanika (djeca sa oboljenjem kože i zdrava djeca) će biti istraženo i postojanje mogućih promjena na genu koji je zadužen za ispravan rad proteina filagrina, a koji ćemo analizirati iz brisa sluznice obraza. Ovaj protein je odgovoran za normalan izgled i funkciju kože. Promjene na nivou

ovog gena su direktno povezani sa promjenama u koži kod oboljelih od atopijskog dermatitisa.

Ovo istraživanje provodi dr Sanje Umičević Šipka na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, a finansirano (plaćeno) je od strane samog istraživača dr Sanje Umičević Šipka.

2. Podjela ispitanika u grupe i vrijeme trajanja istraživanja

U ovo istraživanje će se uključiti 30 djece uzrasta 2-18 godina sa dijagnozom atopijskog dermatitisa, koji imaju zdravu braću/sestre. Predviđeno je da se odabir pacijenata i uzorkovanje briseva i stolice, te dalje analize vrše tokom prve polovine 2022. godine, dok će se napredne analize bakterija izolovanih iz kože i stolice uraditi tokom druge polovine 2022. godine.

3. Vrste uzoraka i vrste analiza koje će se raditi

Za navedena ispitivanja neophodno je da se uzmu sljedeći uzorci:

1. bris sluznice obraza (u cilju ispitivanja gena koji kodira protein filagrin; napominjemo da će se uzorci ispitivati ISKLJUČIVO na gen filagrin, te da NEĆE biti ispitivanja drugih gena);
2. bris promjena na koži kod djeteta sa bolesti kože i bris sa istih dijelova tijela kod zdravog djeteta (u cilju ispitivanja sastava bakterija na koži);
3. bris nosa i bris pazuha kod djeteta sa bolesti kože i zdravog djeteta (u cilju traganja za bakterijom *Staphylococcus aureus* koji može pogoršati atopijski dermatitis);
4. uzorak stolice djeteta sa bolesti kože i zdravog djeteta (u cilju ispitivanja sastava bakterija u crijevima).

Navedeni uzorci se koriste i na isti način uzorkuju i prilikom uobičajenih mikrobioloških i genetskih testiranja i ne podrazumijevaju invazivne procedure poput vađenja krvi ili intervencija sa kojima bi moglo doći do narušavanja zdravlja. Uzorkovanje materijala će se vršiti u Klinici za kožne i polne bolesti UKC RS prilikom zajedničkog dolaska tvog roditelja (zakonskog staratelja), tvog brata ili sestre koji nema promjene na koži

i tebe. Brisevi kože i sluznice obraza bi se uzorkovali tokom zajedničkog dolaska, a uzorak stolice bi se naknadno dostavio u periodu od 7 dana voditelju istraživanja.

Ispitivanja su podijeljena u 2 grupe.

- a) osnovne analize vezano za sastav mikroorganizama u koži će se raditi u laboratoriji za mikrobiologiju Biomedicinskog centra u Banjoj Luci
- b) napredne analize će se raditi u laboratoriji za genetiku u Valensiji u Španiji (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana—FISABIO)

Ako napustiš istraživanje, podaci prikupljeni prije tvog napuštanja se i dalje mogu obrađivati zajedno sa drugim podacima prikupljenim u okviru istraživanja. Imaš pravo tražiti da se unište svi prethodno prikupljeni uzorci. U istraživanju se mogu koristiti samo tvoji lični podaci opisani u ovom informisanom pristanku, što potvrđuješ svojim potpisom/potpisom zakonskog zastupnika. Ako imaš bilo kakvih pitanja ili pritužbi u vezi sa načinom postupanja sa tvojim podacima, najprije se obrati voditelju istraživanja dr Sanji Umičević Šipka koja će te ti dati odgovor na sva pitanja i ako je potrebno uputiti osoblju/instituciji odgovornoj za zaštitu podataka.

4. Napomene vezane za čuvanje povjerljivosti ličnih i medicinskih podataka

Tvoji lični podaci (tvoje ime i prezime, matični broj, kompletna medicinska dokumentacija) čuvaće se u povjerljivosti uz potpunu zaštitu privatnosti što podrazumijeva da tvoje ime prilikom prikazivanja rezultata istraživanja nigdje neće biti navedeno (ni u disertaciji, niti u naučnim radovima). Biološki materijal (brisevi, stolica) će biti korišten SAMO u predloženom istraživanju. Rezultati istraživanja će biti prikazani u okviru doktorske disertacije, a kasnije korišteni u svrhu objave naučnih radova.

5. Odgovorne osobe za kontakt i čuvanje uzoraka i podataka pacijenata

Za uzimanje, propisano čuvanje, šifriranje, vođenje evidencije i predaju uzoraka zadužena je dr Sanja Umičević Šipka, koja će ti u istraživanju dostaviti sterilne posude za uzorkovanje stolice, a uzorkovanje brisa kože i sluznice obraza će sama uzeti prilikom uključivanja u studiju. Uz sterilne briseve i posude za stolicu biće dostavljen i pismeni obrazac za evidenciju datog uzorka na kojem će se prilikom primopredaje uzoraka popuniti

sljedeći podaci: vrijeme i datum uzimanja uzorka, identifikacioni broj pacijenta (klinički informativni sistem), šifra uzorka, potpis odgovornog lica (dr Sanja Umičević Šipka) i Centra za biomedicinska istraživanja (prof. dr Aleksandra Šmitran). Korištenje gore navedenih materijala u istraživačke svrhe ne podrazumijeva izlaganje nikakvim dodatnim invazivnim procedurama (NE UKLJUČUJE vađenje krvi, davanje injekcija i slično), niti na bilo koji način utiče na dalji tok i ishod tvog liječenja.

Ukoliko odlučiš da učestvuješ u ovom istraživanju, od tebe će se tražiti da potpišeš Informisani pristanak i dopustite uzorkovanje tvojih briseva i stolice. Takođe, ukoliko se predomisliš, možeš se u bilo kom trenutku povući iz ovog istraživanja bez ikakvih posljedica po tebe. Ukoliko odlučiš učestvovati, od tebe će se tražiti da potpišeš Informisani pristanak uz naznaku datuma, pri čemu ćeš dobiti jedan primjerak pristanka, dok drugi ostaje kod voditelja istraživanja. Voditelj istraživanja dr Sanja Umičević Šipka neće dobiti nikakvu finansijsku nadoknadu (novac) za sprovođenje ovog istraživanja.

6. Korist za istraživače i naučnu zajednicu

Dobijeni rezultati ovog istraživanja će pomoći u otkrivanju komplikovanih mehanizama koji dovode do nastanka atopijskog dermatitisa vezano za sastav bakterija na koži, u crijevima, kao i nasljednih promjena koje se dovode u vezu sa navedenom bolesti. Ukoliko bi pristao(la) da učestvuješ u ovom istraživanju, ne bi ni na koji način doveo(la) u opasnost sopstveno zdravlje, niti bi to uticalo na dalji tok bolesti i tvog liječenja.

Svi rezultati koje dobijemo ovim istraživanjem, a koji su vezani za tebe, biće ti saopšteni i detaljno objašnjeno kako ti rezultati utiču na dalji tok bolesti ili da li narušavaju tvoj zdravlje.

7. Potencijalni rizici i opasnosti po ispitanika

S obzirom da se navedeni uzorci briseva i stolice uzimaju na isti način kao i za uobičajene genetske i mikrobiološke analize, ne postoje rizici ili narušavanje psihičkog ili fizičkog zdravlja kojem ćeš se dodatno izložiti.

Molimo te da pažljivo pročitaš ovaj Informisani pristanak, a u slučaju da imaš dodatnih pitanja možeš se obratiti voditelju istraživanja direktno, putem mejla ili telefonskim pozivom. Tvoje učestvovanje u ovom ispitivanju je dobrovoljno.

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.

Kontakt podaci voditelja istraživanja: E-mail: sanjaumicevic84@gmail.com; mob: 065 05 83 83.

IZJAVA/SAGLASNOST o dobijanju neophodnih informacija o istraživanju od
voditelja istraživanja i dovoljnog vremena za čitanje Informisanog pristanka

Potvrđujem da sam dana _____ u Banjoj Luci pročitao/la Informacije za
ispitanika za gore navedeno istraživanje, te da sam imao/la priliku postaviti pitanje i dobio/la
neophodne informacije.

Razumijem da je moje učešće dobrovoljno i da se iz učešća mogu povući u bilo koje
vrijeme, bez navođenja razloga i bez posljedica za zdravstveno stanje ili pravni status.

Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe,
odnosno voditelj istraživanja i njegovi saradnici, te članovi Etičkog odbora UKC Republike
Srpske i Etičkog odbora za istraživanje na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog
fakulteta u Banjoj Luci, koji je odobrio ovo istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za
pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Potvrđujem da sam imao/la dovoljno vremena da se odlučim o svom učešću i da
dobrovoljno učestvujem istraživanju pod nazivom: Povezanost diverziteta mikrobioma
digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim
dermatitisom djece, na način kako je opisano u Informisanom pristanku.

U Banjoj Luci, _____ (datum)

Ime i prezime štampanim slovima i potpis ispitanika

Ime i prezime štampanim slovima i potpis roditelja/zakonskog staratelja

Ja, kao voditelj istraživanja potvrđujem da sam usmeno pružila potrebne informacije
o ovom istraživanju i dala jedan primjerak Informisanog pristanka ispitaniku i/ili
roditelju/zakonskom zastupniku, potpisan od strane voditelja istraživanja i ispitanika i/ili
roditelja ispitanika.

U Banjoj Luci _____ (datum)

Ime i prezime štampanim slovima i potpis israživača

INFORMISANI PRISTANAK ZA ISPITANIKE OD 15 DO 18 GODINA

NAZIV ISTRAŽIVANJA: Povezanost diverziteta mikrobioma digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim dermatitisom djece

MJESTO ISTRAŽIVANJA: Univerzitetko-klinički centar Republike Srpske, Banja Luka,

Klinika za kožne i polne bolesti

IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA:

dr Sanja Umičević Šipka, dermatovenerolog

1. Uvodni dio

Poštovani,

Pozvan/a si da kao ispitanik (dijete sa promjenama na koži ili zdrav brat/sestra) učestvuješ u istraživanju u kojem će se analizirati određeni faktori u sastavu tvog tijela koji se javljaju kod osoba sa oboljenjem pod nazivom atopijski dermatitis, a može se javiti na koži djece i odraslih osoba.

Dati saglasnost znači pristati učestvovati u ovom istraživanju, a za to je potrebno da i tvoj(i) roditelj(i)/zakonski staratelj(i) takođe da(ju) svoje ovlašćenje kako bi ti učestvovao /la. Ti i tvoj(j) roditelj(i)/zakonski staratelj(i) imate pravo da odlučite hoćeš li učestvovati u ovom istraživanju ili ne. Polako pročitaj sljedeće informacije i razgovaraj o njima sa svojim roditeljem(ima)/zakonskim starateljem(ima). O ovom obrascu saglasnosti možeš razgovarati i sa svojim prijateljima, porodicom ili tvojim porodičnim doktorom.

U ovom obrascu može biti riječi koje ne razumiješ. Pitaj odgovornog ljekara da ti objasni sve riječi i informacije koje ne razumiješ.

U ovom istraživanju cilj nam je da ispitamo uticaj predpostavljamo bakterije u sastavu kože i crijeva pacijenata sa dijagnozom atopijskog dermatitisa i da ih uporedimo sa rezultatima koje se nalaze na istim dijelovima tijela kod zdravog brata/sestre. Takođe, kod obje grupe ispitanika (djeca sa bolesti kože i zdrava djeca) će biti istraženo i postojanje mogućih promjena na genu koji je zadužen za ispravan rad proteina filagrin, a uzorak za ovu analizu ćemo dobiti brisom sluznice obraza. Ovaj protein je odgovoran za normalan izgled i

funkciju kože. Promjene na nivou ovog gena su direktno povezani sa promjenama u koži kod oboljelih od atopijskog dermatitisa.

Ovo istraživanje provodi dr Sanje Umičević Šipka na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, a finansirano je od strane samog istraživača dr Sanje Umičević Šipka.

2. Podjela ispitanika u grupe i vrijeme trajanja istraživanja

U ovo istraživanje će se uključiti 30 djece uzrasta 2-18 godina sa dijagnozom atopijskog dermatitisa, koji imaju zdravu braću/sestre. Djeca sa promjenama na koži će biti u sastavu eksperimentalne grupe, a zdrava u sastavu kontrolne grupe. Predviđeno je da se odabir pacijenata i uzorkovanje briseva i stolice, te dalje analize uzoraka vrše tokom prve polovine 2022. godine, dok će se analize bakterija izolovanih iz kože i stolice uraditi tokom druge polovine 2022. godine.

3. Vrste uzoraka i vrste analiza koje će se raditi

Za navedena ispitivanja neophodno je da se uzmu sljedeći uzorci:

1. bris sluznice obraza (u cilju ispitivanja gena koji određuje protein filagrin; napominjemo da će se uzorci ispitivati ISKLJUČIVO na gen filagrin, te da NEĆE biti ispitivanja drugih gena);
2. bris promjena na koži kod djeteta sa atopijskim dermatitisom i bris kože sa istih dijelova tijela kod zdravog djeteta (u cilju ispitivanja sastava mikroorganizama u koži);
3. bris nosa i bris pazuha kod djeteta sa bolesti kože i zdravog djeteta (u cilju traganja za bakterijom *Staphylococcus aureus* koji može pogoršati atopijski dermatitis);
4. uzorak stolice djeteta sa bolesti kože i zdravog djeteta (u cilju ispitivanja sastava bakterija u crijevima).

Navedeni uzorci se koriste i na isti način uzorkuju i prilikom uobičajenih mikrobioloških i genetskih testiranja i ne podrazumijevaju invazivne procedure poput vađenja krvi ili intervencija sa kojima bi moglo doći do narušavanja zdravlja ili psihičkih posljedica. Uzorkovanje materijala će se vršiti u Klinici za kožne i polne bolesti UKC RS

prilikom zajedničkog dolaska roditelja, djeteta sa promjenama u koži i zdravog brata/sestre. Brisevi kože i sluznice obraza će se uzorkovali tokom zajedničkog dolaska, a uzorak stolice bi se naknadno dostavio u periodu od 7 dana voditelju istraživanja.

Ispitivanja su podijeljena u 2 grupe.

- a) osnovne analize vezano za sastav mikroorganizama u koži će se raditi u laboratoriji za mikrobiologiju Biomedicinskog centra u Banjoj Luci
- b) napredne analize će se raditi u laboratoriji za genetiku u Valensiji u Španiji (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana—FISABIO)

Prema zakonu o zaštiti podataka Evropske unije, tvoj istraživač donosi važne odluke u korištenju i otkrivanju tvojih ličnih podataka i biće odgovoran za poštovanje ovog zakona. Preko istraživača imaš pravo pristupiti podacima prikupljenim o tebi i tražiti njihove ispravke ako su netačne, tokom provođenja istraživanja. Imaš pravo na pritužbu na način kako se postupa sa tvojim podacim, a može te je uputiti nadležnom odgovornom tijelu za provođenje Zakona o zaštiti ličnih podataka, što je u Bosni i Hercegovini Agencija za zaštitu ličnih podataka. U svakom slučaju, od svih strana uključenih u istraživanje, zahtijeva se da čuvaju tvoju privatnost. Ako se povučeš iz istraživanja, podaci prikupljeni prije tvog povlačenja se i dalje mogu obrađivati zajedno sa drugim podacima prikupljenim u okviru istraživanja. Imaš pravo tražiti da se unište svi prethodno prikupljeni uzorci. U istraživanju se mogu koristiti samo tvoji lični podaci opisani u ovom informisanom pristanku, što potvrđuješ svojim potpisom. Ako imaš bilo kakvih pitanja ili pritužbe u vezi sa načinom postupanja sa tvojim podacima, najprije se obrati istraživaču, dr Sanji Umičević Šipka koja će ti dati sve potrebne dodatne informacije i ako je potrebno uputiti te osobama/institucijama zaduženim za zaštitu podataka.

4. Napomene vezane za čuvanje povjerljivosti ličnih i medicinskih podataka

Tvoji lični podaci čuvaće se u povjerljivosti uz potpunu zaštitu privatnosti što podrazumijeva da se tvoje ime prilikom prikazivanja rezultata istraživanja nigdje neće navoditi (ni u disertaciji, niti u naučnim radovima). Biološki materijal (brisevi, stolica) će biti korišten SAMO u predloženom istraživanju. Rezultati istraživanja će biti prikazani u okviru doktorske disertacije, a kasnije korišteni u svrhu objave naučnih radova.

5. Odgovorne osobe za kontakt i čuvanje uzoraka i podataka pacijenata

Za uzimanje, propisano čuvanje, šifriranje, vođenje evidencije i predaju uzoraka biće zadužena dr Sanja Umičević Šipka, koja će ti dostaviti sterilne posude za uzorkovanje stolice, a uzorkovanje brisa kože i sluznice obraza će sama uzeti prilikom tvog uključivanja u studiju. Uz sterilne briseve i posude za stolicu biće dostavljen i pismeni obrazac za evidenciju datog uzorka na kojem će se prilikom primopredaje uzoraka popuniti sljedeći podaci: vrijeme i datum uzimanja uzorka, tvoj identifikacioni iz kliničkog informativnog sistema), šifra uzorka, potpis odgovornog lica (dr Sanja Umičević Šipka) i Centra za biomedicinska istraživanja (prof. dr Aleksandra Šmitran). Korištenje gore navedenih materijala u istraživačke svrhe ne podrazumijeva tvoj izlaganje nikakvim dodatnim invazivnim procedurama (NE UKLJUČUJE vađenje krvi, davanje injekcija i slično), niti na bilo koji način utiče na dalji tok i ishod tvog liječenja

Ukoliko odlučiš da učestvuješ u ovom istraživanju, od tebe će se tražiti da potpišeš Informisani pristanak i dopustite uzorkovanje tvojih briseva i stolice. Takođe, ukoliko se predomisliš, možeš se u bilo kom trenutku povući iz ovog istraživanja bez ikakvih posljedica po tebe. Ukoliko odlučiš učestvovati, od tebe će se tražiti da potpišeš Informisani pristanak uz naznaku datuma, pri čemu ćeš dobiti jedan primjerak pristanka, dok drugi ostaje kod voditelja istraživanja. Voditelj istraživanja dr Sanja Umičević Šipka neće dobiti nikakvu finansijsku nadoknadu za sprovođenje ovog istraživanja.

6. Korist za istraživače i naučnu zajednicu

Dobijeni rezultati ovog istraživanja će pomoći u rasvjetljavanju komplikovanih mehanizama koji dovode do nastanka atopijskog dermatitisa vezano za sastav mikroorganizama u koži, crijevima, kao i genetske mutacije koje se dovode u vezu sa navedenom bolesti. Ukoliko bi pristao(la) da učestvuješ u ovom istraživanju, ne bi ni na koji način doveo(la) u opasnost sopstveno zdravlje, niti bi to uticalo na dalji tok bolesti i tvog liječenja.

Svi rezultati koje dobijemo ovim istraživanjem, a koji su vezani za tebe, biće ti saopšteni i detaljno objašnjeno kako ti rezultati utiču na dalji tok bolesti ili da li narušavaju tvoj zdravlje.

7. Potencijalni rizici i opasnosti po ispitanika

S obzirom da se navedeni uzorci briseva i stolice uzimaju na isti način kao i za uobičajene genetske i mikrobiološke analize, ne postoje rizici ili narušavanje psihičkog ili fizičkog zdravlja kojem ćeš se dodatno izložiti.

Molimo te da pažljivo pročitaš ovaj Informisani pristanak, a u slučaju da imaš dodatnih pitanja možeš se obratiti voditelju istraživanja direktno, putem mejla ili telefonskim pozivom. Tvoje učestvovanje u ovom ispitivanju je dobrovoljno.

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.

Kontakt podaci voditelja istraživanja: E-mail: sanjaumicevic84@gmail.com; mob: 065 05 83 83.

IZJAVA/SAGLASNOST o dobijanju neophodnih informacija o istraživanju od
voditelja istraživanja i dovoljnog vremena za čitanje Informisanog pristanka

Potvrđujem da sam dana _____ u Banjoj Luci pročitao/la Informacije za
ispitanika za gore navedeno istraživanje, te da sam imao/la priliku postaviti pitanje i dobio/la
neophodne informacije.

Razumijem da je moje učešće dobrovoljno i da se iz učešća mogu povući u bilo koje
vrijeme, bez navođenja razloga i bez posljedica za zdravstveno stanje ili pravni status.

Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe,
odnosno voditelj istraživanja i njegovi saradnici, te članovi Etičkog odbora UKC Republike
Srpske i Etičkog odbora za istraživanje na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog
fakulteta u Banjoj Luci, koji je odobrio ovo istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za
pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Potvrđujem da sam imao/la dovoljno vremena da se odlučim o svom učešću i da
dobrovoljno učestvujem istraživanju pod nazivom: Povezanost diverziteta mikrobioma
digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim
dermatitisom djece, na način kako je opisano u Informisanom pristanku.

U Banjoj Luci, _____ (datum)

Ime i prezime štampanim slovima i potpis ispitanika

Ime i prezime štampanim slovima i potpis roditelja(zakonskog staratelja)

Ja, kao voditelj istraživanja potvrđujem da sam usmeno pružila potrebne informacije
o ovom istraživanju i dala jedan primjerak Informisanog pristanka ispitaniku i/ili
roditelju/zakonskom zastupniku, potpisan od strane voditelja istraživanja i ispitanika i/ili
roditelja ispitanika.

U Banjoj Luci _____ (datum)

Ime prezime štampanim slovima i potpis voditelja istraživanja

10. PRILOG B

ANKETNI UPITNIK

Ime _____ i _____ prezime _____
roditelja/staratelja: _____

Ime _____ i _____ datum _____ rođenja _____ djeteta _____ sa _____ dijagnozom _____ atopijskog dermatitisa _____

Šifra _____ pod _____ kojom _____ se _____ čuvaju _____ podaci _____ ispitanika: _____

Prenatalni faktori rizika

1. Da li je majka tokom trudnoće uzimala probiotike?

➤ da

➤ ne

➤ Da li je majka tokom trudnoće uzimala omega 3 masne kiseline (tablete sa tečnim uljanim sadržajem)?

➤ da

➤ ne

➤ Da li je majka tokom trudnoće imala neki visoko stresan događaj (smrtni slučaj u porodici, gubitak posla, teško obolijevanje bliske osobe.....)?

➤ da

➤ ne

➤ Da li su otac ili majka imali atopični dermatitis ili neku od navedenih atopijskih bolesti (astma, ekcem, psorijaza, kronova bolest.....).

➤ da

➤ ne

Postnatalni faktori rizika:

1. Da li je dijete rođeno?
 - u terminu
 - prijevremen porod
 - Na koji način je završen porođaj?
 - vaginalnim putem
 - carski rez
 - Da li je dijete u prve dve sedmice života primalo antibiotike?
 - da
 - ne
 - Da li je dijete dojeno ili je davana vještačka dohrana?
 - dojeno
 - vještačka dohrana
 - Da li živite u kući ili stanu?
 - kuća
 - stan
 - Da li živite na selu ili u gradu?
 - selo
 - grad
 - Da li imate kućne ljubimce ili kontakt sa domaćim životinjama?
 - da
 - ne

- Da li koristite omekšivače ili osvježivače prostora u domaćinstvu?
- da
- ne
- Da li imate tepihe i zavjese u domaćinstvu?
- da
- ne
- Da li je u domaćinstvu dozvoljeno pušenje u prostoriji u kojoj dijete boravi?
- da
- ne
- Da li dijete trenutno koristi probiotik i koji?

11. PRILOG C

Sve ASV prema taksonomskim grupama detektovane u 30 uzoraka ispitnika eksperimentalne grupe

OTU num	A	B	Taxonomy
ASV0	40231	67047	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV1	38894	45546	p Firmicutes Clostridiales Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV2	45509	36524	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV3	24556	45350	p Actinobacteriota Actinobacteriales Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium longum
ASV4	47981	19338	p Actinobacteriota Actinobacteriales Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium adolescentis
ASV5	30457	36326	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV6	28880	35999	p Firmicutes Clostridiales Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV7	33262	29728	p Actinobacteriota Coriobacteriales Coriobacteriaceae Collinsella
ASV8	36428	17808	p Actinobacteriota Actinobacteriales Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV9	30971	19399	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV10	29021	19371	p Bacteroidetes Bacteroidiales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV11	19480	24767	p Firmicutes Clostridiales Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV12	33857	9773	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia Roseburia intestinalis
ASV13	18112	23281	p Firmicutes Clostridiales Peptostreptococcales Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV14	14491	25967	p Firmicutes Clostridiales Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV15	12005	22887	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV16	9174	23314	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprocola
ASV17	16870	15417	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV18	22457	9626	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV19	14938	12107	p Firmicutes Clostridiales Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV20	16379	10660	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV21	16517	8087	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides fragilis
ASV22	15507	8946	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia Roseburia inulinivorans
ASV23	10827	13574	p Bacteroidetes Bacteroidiales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV24	16062	7363	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV25	10112	12061	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV26	1845	19682	p Bacteroidetes Bacteroidiales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV27	19739	106	p Bacteroidetes Bacteroidiales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV28	6100	12258	p Firmicutes Clostridiales Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV29	9286	9003	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea
ASV30	5504	12495	p Firmicutes Negativicutes Acidaminococcales Acidaminococcaceae Phascolarctobacterium
ASV31	7806	10170	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Escherichia-Shigella
ASV32	17444	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Asteroleplasmas
ASV33	2418	14652	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprocola
ASV34	10949	5552	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides stercoris
ASV35	9238	6774	p Firmicutes Clostridiales Peptostreptococcales Tissierellales Peptostreptococcaceae Intestinibacters
ASV36	8217	7514	p Firmicutes Clostridiales Lachnospirales Lachnospiraceae Blautias Blautia faecis
ASV37	4610	10834	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides dorei
ASV38	5441	9628	p Bacteroidetes Bacteroidiales Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides

ASV39	2787	12118	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroidess Parabacteroides merdae
ASV40	7419	7359	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV41	8138	6414	p Firmicutes Clostridio Clostridialesf Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s swine fecal bacterium SD-Pec10
ASV42	5799	8422	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides massiliensis
ASV43	5636	8377	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV44	1190	12619	p Verrucomicrobiotac Verrucomicrobiaeo Verrucomicrobialesf Akkermansiaceae Akkermansia
ASV45	5217	7532	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes putredinis
ASV46	5909	6839	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV47	8933	3797	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides faecis
ASV48	6968	5541	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautias Blautia obeum
ASV49	8554	3774	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV50	0	12175	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV51	3817	7235	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV52	3741	7266	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV53	10804	162	p Firmicutes Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Selenomonadaceae Megamonass
ASV54	4895	5838	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV55	1823	8819	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides eggerthii
ASV56	6868	3429	p Firmicutes Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceae Terrisporobacters
ASV57	2438	7437	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV58	5277	4598	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Coprococcus
ASV59	1032	8273	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides plebeius
ASV60	2822	6353	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides caccae
ASV61	6019	2993	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV62	6805	2153	p Firmicutes Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Dialister
ASV63	3912	5009	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Bifidobacteriums Bifidobacterium bifidum
ASV64	5270	3492	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV65	6588	2047	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV66	1312	7108	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Parasutterellas
ASV67	5510	2897	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV68	4584	3636	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV69	1682	6489	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcuss Ruminococcus bicirculans
ASV70	1297	6742	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides plebeius
ASV71	4311	3718	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides massiliensis
ASV72	5170	2741	k Archaeap Euryarchaeotac Methanobacteriao Methanobacterialesf Methanobacteriaceae Methanobrevibacters Methanobrevibacter smithii
ASV73	3427	4235	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides eggerthii
ASV74	3407	4213	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides massiliensis
ASV75	4322	3112	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups
ASV76	6232	1038	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV77	4144	2937	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides fragilis
ASV78	1924	5128	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV79	2754	4275	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV80	6994	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV81	2879	4022	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV82	2798	4049	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV83	2221	4587	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV84	4907	1835	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV85	2935	3723	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Bifidobacteriums Bifidobacterium longum
ASV86	2455	4144	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus

ASV87	4328	2268	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV88	713	5711	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV89	3132	2984	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV90	4372	1459	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV91	3311	2478	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides stercoris
ASV92	3310	2462	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV93	95	5636	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV94	872	4604	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV95	1974	3449	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV96	4443	949	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV97	3984	1390	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV98	0	5296	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV99	2303	2832	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s
ASV100	5064	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV101	2850	2197	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea Dorea formicigenerans
ASV102	819	4081	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemanella
ASV103	1751	3108	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Coprococcus
ASV104	4822	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae Limosilactobacillus Lactobacillus mucosae
ASV105	3302	1492	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV106	4594	200	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae unidentified Ruminococcaceae Ruminococcus sp YE281
ASV107	2200	2575	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV108	4773	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV109	3604	1137	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV110	4139	602	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV111	694	3923	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group s
ASV112	0	4581	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV113	2205	2256	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV114	0	4425	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV115	1402	2688	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV116	2687	1350	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelotrichaceae UCG-003
ASV117	2800	1184	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-003s
ASV118	1426	2555	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV119	1390	2542	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV120	2090	1767	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV121	3751	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV122	1243	2486	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Clostridiaceae bacterium DJF VR76
ASV123	1157	2540	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV124	0	3696	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV125	2537	1155	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV126	1523	2139	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV127	0	3550	p Cyanobacteria Vampirivibrionia Gastranaerophilales g s
ASV128	3382	120	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV129	1773	1714	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV130	1257	2222	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides stercoris
ASV131	3119	286	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV132	1922	1371	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] eligens groups
ASV133	803	2474	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides caccae
ASV134	1333	1930	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV135	1450	1796	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ventriosum group

ASV136	2106	1077	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV137	1950	1186	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Turicibacter
ASV138	177	2901	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprocola
ASV139	1712	1344	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Coprococcus Coprococcus catus
ASV140	2680	298	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Paraprevotellas Paraprevotella clara
ASV141	1469	1477	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV142	1365	1579	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes onderdonkii
ASV143	1387	1545	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus callidus
ASV144	68	2851	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV145	1254	1650	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV146	1201	1616	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacter Oscillibacter sp PEA192
ASV147	666	2142	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV148	1696	1111	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae CAG-56s
ASV149	0	2746	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV150	1924	801	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae unidentified Ruminococcaceae [Clostridium] leptum
ASV151	1690	943	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV152	982	1568	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV153	2545	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV154	2152	325	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV155	192	2280	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV156	1165	1260	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV157	1110	1310	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV158	1807	582	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Parasutterellas
ASV159	2369	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Dialister Dialister succinatiphilus
ASV160	1241	1117	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV161	2326	30	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Selenomonadaceae Megamonas Megamonas funiformis
ASV162	977	1369	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV163	1709	627	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV164	1136	1169	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricoccus Butyricoccus sp K4410.MGS-46
ASV165	1190	1109	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV166	834	1426	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacter Eubacterium ramulus
ASV167	370	1857	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemanellas
ASV168	2172	40	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus bicirculans
ASV169	0	2160	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV170	452	1680	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Tyzzerella
ASV171	2081	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides stercoris
ASV172	0	2076	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Catenibacterium
ASV173	1716	322	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV174	669	1351	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractor
ASV175	1021	981	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricoccus
ASV176	1121	872	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV177	900	1049	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] eligens groups
ASV178	1064	868	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Odoribacter Odoribacter splanchnicus
ASV179	16	1911	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV180	1740	180	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV181	765	1142	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium longum
ASV182	1871	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV183	522	1333	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides

ASV184	13	1825	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Barnesiellas
ASV185	920	912	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Anaerostipess
ASV186	843	975	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] xylanophilum groups
ASV187	1698	92	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV188	676	1108	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV189	1121	601	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV190	1208	486	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV191	589	1099	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae Odoribacters Odoribacter splanchnicus
ASV192	146	1540	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelatoclostridiaceae Erysipelotrichaceae UCG-003s
ASV193	1651	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV194	1053	594	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV195	1635	12	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV196	750	883	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Subdoligranulums
ASV197	146	1469	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV198	594	993	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV199	1152	401	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV200	1145	404	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV201	1153	386	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf [Eubacterium] coprostanoligenes groupg unidentified [Eubacterium] coprostanoligenes group
ASV202	983	554	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides caccae
ASV203	98	1438	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV204	1186	349	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelatoclostridiaceae Erysipelatoclostridium
ASV205	663	867	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes shahii
ASV206	0	1510	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV207	411	1088	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceae unidentified Ruminococcaceae
ASV208	244	1252	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV209	879	595	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV210	187	1278	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV211	772	650	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV212	0	1414	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV213	667	737	p Desulfobacterotac Desulfovibrioniao Desulfovibrionalesf Desulfovibrionaceae Bilophila
ASV214	549	854	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-003s
ASV215	1384	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides coprophilus
ASV216	1025	356	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Coprococcus Coprococcus eutactus
ASV217	1058	318	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV218	0	1368	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV219	12	1355	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV220	1295	72	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV221	381	973	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV222	1344	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV223	1012	322	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae s
ASV224	789	543	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterellas
ASV225	345	978	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV226	0	1316	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides coprocola
ASV227	540	750	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV228	1035	246	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum group
ASV229	0	1271	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV230	755	510	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides finegoldii
ASV231	600	659	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes obesi

ASV232	1135	118	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae [Eubacterium] siraeum groups
ASV233	1032	216	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV234	1234	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Butyrivibrios Butyrivibrio crossotus
ASV235	73	1160	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV236	623	605	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV237	379	845	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV238	731	483	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV239	370	837	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides sp CT06
ASV240	70	1137	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV241	1021	156	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV242	1085	91	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV243	0	1172	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV244	0	1168	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV245	0	1154	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV246	523	614	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae s
ASV247	442	681	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV248	789	323	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia Roseburia intestinalis
ASV249	577	517	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group g s
ASV250	63	1030	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV251	185	896	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV252	527	551	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV253	1053	18	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus bicirculans
ASV254	752	312	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV255	877	179	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV256	1049	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV257	1044	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV258	1040	0	p Actinobacteria Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV259	975	43	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Paraprevotella
ASV260	143	865	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonas
ASV261	760	244	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae
ASV262	899	97	p Proteobacteria Alphaproteobacteria Rhodospirillales g s
ASV263	984	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV264	758	219	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV265	952	15	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides massiliensis
ASV266	837	125	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV267	656	303	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ventriosum groups
ASV268	0	956	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV269	954	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia Roseburia inulinivorans
ASV270	0	940	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Dialister
ASV271	0	937	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV272	0	935	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Tyzzerella
ASV273	934	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group g s
ASV274	469	453	p Actinobacteria Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Eggerthella
ASV275	921	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae Limosilactobacillus Lactobacillus mucosae
ASV276	0	915	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV277	0	905	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV278	504	400	p Actinobacteria Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Adlercreutzias
ASV279	60	843	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Tyzzerellas
ASV280	528	370	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia

ASV281	551	345	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV282	896	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV283	893	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV284	893	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV285	531	352	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV286	75	805	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV287	0	880	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group s
ASV288	473	406	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Parasutterellas
ASV289	349	519	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae UBA1819s
ASV290	0	862	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV291	276	581	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes finegoldii
ASV292	158	693	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Dialister
ASV293	357	484	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella Sutterella wadsworthensis
ASV294	833	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-003s
ASV295	0	826	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Catenibacterium
ASV296	826	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus bicirculans
ASV297	381	441	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV298	444	348	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV299	0	792	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV300	118	672	p Firmicutes Negativicutes Acidaminococcales Acidaminococcaceae Phascolarctobacterium
ASV301	139	649	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium [Clostridium] scindens
ASV302	100	687	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides salyersiae
ASV303	311	474	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-003s
ASV304	285	495	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group s
ASV305	725	51	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Veillonella
ASV306	312	463	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV307	774	0	p Actinobacteria Coriobacteriales Coriobacteriaceae Collinsella Collinsella tanaka
ASV308	0	771	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae s
ASV309	769	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV310	628	138	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Paraprevotella Paraprevotella clara
ASV311	386	379	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV312	747	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV313	603	129	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV314	345	386	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV315	727	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV316	709	14	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV317	0	713	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV318	470	243	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae CAG-56s
ASV319	0	712	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Selenomonadaceae Megamonas
ASV320	712	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV321	186	522	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes shahii
ASV322	336	366	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV323	52	650	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae [Eubacterium] siraeum groups
ASV324	0	702	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV325	276	422	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes inops
ASV326	690	6	p Verrucomicrobia Verrucomicrobiae Verrucomicrobiales Akkermansiaceae Akkermansia
ASV327	0	688	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia Roseburia intestinalis
ASV328	684	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV329	675	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae

ASV330	213	460	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV331	297	367	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Adlercreutzias
ASV332	323	339	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ventriosum groups
ASV333	426	231	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV334	0	653	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides stercoris
ASV335	650	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV336	636	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV337	458	175	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV338	570	55	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV339	107	515	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV340	250	371	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Slackia Slackia isoflavoniconvertens
ASV341	617	4	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae Lactobacillus
ASV342	195	425	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea
ASV343	383	236	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Marvinbryantia
ASV344	108	506	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV345	180	433	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV346	613	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-003s
ASV347	470	138	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV348	515	92	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV349	605	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV350	29	569	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia Blautia hydrogenotrophica
ASV351	598	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella
ASV352	595	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae Limosilactobacillus Lactobacillus mucosae
ASV353	481	106	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Terrisporobacters
ASV354	123	463	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelotrichaceae UCG-003
ASV355	246	339	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae GCA-900066575s
ASV356	178	407	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV357	584	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV358	479	99	p Proteobacteria Alphaproteobacteria Rhodospirillales g s
ASV359	331	246	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Eggerthella
ASV360	342	230	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV361	203	365	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV362	203	363	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV363	562	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV364	248	313	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacters Anaerostipes hadrus
ASV365	0	560	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV366	224	335	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV367	167	387	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV368	159	389	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV369	547	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV370	0	540	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV371	536	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Clostridiaceae bacterium DJF VR76
ASV372	0	534	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae s
ASV373	532	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV374	179	342	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV375	0	519	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group g s
ASV376	328	191	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] eligens groups
ASV377	41	470	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotellaceae NK3B31 groups Prevotella sp 109
ASV378	344	164	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium

ASV379	288	219	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceae
ASV380	0	505	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterellas
ASV381	191	312	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceae Senegalimassilias
ASV382	207	295	p Firmicutesc Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV383	70	431	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterellas Sutterellaceae bacterium Marseille-P2968
ASV384	119	378	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Intestinimonass
ASV385	232	264	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Butyricocccaceae Butyricococcus
ASV386	177	319	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceae Adlercreutzias
ASV387	495	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococccaceae Romboutsia
ASV388	494	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV389	265	228	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Agathobacters
ASV390	35	458	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Sellimonas
ASV391	362	127	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV392	370	115	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides salyersiae
ASV393	0	483	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-002s
ASV394	455	25	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae Faecalibacteriums
ASV395	89	387	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV396	158	316	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae [Eubacterium] brachy groups
ASV397	403	57	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV398	225	234	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceae Gordonibacters Gordonibacter pamelaee
ASV399	280	177	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Parasutterellas
ASV400	129	325	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Colidextribacters Clostridiales bacterium CCNA10
ASV401	453	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV402	338	114	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Hungatella
ASV403	0	452	p Firmicutesc Negativicuteso Acidaminococcalesf Acidaminococccaceae Phascolarctobacteriums
ASV404	0	451	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Agathobacters
ASV405	296	152	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae Faecalibacteriums
ASV406	0	446	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnnavus groups
ASV407	446	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides clarus
ASV408	0	444	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Barnesiellas
ASV409	382	56	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae Ruminococuss Ruminococcus flavefaciens
ASV410	435	0	p Desulfobacterotac Desulfovibroniao Desulfovibionalesf Desulfovibronaceae Bilophilas
ASV411	433	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae Ruminococcus
ASV412	282	151	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV413	81	349	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV414	338	92	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococccaceae Terrisporobacters
ASV415	0	427	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Parasutterellas
ASV416	0	420	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Coprococcus
ASV417	418	0	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Dialisters
ASV418	89	328	p Firmicutesc Negativicuteso Acidaminococcalesf Acidaminococccaceae Acidaminococcus
ASV419	0	416	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV420	159	255	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Pasteurellaceae Haemophilus
ASV421	414	0	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Dialister
ASV422	414	0	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Dialister
ASV423	0	413	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV424	413	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV425	265	146	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-001s
ASV426	0	408	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Prevotella 9s

ASV427	405	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Parasutterella
ASV428	392	11	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Veillonella
ASV429	267	131	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV430	79	318	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes finegoldii
ASV431	380	15	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Paraprevotellas Paraprevotella clara
ASV432	394	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV433	393	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV434	57	327	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV435	39	342	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV436	147	229	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Coprococcus Coprococcus eutactus
ASV437	113	261	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV438	97	272	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV439	288	80	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV440	301	67	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes obesi
ASV441	178	187	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Dorea
ASV442	225	139	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV443	354	7	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae CAG-352s
ASV444	43	310	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Enterobacteriaceae Escherichia-Shigella
ASV445	320	31	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV446	349	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Parasutterella
ASV447	204	144	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV448	346	0	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Veillonella
ASV449	88	257	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV450	171	173	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV451	192	152	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae Holdemanellas
ASV452	193	150	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV453	43	295	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV454	335	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Agathobacters
ASV455	125	209	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Negativibacillus
ASV456	143	190	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV457	208	124	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae unidentified Oscillospiraceae Clostridium sp GD3
ASV458	324	4	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Butyricocccaceae Butyricococcus
ASV459	4	324	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV460	327	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides massiliensis
ASV461	0	324	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae [Eubacterium] siraeum groups
ASV462	56	268	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Prevotellaceae NK3B31 groups Prevotella sp 109
ASV463	61	261	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV464	116	202	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Negativibacillus
ASV465	102	215	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV466	254	63	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV467	194	122	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes finegoldii
ASV468	316	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV469	0	315	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV470	96	219	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV471	263	51	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Lactobacillaceae Latilactobacillus
ASV472	314	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV473	186	124	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-003s
ASV474	152	154	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus callidus
ASV475	129	175	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae Family XIII UCG-001s

ASV476	303	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV477	131	169	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractors
ASV478	300	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV479	65	234	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractor
ASV480	297	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV481	297	0	p Verrucomicrobia Verrucomicrobiae Verrucomicrobiales Akkermansiaceae Akkermansia
ASV482	199	98	p Actinobacteria Coriobacteriia Coriobacteriales g s
ASV483	296	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV484	0	296	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV485	124	167	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes shahii
ASV486	0	289	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacter
ASV487	176	113	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ruminantium groups
ASV488	289	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprophilus
ASV489	289	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV490	245	42	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemanella
ASV491	111	176	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacter
ASV492	3	284	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Enterococcaceae Enterococcus
ASV493	217	67	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV494	283	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricoccaceae Butyricococcus
ASV495	75	206	p Firmicutes Clostridia
ASV496	185	96	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricoccaceae Butyricococcus
ASV497	0	276	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV498	130	145	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes sp N15.MGS-157
ASV499	155	117	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] xylanophilum groups
ASV500	141	131	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae unidentified Lachnospiraceae bacterium enrichment culture clone Ecwsrb026
ASV501	271	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV502	209	60	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV503	206	62	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea Dorea formicigenerans
ASV504	268	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV505	124	143	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV506	267	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprophilus
ASV507	173	92	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacter
ASV508	26	239	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV509	257	7	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV510	204	60	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV511	139	123	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides johnsonii
ASV512	262	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Enterobacter
ASV513	0	261	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-003s
ASV514	243	18	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricoccaceae Butyricococcus
ASV515	0	259	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV516	160	95	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV517	104	149	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV518	60	193	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Fournierella
ASV519	157	93	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s Clostridium paraputrificum
ASV520	0	249	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV521	143	105	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV522	123	123	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV523	43	203	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae

ASV524	89	157	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Doreas Dorea formicigenerans
ASV525	246	0	p Proteobacteria Alphaproteobacteria Rhodospirillales
ASV526	160	83	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautias Blautia faecis
ASV527	36	206	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Doreas Dorea formicigenerans
ASV528	0	240	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV529	101	136	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV530	109	128	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Intestinibacters
ASV531	92	144	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis
ASV532	0	235	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Catenibacteriums
ASV533	233	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV534	0	230	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV535	0	230	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV536	229	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV537	229	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV538	167	62	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV539	109	119	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae s
ASV540	20	208	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV541	112	116	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group s
ASV542	0	228	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV543	31	196	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes shahii
ASV544	0	226	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV545	226	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae
ASV546	21	205	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae UC5-1-2E3s
ASV547	0	226	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulums
ASV548	0	225	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV549	69	155	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV550	48	176	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV551	112	111	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV552	174	48	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV553	120	102	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV554	186	36	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV555	58	162	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonass
ASV556	77	143	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV557	0	219	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Dialisters
ASV558	0	219	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV559	137	81	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacters
ASV560	0	217	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV561	43	173	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautias Blautia obeum
ASV562	215	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV563	50	164	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacters
ASV564	174	40	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV565	7	206	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV566	147	64	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] xylanophilum groups
ASV567	127	82	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-001s Lachnospiraceae bacterium TF01-11
ASV568	145	64	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV569	135	72	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV570	171	34	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Coriobacteriaceae Collinsella
ASV571	204	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis

ASV572	0	204	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV573	202	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV574	76	125	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-001s Lachnospiraceae bacterium TF01-11
ASV575	201	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV576	152	47	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV577	104	95	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus Monoglobus pectinilyticus
ASV578	40	159	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Caproiciproducens
ASV579	22	176	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV580	198	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV581	0	197	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV582	196	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Enterococcaceae Enterococcus
ASV583	131	64	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Parasutterella
ASV584	0	195	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides fingoldii
ASV585	4	190	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV586	102	91	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV587	118	74	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Hungateella
ASV588	49	143	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV589	127	65	p Actinobacteria Coriobacteriales Coriobacteriales Atopobiaceae Olsenella Olsenella sp GAM18
ASV590	0	192	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae s
ASV591	0	189	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV592	79	110	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV593	111	77	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV594	0	188	p Actinobacteria Coriobacteriales Coriobacteriales Eggerthellaceae Senegalimassilia
ASV595	157	29	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium Mordavella sp Marseille-P3756
ASV596	148	37	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelatoclostridium
ASV597	185	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV598	19	165	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV599	183	0	p Actinobacteria Actinobacteriales Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium dentium
ASV600	182	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV601	0	181	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV602	181	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV603	112	68	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV604	75	104	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group unidentified [Eubacterium] coprostanoligenes groups Clostridiales bacterium 42 27
ASV605	0	178	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV606	178	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV607	178	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Hungateiclostridiaceae
ASV608	31	147	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonas
ASV609	177	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia Blautia faecis
ASV610	0	176	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV611	0	175	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillospiras
ASV612	105	69	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae
ASV613	0	174	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Fournierella
ASV614	48	126	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides bacterium NLAE-zl-H496
ASV615	171	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV616	108	62	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV617	65	103	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Howardella
ASV618	111	57	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV619	115	53	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s

ASV620	137	30	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Coprobacters
ASV621	56	111	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV622	167	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV623	164	3	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Veillonellas Veillonella atypica
ASV624	62	105	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV625	57	109	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae Holdemianias
ASV626	7	159	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Enterococcaceae Enterococcus
ASV627	0	166	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV628	0	166	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV629	0	166	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV630	0	165	p Firmicutesc Negativicuteso Acidaminococcalesf Acidaminococcaceae Phascolarctobacteriums
ASV631	0	164	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-002s
ASV632	0	162	p Firmicutesc Negativicuteso Acidaminococcalesf Acidaminococcaceae Phascolarctobacteriums
ASV633	61	100	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV634	79	81	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV635	0	159	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV636	122	37	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae Odoribacters
ASV637	0	159	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV638	159	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV639	0	158	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV640	0	157	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV641	157	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV642	66	91	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelatoclostridiaceae Erysipelatoclostridium
ASV643	119	38	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV644	157	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Enterobacteriaceae Klebsiella
ASV645	80	76	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Veillonella
ASV646	120	36	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV647	0	156	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae Odoribacters Odoribacter splanchnicus
ASV648	0	155	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV649	81	73	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV650	154	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV651	46	107	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV652	0	153	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV653	153	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV654	153	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf [Eubacterium] coprostanoligenes group unidentified [Eubacterium] coprostanoligenes group
ASV655	0	152	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Coprococcus
ASV656	150	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis
ASV657	149	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV658	54	94	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Candidatus Soleaferreas Ruminococcaceae bacterium GD6
ASV659	148	0	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Dialisters Dialister succinatiphilus
ASV660	147	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV661	72	75	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae GCA-900066575s
ASV662	112	35	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae unidentified Lachnospiraceae Lachnospiraceae bacterium Choco86
ASV663	36	110	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae Butyricimonass
ASV664	0	146	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Anaerostipess
ASV665	0	146	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Subdoligranulums
ASV666	18	127	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Doreas Dorea formicigenerans

ASV667	55	89	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae Butyricoccus
ASV668	144	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium dentium
ASV669	70	73	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV670	130	11	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group s
ASV671	102	39	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV672	66	75	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae Butyricoccus
ASV673	96	45	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV674	141	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV675	141	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonas
ASV676	68	72	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes obesi
ASV677	140	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV678	25	115	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae Butyricoccus
ASV679	31	108	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV680	83	54	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococaceae unidentified Ruminococaceae [Clostridium] leptum
ASV681	109	28	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae Libanicoccus
ASV682	0	136	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV683	135	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Hungatella
ASV684	0	134	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] eligens groups
ASV685	21	113	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV686	82	51	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae DTU089s
ASV687	0	133	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV688	2	130	p Firmicutes Clostridia
ASV689	63	69	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV690	70	62	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s
ASV691	132	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales Tissierellales Peptostreptococaceae Romboutsia
ASV692	42	89	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae UCG-009s
ASV693	131	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV694	110	20	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales Tissierellales Peptostreptococaceae Romboutsia
ASV695	130	0	p Fusobacteriota Fusobacteriia Fusobacteriales Fusobacteriaceae Fusobacterium
ASV696	129	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV697	10	118	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Turicibacter
ASV698	128	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae Subdoligranulum
ASV699	0	126	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV700	54	72	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-003s
ASV701	27	98	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae Butyricoccus
ASV702	80	45	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococaceae s
ASV703	44	80	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractor
ASV704	123	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae CAG-56s
ASV705	54	68	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV706	122	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae Subdoligranulum
ASV707	56	66	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Coprobacillus
ASV708	0	122	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV709	66	55	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas Sutterella wadsworthensis
ASV710	121	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Coprococcus
ASV711	49	71	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV712	120	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae Subdoligranulum
ASV713	119	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV714	119	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups

ASV715	36	83	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae CAG-56s
ASV716	51	68	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus callidus
ASV717	65	53	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV718	43	75	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae
ASV719	80	38	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Intestinibacters
ASV720	75	43	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ventriosum group
ASV721	79	38	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV722	104	13	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV723	83	34	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes groupg s
ASV724	60	57	p Desulfobacterota Desulfovibrionia Desulfovibrionales Desulfovibrionaceae Bilophila
ASV725	117	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups
ASV726	116	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV727	0	115	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Parasutterellas
ASV728	115	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Paraprevotella
ASV729	115	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV730	115	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV731	72	43	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV732	81	34	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes indistinctus
ASV733	0	115	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV734	14	101	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Lactococcus
ASV735	0	113	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV736	79	34	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Enterococcaceae Enterococcus
ASV737	113	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV738	57	55	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV739	112	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV740	78	33	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV741	50	61	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides goldsteinii
ASV742	70	41	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium Eubacterium sp Marseille-P3202
ASV743	69	41	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprocola
ASV744	42	68	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV745	110	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV746	110	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV747	109	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV748	58	51	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV749	18	91	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV750	0	109	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV751	101	8	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV752	20	89	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonas
ASV753	48	60	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV754	108	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautias Blautia faecis
ASV755	108	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV756	108	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV757	24	83	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae
ASV758	14	93	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV759	35	72	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas Sutterellaceae bacterium Marseille-P2968
ASV760	107	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV761	70	36	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractor
ASV762	69	37	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium

ASV763	0	106	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia
ASV764	106	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV765	0	105	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonass
ASV766	54	51	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV767	30	75	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV768	5	100	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes sp cv1
ASV769	50	54	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups
ASV770	104	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV771	104	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV772	104	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV773	61	43	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV774	0	104	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautias Blautia obeum
ASV775	75	29	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV776	23	81	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV777	10	93	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV778	0	103	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV779	103	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV780	103	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV781	102	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV782	0	101	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV783	0	101	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV784	27	74	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Epulopiscium
ASV785	100	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV786	100	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV787	0	98	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV788	75	22	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae unidentified Erysipelotrichaceae Clostridiales bacterium 60-7e
ASV789	97	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV790	97	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV791	44	52	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales
ASV792	0	96	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Fournierella
ASV793	0	96	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis
ASV794	0	96	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV795	96	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Veillonella
ASV796	96	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Veillonella
ASV797	95	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes shahii
ASV798	19	76	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV799	77	17	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacters
ASV800	45	48	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae s
ASV801	27	66	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] fissicatena group
ASV802	10	83	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Adlercreutzias
ASV803	93	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV804	93	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae
ASV805	92	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV806	92	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV807	74	18	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Marvinbryantias
ASV808	0	92	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Enterobacter
ASV809	66	25	p Desulfobacterota Desulfovibrionia Desulfovibrionales Desulfovibrionaceae s
ASV810	91	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes

ASV811	91	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV812	91	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV813	0	91	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV814	90	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV815	70	20	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Bacteroides sp DSM 12148
ASV816	0	90	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV817	20	69	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Enterorhabdus
ASV818	55	34	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV819	0	88	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV820	0	88	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Coprococcus
ASV821	88	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV822	87	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ventriosum groups
ASV823	30	57	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV824	87	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV825	0	87	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelatoclostridium Massiliomicrobiota timonensis
ASV826	0	87	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV827	0	87	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus bicirculans
ASV828	0	86	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s
ASV829	86	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV830	61	24	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV831	85	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s Clostridium tertium
ASV832	85	0	p Desulfobacterota Desulfovibrionia Desulfovibrionales Desulfovibrionaceae Desulfovibrio bacterium
ASV833	0	85	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV834	0	85	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides fragilis
ASV835	44	41	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV836	0	85	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricoccus
ASV837	84	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV838	84	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricoccus
ASV839	84	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum group
ASV840	83	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacter
ASV841	0	82	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV842	82	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprocola
ASV843	0	82	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV844	0	82	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV845	50	32	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV846	45	36	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Phoceas
ASV847	0	81	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae
ASV848	81	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Hungatella
ASV849	31	49	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonas Intestinimonas butyriciproducens
ASV850	30	50	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] ventriosum groups
ASV851	30	50	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV852	23	57	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV853	80	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea Dorea formicigenerans
ASV854	80	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacterales Enterobacteriaceae Klebsiella
ASV855	79	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas Butyricimonas virosa
ASV856	0	79	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella
ASV857	26	53	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncus
ASV858	0	78	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae Olsenella Olsenella sp GAM18

ASV859	0	78	p	Actinobacteriotac	Actinobacteriao	Bifidobacterialesf	Bifidobacteriaceag	Bifidobacteriums	Bifidobacterium breve
ASV860	0	78	p	Cyanobacteriac	Vampirivibroniao	Gastranaerophilalesf	unidentified	Gastranaerophilalesg	unidentified
Gastranaerophilales Candidatus Melainabacteria bacterium MEL.A1									
ASV861	77	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Oscillospiraceae		
ASV862	77	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Faecalibacterium	
ASV863	77	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Faecalibacteriums	
ASV864	37	40	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceae		
ASV865	4	72	p	Bacteroidotac	Bacteroidiao	Bacteroidalesf	Rikenellaceag	Alistipes	
ASV866	64	12	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceae		
ASV867	51	25	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospirales			
ASV868	0	76	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Faecalibacteriums	
ASV869	0	75	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Anaerostipess	
ASV870	75	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Blautias	Blautia faecis
ASV871	75	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	[Eubacterium] ventriosum group	
ASV872	75	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Faecalibacteriums	
ASV873	0	75	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceae		
ASV874	9	66	p	Firmicutesc	Clostridio	Clostridia	UCG-014f	g s	
ASV875	45	30	p	Desulfobacterotac	Desulfovibroniao	Desulfovibrionalesf	Desulfovibrionaceag	Bilophila	
ASV876	26	49	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	[Eubacterium] coprostanoligenes group	g s	
ASV877	0	74	p	Bacteroidotac	Bacteroidiao	Bacteroidalesf	Bacteroidaceag	Bacteroides	
ASV878	54	20	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	[Eubacterium] eligens groups	
ASV879	73	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Ruminococcus	
ASV880	73	0	p	Firmicutesc	Clostridia				
ASV881	41	32	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Coproccoccuss	Coproccoccus catus
ASV882	22	51	p	Bacteroidotac	Bacteroidiao	Bacteroidalesf	Marinifilaceag	Butyricimonass	
ASV883	27	46	p	Bacteroidotac	Bacteroidiao	Bacteroidalesf	Marinifilaceag	Butyricimonass	
ASV884	3	69	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Oscillospiraceag	UCG-005s	
ASV885	0	72	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Anaerostipess	
ASV886	0	72	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Oscillospiraceag	UCG-005s	
ASV887	72	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Faecalibacteriums	
ASV888	0	71	p	Firmicutesc	Bacillio	Lactobacillalesf	Enterococcaceag	Enterococcus	
ASV889	71	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Roseburia	
ASV890	71	0	p	Bacteroidotac	Bacteroidiao	Bacteroidalesf	Bacteroidaceag	Bacteroidess	Bacteroides finegoldii
ASV891	46	25	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	[Ruminococcus] torques group	
ASV892	0	71	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Blautia	
ASV893	5	65	p	Firmicutesc	Clostridio	Peptostreptococcales-Tissierellalesf	Peptostreptococcaceag	Peptostreptococcus	
Peptostreptococcus anaerobius									
ASV894	70	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	[Eubacterium] xylanophilum groups	
ASV895	70	0	p	Desulfobacterotac	Desulfovibroniao	Desulfovibrionalesf	Desulfovibrionaceag	Bilophila	
ASV896	26	43	p	Firmicutesc	Clostridio	Christensenellalesf	Christensenellaceag	s	
ASV897	0	69	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Fusicatenibacters	
ASV898	25	44	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceag	Lachnospiraceae	ND3007 groups
ASV899	0	69	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Ruminococcaceag	Faecalibacterium	
ASV900	69	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Clostridialesf	Clostridiaceag	Clostridium sensu stricto 1s	swine fecal bacterium SD-Pec10
ASV901	32	36	p	Firmicutesc	Clostridio	Peptostreptococcales-Tissierellalesf	Anaerovoracaceag	Family XIII AD3011 groups	
ASV902	68	0	p	Firmicutesc	Bacillio	Erysipelotrichalesf	Erysipelotrichaceag	Holdemanellas	
ASV903	68	0	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceae		
ASV904	31	37	p	Firmicutesc	Clostridio	Oscillospiralesf	Butyricicoccaceag	Butyricicoccus	
ASV905	0	68	p	Firmicutesc	Clostridio	Lachnospiralesf	Lachnospiraceae		
ASV906	0	68	p	Desulfobacterotac	Desulfovibroniao	Desulfovibrionalesf	Desulfovibrionaceag	Bilophila	

ASV907	25	43	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae g Butyricimonass
ASV908	0	68	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Blautia
ASV909	38	30	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g [Ruminococcus] torques groups
ASV910	0	68	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceae g Streptococcus
ASV911	13	55	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae g Oscillibacters
ASV912	0	67	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceae g Streptococcus
ASV913	45	22	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae g Holdemanias
ASV914	34	33	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Roseburias Roseburia inulinivorans
ASV915	22	45	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae g Paludicolas
ASV916	38	29	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Dorea
ASV917	0	67	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae g Holdemanellas
ASV918	67	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridialesf Clostridiaceae g Clostridium sensu stricto 1s swine fecal bacterium SD-Pec10
ASV919	67	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV920	67	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Blautia
ASV921	66	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Blautia
ASV922	0	66	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV923	0	66	p Proteobacteriac Alphaproteobacteriao Rhodospirillalesf g s
ASV924	66	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae g Odoribacter
ASV925	0	66	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae g s
ASV926	32	34	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Eisenbergiella
ASV927	2	64	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae g Oscillibacter
ASV928	32	34	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae g Family XIII AD3011 groups
ASV929	0	65	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Doreas Dorea formicigenerans
ASV930	11	54	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae g UCG-005s
ASV931	0	65	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV932	27	38	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae g UCG-005s
ASV933	33	32	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae g Butyricimonass
ASV934	22	43	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Sellimonass
ASV935	0	65	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelatoclostridiaceae g Catenibacteriums
ASV936	65	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceae g Senegalimassilias
ASV937	65	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae g Sutterellas
ASV938	7	58	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g Anaerostipes
ASV939	0	64	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae g Faecalibacterium
ASV940	64	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae g Bacteroides
ASV941	64	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae g Alistipess Alistipes sp N15.MGS-157
ASV942	38	26	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae g Family XIII AD3011 groups
ASV943	10	54	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae g Christensenellaceae R-7 groups
ASV944	28	36	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Butyricicoccaceae g UCG-009s
ASV945	63	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Enterobacteriaceae g Escherichia-Shigella
ASV946	0	63	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae g Subdoligranulums
ASV947	63	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae g Faecalibacterium
ASV948	47	15	p Firmicutesc Clostridia
ASV949	0	62	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Coriobacteriaceae g Collinsellas Collinsella tanakaei
ASV950	55	7	p Firmicutesc Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV951	0	61	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae g [Eubacterium] hallii groups
ASV952	55	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV953	0	60	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceae g Gordonibacter
ASV954	0	60	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae g s
ASV955	58	2	p Firmicutesc Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s

ASV956	0	60	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterella
ASV957	0	60	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV958	60	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV959	60	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus bacterium ic1277
ASV960	0	59	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV961	59	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Dorea
ASV962	30	29	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Paraprevotellas Paraprevotella clara
ASV963	0	59	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis
ASV964	22	36	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautias Blautia obeum
ASV965	41	17	p Actinobacteriotac Coriobacteriao Coriobacterialesf Eggerthellaceae Enterorhabduss
ASV966	45	13	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV967	58	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV968	58	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV969	11	47	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Anaerofilums
ASV970	16	41	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae Merdibacters
ASV971	41	16	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Fenollarias
ASV972	15	42	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Defluviitaleaceae Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV973	0	57	p Firmicutesc Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV974	20	37	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV975	0	57	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Enterobacteriaceae Enterobacter
ASV976	33	24	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV977	57	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV978	0	56	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV979	56	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV980	11	45	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae s
ASV981	13	42	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Coprobacter
ASV982	55	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV983	55	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV984	55	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] ruminantium groups
ASV985	0	55	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae Odoribacters Odoribacter splanchnicus
ASV986	54	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV987	54	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV988	54	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV989	12	42	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV990	0	54	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV991	0	54	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Pasteurellaceae Haemophilus
ASV992	20	34	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae [Eubacterium] nodatum groups
Ihubacter massiliensis			
ASV993	53	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceae Odoribacters Odoribacter splanchnicus
ASV994	0	53	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV995	53	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacterialesf Enterobacteriaceae
ASV996	0	53	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Coprobacters
ASV997	53	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV998	41	12	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides finegoldii
ASV999	40	13	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1000	12	41	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae unidentified Oscillospiraceas Clostridium sp GD3
ASV1001	0	53	p Desulfobacterotac Desulfovibrioniao Desulfovibrionalesf Desulfovibrionaceae Bilophila
ASV1002	36	16	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceae Streptococcus
ASV1003	39	13	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s

ASV1004	31	21	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1005	0	52	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1006	52	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus Ruminococcus callidus
ASV1007	52	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV1008	52	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Klebsiella
ASV1009	51	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV1010	51	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacter
ASV1011	51	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1012	47	4	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas Butyricimonas virosa
ASV1013	0	51	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1014	19	32	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1015	0	50	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter Colidextribacter massiliensis
ASV1016	27	23	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1017	31	19	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1018	31	19	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-003s
ASV1019	50	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia Blautia faecis
ASV1020	50	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV1021	50	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1022	50	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-002s
ASV1023	40	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV1024	49	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Muribaculaceae s
ASV1025	49	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricoccaceae Butyricoccus
ASV1026	10	39	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales g s
ASV1027	49	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV1028	20	29	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups bacterium YE57
ASV1029	0	49	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1030	0	49	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV1031	24	25	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonas
ASV1032	0	48	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1033	0	48	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1034	48	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1035	48	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1036	48	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s swine fecal bacterium SD-Pec10
ASV1037	48	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1038	28	19	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Defluviitaleaceae Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1039	47	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium breve
ASV1040	47	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1041	47	0	p Desulfobacterota Desulfovibrionia Desulfovibrionales Desulfovibrionaceae s
ASV1042	47	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1043	47	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1044	0	46	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Catenibacterium
ASV1045	46	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV1046	46	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Bacteroides sp Smarlab 3302398
ASV1047	0	46	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1048	0	46	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 group g s
ASV1049	0	46	p Actinobacteriota Actinobacteria Micrococcales Micrococcaceae Rothia Rothia mucilaginosa
ASV1050	4	41	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Gordonibacter Gordonibacter urolithinfaciens
ASV1051	45	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia

ASV1052	45	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1053	45	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1054	45	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1055	45	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyrivibrio
ASV1056	45	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1057	45	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV1058	44	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae [Eubacterium] siraeum groups
ASV1059	0	44	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1060	44	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae Latilactobacillus
ASV1061	25	19	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1062	0	44	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1063	0	44	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV1064	44	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides merdae
ASV1065	34	10	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1066	36	8	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae [Eubacterium] nodatum groups
ASV1067	31	13	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Enterococcaceae Enterococcus
ASV1068	10	34	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae
ASV1069	0	44	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV1070	21	23	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1071	16	27	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1072	43	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelotrichaceae UCG-003
ASV1073	43	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV1074	43	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Paraprevotella Paraprevotella clara
ASV1075	39	4	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelotrichaceae UCG-003
ASV1076	0	43	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1077	17	26	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides sp CT06
ASV1078	0	43	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV1079	0	43	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1080	0	43	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s
ASV1081	7	35	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonas Lachnoclostridium phocaense
ASV1082	0	42	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1083	16	26	p Firmicutes unidentified Firmicutes DTU014f g s
ASV1084	0	42	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Enterobacter
ASV1085	25	17	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae FCS020 groups
ASV1086	7	35	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV1087	0	42	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1088	0	41	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-003s
ASV1089	41	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyrivibrio
ASV1090	41	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s swine fecal bacterium SD-Pec10
ASV1091	41	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV1092	0	41	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1093	31	10	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1094	0	41	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelotrichaceae UCG-003
ASV1095	0	41	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV1096	10	31	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Enteroscapia Enteroscapia ruberi
ASV1097	13	28	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV1098	0	41	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1099	0	41	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1100	13	28	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s

ASV1101	40	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV1102	40	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV1103	40	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1104	40	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1105	40	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV1106	40	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV1107	40	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-001s Lachnospiraceae bacterium TF01-11
ASV1108	40	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobuss
ASV1109	40	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Odoribacters Odoribacter laneus
ASV1110	0	40	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1111	40	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV1112	0	40	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1113	0	40	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea
ASV1114	0	40	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups
ASV1115	0	40	p Desulfobacterotac Desulfobacterotac Desulfobacterotac Desulfobacterotac Desulfobacterotacaceae Bilophila
ASV1116	0	40	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Adlercreutzias
ASV1117	14	26	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Defluviitaleaceae Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1118	0	40	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1119	39	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV1120	39	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV1121	39	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV1122	39	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV1123	39	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1s swine fecal bacterium SD-Pec10
ASV1124	39	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis
ASV1125	39	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocccaceae Butyricococcus
ASV1126	0	39	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1127	0	39	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1128	0	39	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1129	8	31	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Angelakisellas Ruminococcus sp Marseille-P3217
ASV1130	15	24	p Firmicutes Clostridia
ASV1131	0	38	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1132	0	38	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocccaceae Butyricococcus Butyricococcus sp K4410.MGS-46
ASV1133	38	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1134	38	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobuss
ASV1135	38	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV1136	38	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburias Roseburia intestinalis
ASV1137	38	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV1138	38	0	p Firmicutes Bacillia RF39f g s
ASV1139	37	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia
ASV1140	37	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Dorea
ASV1141	37	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV1142	37	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV1143	37	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Paraprevotellas Paraprevotella clara
ASV1144	37	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1145	0	37	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae s
ASV1146	0	37	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV1147	19	18	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Catenibacillus Catenibacillus scindens

ASV1148	17	20	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV1149	0	37	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1150	7	30	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1151	34	2	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae Peptococcus
ASV1152	8	28	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyrivimonas
ASV1153	36	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1154	36	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1155	36	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyrivimonas
ASV1156	36	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides johnsonii
ASV1157	20	15	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1158	0	35	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyrivococcaceae Butyrivococcus
ASV1159	8	27	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV1160	35	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV1161	0	35	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1162	4	31	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1163	10	25	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillospiras
ASV1164	34	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae NK4A214 group
ASV1165	34	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Romboutsia
ASV1166	34	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella
ASV1167	34	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1168	34	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV1169	34	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Odoribacter Odoribacter laneus
ASV1170	0	34	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1171	0	34	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1172	0	34	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum group
ASV1173	0	34	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautias Blautia obeum
ASV1174	4	30	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Negativibacillus
ASV1175	23	10	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1176	33	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1177	33	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-003s
ASV1178	33	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1179	33	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV1180	0	33	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyrivimonas
ASV1181	0	33	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Intestinibacter
ASV1182	0	33	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes sp N15.MGS-157
ASV1183	0	33	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyrivococcaceae Butyrivococcus
ASV1184	31	2	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1185	13	20	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncus Anaerotruncus sp MT15
ASV1186	14	19	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1187	0	33	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1188	0	32	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1189	32	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gauvreauii groups
ASV1190	32	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacter
ASV1191	32	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV1192	32	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1193	32	0	p Firmicutes Bacilli RF39f g s
ASV1194	32	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] gnavus groups
ASV1195	32	0	p Desulfobacterota Desulfobacteriota Desulfobacteriales Desulfobacteriaceae Desulfobacter

ASV1196	32	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV1197	0	32	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautias Blautia faecis
ASV1198	0	32	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1199	0	32	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1200	25	7	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Butyricocccaceae UCG-009
ASV1201	0	32	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV1202	4	28	p Firmicutes Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae
ASV1203	0	32	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1204	0	32	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1205	31	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1206	31	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterellas
ASV1207	31	0	p Firmicutes Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV1208	31	0	p Firmicutes Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV1209	31	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae NK4A214 group
ASV1210	31	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipes
ASV1211	19	12	p Firmicutes Clostridio Peptococcalesf Peptococccaceae s
ASV1212	0	31	p Firmicutes Bacillio RF39f g s
ASV1213	23	8	p Firmicutes Bacillio Lactobacillalesf Lactobacillaceae Lactobacillus
ASV1214	12	19	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae UBA1819s
ASV1215	6	25	p Firmicutes Bacillio Lactobacillalesf Lactobacillaceae Lactiplantibacillus
ASV1216	13	18	p Cyanobacteria Vampirivibronia Gastranaerophilalesf g s
ASV1217	0	30	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Dorea
ASV1218	30	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterialesf Eggerthellaceae Eggerthellas
ASV1219	0	30	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae
ASV1220	14	16	p Firmicutes Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae unidentified Erysipelotrichaceae Clostridiales bacterium 60-7e
ASV1221	11	19	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Pseudoflavonifractors
ASV1222	0	30	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Doreas Dorea formicigenerans
ASV1223	11	19	p Firmicutes Bacillio RF39f g s
ASV1224	0	30	p Firmicutes Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1225	18	12	p Firmicutes Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1226	0	30	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV1227	29	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV1228	29	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Butyricocccaceae Butyricococcus
ASV1229	29	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1230	29	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV1231	29	0	p Firmicutes Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococccaceae Intestinibacters
ASV1232	29	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae
ASV1233	0	29	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipes Alistipes finegoldii
ASV1234	17	12	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV1235	3	26	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterialesf Coriobacteriaceae Collinsellas [Collinsella] massiliensis
ASV1236	0	29	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococccaceae Candidatus Soleaferrea
ASV1237	0	29	p Actinobacteriota Actinobacteriia Micrococcalesf Micrococccaceae Rothia
ASV1238	0	29	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Tyzzerellas Anaerotignum lactatifermentans
ASV1239	23	6	p Firmicutes
ASV1240	4	25	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides nordii
ASV1241	28	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterellas Sutterellaceae bacterium Marseille-P2968
ASV1242	28	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups

ASV1243	28	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1244	28	0	p Verrucomicrobiota Lentisphaeria Victivallales Victivallaceae Victivallis
ASV1245	28	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1246	28	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides fluxus
ASV1247	28	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV1248	0	28	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyrivibrio
ASV1249	25	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Shuttleworthia
ASV1250	0	28	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV1251	0	28	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacterales Enterobacteriaceae Enterobacter
ASV1252	0	28	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 group g s
ASV1253	0	28	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacter Eubacterium ramulus
ASV1254	0	28	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1255	0	28	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1256	10	18	p Firmicutes Clostridia Eubacterales Anaerofustaceae Anaerofustis Anaerofustis sp Marseille-P2832
ASV1257	15	13	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1258	5	23	p Firmicutes unidentified Firmicutes DTU014f g s
ASV1259	19	9	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes
ASV1260	0	27	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups
ASV1261	27	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV1262	27	0	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV1263	27	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Negativibacillus
ASV1264	27	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1265	27	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1266	27	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1267	0	27	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae ND3007 groups
ASV1268	0	27	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1269	0	27	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Pseudoflavonifractor
ASV1270	0	27	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1271	0	27	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV1272	0	27	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Fournierella
ASV1273	0	27	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum groups
ASV1274	11	16	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1275	11	16	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales Selenomonadales Veillonellaceae Veillonella Veillonella atypica
ASV1276	5	22	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Defluviitaleaceae Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1277	20	7	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1278	26	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Odoribacter Odoribacter laneus
ASV1279	26	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Coprococcus Coprococcus catus
ASV1280	26	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1281	26	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella
ASV1282	26	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Doreas
ASV1283	26	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacterales Enterobacteriaceae
ASV1284	8	18	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1285	26	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] eligens groups
ASV1286	22	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Defluviitaleaceae Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1287	14	12	p Firmicutes
ASV1288	0	26	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Eisenbergiella
ASV1289	10	16	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1290	25	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacter

ASV1291	11	14	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1292	0	25	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricoccus
ASV1293	0	25	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1294	25	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1295	25	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV1296	25	0	p Firmicutes Clostridia
ASV1297	0	25	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales unidentified Coriobacteriales Raoultibacter Raoultibacter massiliensis
ASV1298	0	25	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae
ASV1299	0	25	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes Alistipes shahii
ASV1300	2	23	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotellas Prevotella disiens
ASV1301	15	10	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Catenibacillus
ASV1302	0	25	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1303	0	25	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium bacterium NLAE-zl-P408
ASV1304	11	14	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1305	0	25	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella
ASV1306	0	24	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae
ASV1307	24	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Megasphaera Megasphaera micronuciformis
ASV1308	24	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacter Coprobacter secundus
ASV1309	24	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricoccus
ASV1310	24	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1311	9	15	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1312	0	24	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV1313	24	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Megasphaera Megasphaera micronuciformis
ASV1314	0	24	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1315	0	24	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1316	0	24	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractors
ASV1317	7	17	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1318	2	22	p Proteobacteria Alphaproteobacteria Rhodospirillales g s
ASV1319	0	24	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV1320	13	11	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Fournierella
ASV1321	23	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1322	23	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacter
ASV1323	23	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncus
ASV1324	23	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1325	23	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterella Sutterella wadsworthensis
ASV1326	0	23	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae s
ASV1327	3	20	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1328	0	23	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV1329	0	23	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1330	0	23	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1331	13	10	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae
ASV1332	0	23	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1333	22	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1334	22	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales g s
ASV1335	11	11	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1336	22	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1337	22	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1

ASV1338	0	22	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1339	0	22	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceag Butyricimonass
ASV1340	0	22	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag UCG-005s
ASV1341	0	22	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf [Eubacterium] coprostanoligenes groupg unidentified [Eubacterium] coprostanoligenes groups Clostridiales bacterium 42 27
ASV1342	8	14	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1343	0	22	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroidess Bacteroides sp
ASV1344	7	15	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Ezakiellas
ASV1345	13	9	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1346	0	22	p Firmicutesc Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1347	20	2	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag Christensenellaceae R-7 groups
ASV1348	0	22	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceag Alistipess Alistipes sp cv1
ASV1349	21	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Faecalibacteriums
ASV1350	21	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1351	21	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceag Family XIII UCG-001s
ASV1352	21	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Anaerofilums
ASV1353	21	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag UCG-003s
ASV1354	21	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1355	21	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Coriobacteriaceag Enorma
ASV1356	21	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1357	0	21	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Blautia
ASV1358	18	3	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceag Family XIII AD3011 groups
ASV1359	0	21	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Blautia
ASV1360	0	21	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag [Ruminococcus] torques group
ASV1361	15	6	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceag Streptococcuss Streptococcus mutans
ASV1362	14	7	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Defluviitaleaceag Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1363	0	21	p Firmicutesc Clostridio Monoglobalesf Monoglobaceag Monoglobuss
ASV1364	20	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceag Coprobacters
ASV1365	20	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Eggerthellaceag Adlercreutzias
ASV1366	20	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1367	20	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag Pseudoflavonifractors
ASV1368	20	0	p Firmicutesc Clostridia
ASV1369	20	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1370	4	16	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1371	5	15	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Paludicolas
ASV1372	0	20	p Actinobacteriotac Coriobacteriiao Coriobacterialesf Atopobiaceag Olsenella
ASV1373	0	20	p Actinobacteriotac Actinobacteriiao Actinomycetalesf Actinomycetaceag Actinomycess Schaalia turicensis
ASV1374	0	20	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag Christensenellaceae R-7 groups
ASV1375	6	14	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag Intestinimonass
ASV1376	17	3	p Firmicutesc Clostridia
ASV1377	3	17	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae
ASV1378	0	20	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1379	14	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceag Prevotellas
ASV1380	0	19	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Faecalibacteriums
ASV1381	19	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1382	19	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Defluviitaleaceag Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1383	19	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceag unidentified Prevotellaceaes Prevotella sp AG487 50 53
ASV1384	19	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag UCG-003s
ASV1385	19	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnospiraceae UCG-004s

ASV1386	19	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1387	19	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonass Lachnoclostridium phocaense
ASV1388	12	7	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1389	13	6	p Firmicutes Clostridia Eubacteriales Anaerofustaceae Anaerofustis Anaerofustis sp Marseille-P2832
ASV1390	0	19	p Firmicutes Clostridia
ASV1391	8	11	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1392	3	16	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1393	0	19	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Sellimonas
ASV1394	9	10	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1395	0	19	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotellas
ASV1396	0	19	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Turicibacters
ASV1397	0	19	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1398	18	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1399	14	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1400	0	18	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1401	18	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups iron-reducing bacterium enrichment culture clone HN70
ASV1402	18	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1403	18	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Merdibacters
ASV1404	18	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricoccaceae UCG-009s
ASV1405	18	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1406	18	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1407	0	18	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1408	0	18	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacters
ASV1409	0	18	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricoccaceae Butyricoccus
ASV1410	14	4	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelatoclostridium Massiliomicrobiota timonensis
ASV1411	11	7	p Firmicutes Clostridia
ASV1412	0	18	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces Schaalii odontolytica
ASV1413	0	18	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales g s
ASV1414	10	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV1415	0	18	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1416	0	18	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Catabacters Catabacter hongkongensis
ASV1417	14	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Defluviitaleaceae Defluviitaleaceae UCG-011s
ASV1418	15	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacters Coprobacter secundus
ASV1419	17	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae s
ASV1420	17	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1421	17	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobuss
ASV1422	17	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1423	17	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Porphyromonadaceae Porphyromonass Porphyromonas bennonis
ASV1424	17	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1425	17	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonass Intestinimonas sp GD2
ASV1426	4	13	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1427	0	17	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Coriobacteriaceae Enorma
ASV1428	13	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1429	0	17	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Coriobacteriaceae Collinsella
ASV1430	0	17	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1431	12	5	p Firmicutes Clostridia
ASV1432	3	14	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1433	0	17	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae

ASV1434	13	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1435	16	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1436	16	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1437	16	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Butyricocccaceae Butyricococcus
ASV1438	16	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1439	16	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf [Eubacterium] coprostanoligenes groupg s
ASV1440	16	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups bacterium enrichment culture clone M137
ASV1441	16	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetalesf Actinomycetaceae Actinomyces Schaalii odontolytica
ASV1442	16	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1443	5	11	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1444	16	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1445	6	10	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceae Dielmas Dielma fastidiosa
ASV1446	0	16	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1447	0	16	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Barnesiellaceae Coprobacters
ASV1448	0	16	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1449	0	16	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Catenibacillus Catenibacillus scindens
ASV1450	7	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae s
ASV1451	0	16	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1452	6	10	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospiralesf Ruminococcaceae s
ASV1453	4	12	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV1454	8	8	p Actinobacteriota Coriobacteria Coriobacterialesf Eggerthellaceae Enteroscapios Enteroscapio rubneri
ASV1455	15	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillalesf Lactobacillaceae Pediococcus
ASV1456	15	0	p Verrucomicrobiota Verrucomicrobiae Verrucomicrobialesf Akkermansiaceae Akkermansia
ASV1457	15	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1458	15	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderialesf Sutterellaceae Sutterellas Sutterella wadsworthensis
ASV1459	15	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1460	15	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Prevotellaceae Paraprevotellas
ASV1461	15	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1462	15	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides Parabacteroides distasonis
ASV1463	15	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1464	15	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae
ASV1465	6	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae Oscillospiras
ASV1466	3	12	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV1467	7	8	p Firmicutes Clostridia Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1468	0	15	p Actinobacteriota Coriobacteria Coriobacterialesf Eggerthellaceae Enterorhabdus
ASV1469	0	15	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1470	0	15	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetalesf Actinomycetaceae Actinomyces Schaalii odontolytica
ASV1471	0	15	p Firmicutes
ASV1472	7	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae Oscillibacter
ASV1473	0	15	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-002s
ASV1474	5	10	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae Oscillibacter
ASV1475	6	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1476	3	12	p Firmicutes Clostridia
ASV1477	8	7	p Firmicutes Clostridia
ASV1478	0	15	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1479	0	15	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Marinifilaceae Odoribacters Odoribacter splanchnicus
ASV1480	14	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV1481	8	6	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae

ASV1482	11	3	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceag Actinomycetes
ASV1483	14	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1484	14	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1485	14	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1486	14	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1487	14	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriao Coriobacteriales
ASV1488	14	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Catenibacillus Catenibacillus scindens
ASV1489	14	0	p Firmicutesc Bacillio RF39f g s
ASV1490	0	14	p Firmicutesc Clostridio Eubacterialesf Eubacteriaceag Eubacteriums Eubacterium limosum
ASV1491	6	8	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV1492	3	11	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceag s
ASV1493	0	14	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Sutterellaceag Sutterellas
ASV1494	4	10	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceag s
ASV1495	0	14	p Firmicutesc Clostridio Clostridialesf Clostridiaceag Clostridium sensu stricto 1s
ASV1496	0	14	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Anaerostipes
ASV1497	0	14	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceag Parabacteroides
ASV1498	0	14	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceag s
ASV1499	4	10	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag Papillibacters
ASV1500	0	14	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Anaerotruncuss Anaerotruncus sp AT3
ASV1501	0	14	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceag Dielmas Dielma sp Marseille-P3110
ASV1502	12	2	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceag Actinomycess Actinomycetes graevenitzi
ASV1503	0	14	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1504	7	7	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceag Family XIII AD3011 groups
ASV1505	13	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1506	13	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1507	13	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Blautia
ASV1508	13	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag Pseudoflavonifractors
ASV1509	13	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceag Odoribacters Odoribacter splanchnicus
ASV1510	13	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceag Family XIII UCG-001s
ASV1511	13	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV1512	13	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV1513	13	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnoclostridium
ASV1514	13	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1515	13	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceag Romboutsias
ASV1516	13	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1517	13	0	p Firmicutesc Clostridio Monoglobalesf Monoglobaceag Monoglobuss
ASV1518	13	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnoclostridium
ASV1519	13	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Ruminococcuss Clostridiaceae bacterium DJF VR76
ASV1520	13	0	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag Christensenellaceae R-7 groups
ASV1521	13	0	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceag Holdemania
ASV1522	13	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag UCG-005s
ASV1523	3	10	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag Christensenellas Christensenella massiliensis
ASV1524	0	13	p Firmicutesc Clostridio Peptococcalesf Peptococcaceag s
ASV1525	0	13	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceag [Eubacterium] nodatum groups
Ihubacter massiliensis			
ASV1526	0	13	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceag Butyricimonass
ASV1527	0	13	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag NK4A214 group
ASV1528	0	13	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceag Actinomycess Schaalia odontolytica
ASV1529	0	13	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnospiraceae UCG-010s

ASV1530	0	13	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV1531	0	13	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum group
ASV1532	0	13	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1533	3	10	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Tuzzerellas
ASV1534	10	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1535	6	7	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1536	0	13	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Odoribacter
ASV1537	0	13	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1538	0	13	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1539	0	13	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1540	0	13	p Verrucomicrobiota Verrucomicrobiae Opitutales Puniceococcaceae s
ASV1541	12	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae unidentified Erysipelotrichaceae Clostridia bacterium 60-7e
ASV1542	12	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1543	12	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1544	0	12	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1545	0	12	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1546	0	12	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1547	0	12	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Tyzzerellas Anaerostipes lactatifermentans
ASV1548	3	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1549	0	12	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1550	0	12	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Frisingicoccus
ASV1551	0	12	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-007s
ASV1552	10	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillospiras
ASV1553	4	8	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV1554	0	12	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1555	9	3	p Firmicutes Clostridia
ASV1556	11	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1557	11	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes Anaerostipes rhamnosivorans
ASV1558	11	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Parasutterella Parasutterella secunda
ASV1559	11	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV1560	11	0	p Firmicutes Clostridia Eubacteriales Anaerofustaceae Anaerofustis Anaerofustis sp Marseille-P2832
ASV1561	11	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-004s
ASV1562	11	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1563	11	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1564	11	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1565	11	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1566	11	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricococcaceae UCG-009
ASV1567	11	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1568	11	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncus
ASV1569	11	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1570	0	11	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricococcaceae UCG-009
ASV1571	0	11	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1572	11	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1573	0	11	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1574	7	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1575	7	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1576	2	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1577	0	11	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae GCA-900066755s

ASV1578	9	2	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV1579	2	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1580	0	11	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1581	2	9	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1582	3	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Harryflintias Harryflintia acetispora
ASV1583	7	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Phoeas
ASV1584	0	11	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides nordii
ASV1585	0	11	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV1586	0	11	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1587	0	11	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1588	0	11	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacters Colidextribacter massiliensis
ASV1589	6	5	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 group g s
ASV1590	10	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-001s Lachnospiraceae bacterium TF01-11
ASV1591	0	10	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Pasteurellaceae Haemophilus Haemophilus pittmaniae
ASV1592	10	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Oribacterium
ASV1593	10	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV1594	10	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1595	10	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1596	10	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV1597	10	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides nordii
ASV1598	10	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Dialister Dialister propionificiens
ASV1599	10	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Veillonella
ASV1600	10	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae unidentified Oscillospiraceae Intestinimonas sp GM5
ASV1601	0	10	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerofilum
ASV1602	0	10	p Cyanobacteria Vampirivibrionia Gastranaerophilales unidentified Gastranaerophilales unidentified Gastranaerophilales
ASV1603	4	6	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1604	0	10	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Klebsiella
ASV1605	0	10	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotellas Prevotella bivia
ASV1606	0	10	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae unidentified Lachnospiraceae bacterium enrichment culture clone Ecwsrb026
ASV1607	0	10	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Pseudoflavonifractors
ASV1608	0	10	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1609	2	8	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1610	0	10	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV1611	0	10	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Alistipes
ASV1612	0	10	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Finegoldias
ASV1613	0	10	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Marinifilaceae Butyricimonas
ASV1614	0	10	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Faecalitaleas
ASV1615	2	8	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Pasteurellaceae Haemophilus
ASV1616	0	10	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella
ASV1617	0	10	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1618	9	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Terrisporobacters
ASV1619	0	9	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1620	0	9	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacters
ASV1621	9	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacters
ASV1622	9	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1623	9	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV1624	9	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Gordonibacter

ASV1625	9	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroidess
ASV1626	2	7	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1627	9	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1628	9	0	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceag Actinomycess Schaalia odontolytica
ASV1629	9	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceag Prevotellas Prevotella buccalis
ASV1630	9	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1631	9	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1632	9	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceag Prevotella 9
ASV1633	9	0	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag s
ASV1634	9	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnospiraceae NK4A136 groups Lachnospiraceae bacterium GAM79
ASV1635	0	9	p Firmicutesc Bacillio Staphylococcalesf Staphylococcaceag Staphylococcus
ASV1636	9	0	p Firmicutesc Clostridia
ASV1637	0	9	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnospiras
ASV1638	0	9	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag UCG-002s
ASV1639	0	9	p Desulfobacterotac Desulfovibrioniao Desulfovibrionalesf Desulfovibrionaceag Bilophilas
ASV1640	0	9	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroidess Bacteroides plebeius
ASV1641	0	9	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1642	0	9	p Desulfobacterotac Desulfovibrioniao Desulfovibrionalesf Desulfovibrionaceag Desulfovibrio
ASV1643	4	5	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1644	0	9	p Firmicutesc Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelotrichaceag Solobacteriums Solobacterium moorei
ASV1645	0	9	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1646	0	9	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag s
ASV1647	0	9	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Anaerococcuss Anaerococcus vaginalis
ASV1648	0	9	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroidess
ASV1649	0	9	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceag Family XIII AD3011 groups
ASV1650	0	9	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1651	0	9	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceag Lachnoclostridium
ASV1652	6	3	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1653	0	9	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Peptoniphilus
ASV1654	0	9	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1655	8	0	p Firmicutesc Clostridio Clostridia UCG-014f g s
ASV1656	8	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1657	8	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1658	8	0	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Corynebacterialesf Corynebacteriaceag Corynebacteriums Corynebacterium argentoratense
ASV1659	8	0	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceag Christensenellaceae R-7 group
ASV1660	8	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospirales
ASV1661	8	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroides
ASV1662	8	0	p Firmicutesc Bacillio Staphylococcalesf Gemellaceag Gemellas
ASV1663	8	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceag Candidatus Soleaferreas
ASV1664	8	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1665	8	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1666	8	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1667	8	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Marinifilaceag Butyricimonass
ASV1668	8	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceag Bacteroidess Bacteroides sp
ASV1669	8	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1670	8	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1671	8	0	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceag Actinomycess Schaalia odontolytica
ASV1672	8	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceag Pseudoflavonifractors

ASV1673	8	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1674	8	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1675	8	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae DTU089s
ASV1676	8	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1677	8	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Negativibacillus
ASV1678	8	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1679	8	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1680	8	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV1681	0	8	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1682	8	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1683	0	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1684	0	8	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae Lactobacillus
ASV1685	0	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonas Intestinimonas sp GD2
ASV1686	6	2	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1687	0	8	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Peptostreptococcus
ASV1688	5	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacter
ASV1689	0	8	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1690	0	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocccaceae Butyricoccus
ASV1691	0	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1692	4	4	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1693	0	8	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium breve
ASV1694	0	8	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1695	6	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncus
ASV1696	0	8	
ASV1697	8	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerofilum
ASV1698	8	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups Christensenella sp Marseille-P3954
ASV1699	5	3	p Firmicutes
ASV1700	8	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1701	0	8	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1702	0	8	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1703	4	4	p Firmicutes Clostridia
ASV1704	0	8	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1705	7	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1706	7	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacter
ASV1707	0	7	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae GCA-900066575s
ASV1708	7	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques groups
ASV1709	7	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1710	7	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces Schaalii odontolytica
ASV1711	7	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Candidatus Soleaferreas
ASV1712	7	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1713	7	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillospiras
ASV1714	7	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Eisenbergiella
ASV1715	7	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1716	7	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae [Eubacterium] nodatum groups
ASV1717	7	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes groupg s
ASV1718	7	0	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV1719	7	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1720	7	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerofilum

ASV1721	7	0	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1722	7	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriao Coriobacterialesf Eggerthellaceae Slackias Enterorhabdus sp Marseille-P3203T
ASV1723	7	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Fournierellas
ASV1724	7	0	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV1725	7	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1726	7	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Butyricocccaceae UCG-009s
ASV1727	7	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Intestinimonas Intestinimonas timonensis
ASV1728	7	0	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae s
ASV1729	7	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1730	7	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Colidextribacters
ASV1731	7	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriao Coriobacterialesf Atopobiaceae Olsenella
ASV1732	0	7	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae GCA-900066575s
ASV1733	0	7	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Agathobacters
ASV1734	0	7	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1735	0	7	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV1736	4	3	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1737	0	7	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV1738	0	7	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Barnesiella
ASV1739	0	7	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1740	0	7	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae unidentified Oscillospiraceae Pseudoflavonifactor sp Marseille-P3106
ASV1741	0	7	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV1742	0	7	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae
ASV1743	0	7	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess
ASV1744	0	7	p Firmicutes Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Veillonellas Veillonella atypica
ASV1745	4	3	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1746	0	7	p Firmicutes Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Parvimonas
ASV1747	2	5	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1748	0	7	p Firmicutes Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Anaerococcus
ASV1749	0	7	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1750	0	7	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1751	0	7	p Desulfobacterotac Desulfovibrioniao Desulfovibrionalesf Desulfovibrionaceae s
ASV1752	0	7	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Actinomycetalesf Actinomycetaceae Actinomycess Schaalia odontolytica
ASV1753	3	4	p Firmicutes
ASV1754	0	7	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV1755	2	5	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae
ASV1756	0	7	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Prevotellaceae Prevotellas Prevotella bivia
ASV1757	0	7	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1758	0	7	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Barnesiellaceae Barnesiellas
ASV1759	6	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV1760	6	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospirales
ASV1761	6	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1762	6	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf UCG-010g s
ASV1763	6	0	p Firmicutes Bacillio Izemoplasmatalesf g s
ASV1764	6	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1765	3	3	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae s
ASV1766	6	0	p Firmicutes unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1767	6	0	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1768	6	0	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Colidextribacters

ASV1769	6	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Enterobacteralesf Pasteurellaceae Haemophilus
ASV1770	6	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV1771	6	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV1772	6	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Marvinbryantias
ASV1773	6	0	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV1774	6	0	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceae Streptococcuss Streptococcus anginosus
ASV1775	6	0	p Actinobacteriotac Coriobacteriao Coriobacteralesf Eggerthellaceae
ASV1776	6	0	p Actinobacteriotac Actinobacteriao Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Alloscardovias Alloscardovia omnicoles
ASV1777	6	0	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Lactobacillaceae Lactobacillus
ASV1778	6	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess
ASV1779	6	0	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Rikenellaceae Alistipess Alistipes indistinctus
ASV1780	6	0	p Proteobacteriac Alphaproteobacteriao Rhodospirillalesf g s
ASV1781	6	0	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1782	6	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV1783	6	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Colidextribacters
ASV1784	6	0	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceae s
ASV1785	6	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1786	0	6	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Oscillibacters
ASV1787	2	4	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1788	6	0	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae NK4A214 groups
ASV1789	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1790	0	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Doreas
ASV1791	0	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1792	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess
ASV1793	0	6	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae
ASV1794	0	6	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ethanoligenenaceae Acetanaerobacteriums
ASV1795	0	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Shuttleworthias
ASV1796	3	3	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae s
ASV1797	0	6	p Firmicutesc Negativicuteso Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Dialisters Dialister propionificaciens
ASV1798	0	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1799	0	6	p Firmicutesc unidentified Firmicuteso Oscillospiralesf Ruminococcaceae
ASV1800	0	6	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacteriums
ASV1801	0	6	p Firmicutesc Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae
ASV1802	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroides
ASV1803	0	6	p Firmicutesc Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceae Streptococcuss Streptococcus anginosus
ASV1804	0	6	p Firmicutesc Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Anaerovoracaceae
ASV1805	2	4	p Firmicutesc Clostridio Oscillospirales
ASV1806	0	6	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriao Burkholderialesf Oxalobacteraceae Oxalobacter
ASV1807	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess
ASV1808	0	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1809	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1810	0	6	p Firmicutesc Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1811	0	6	p Firmicutesc Clostridia
ASV1812	0	6	p Firmicutesc Bacillio Staphylococcalesf Gemellaceae Gemellas
ASV1813	0	6	p Firmicutesc Clostridio Oscillospirales
ASV1814	0	6	p Firmicutesc Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Anaerofilums
ASV1815	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides eggerthii
ASV1816	0	6	p Bacteroidotac Bacteroidiao Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroidess Bacteroides coprocola
ASV1817	4	2	p Firmicutesc Clostridio Oscillospirales

ASV1818	5	0	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV1819	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae GCA-900066575s
ASV1820	5	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerofilum
ASV1821	5	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Oxalobacteraceae Oxalobacter
ASV1822	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Oscillibacter Oscillibacter sp PC13
ASV1823	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] fissicatena group
ASV1824	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnoclostridium
ASV1825	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1826	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1827	0	5	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV1828	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1829	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1830	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1831	5	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1832	5	0	p Firmicutes Clostridia
ASV1833	5	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1834	5	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups bacterium enrichment culture clone RB7c
ASV1835	5	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1836	5	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1837	5	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Corynebacteriales Corynebacteriaceae Corynebacterium Corynebacterium glucuronolyticum
ASV1838	5	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1839	5	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1840	5	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1841	5	0	p Firmicutes Bacilli RF39f g s
ASV1842	5	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1843	5	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1844	5	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium Bifidobacterium longum
ASV1845	5	0	p Firmicutes Clostridia
ASV1846	5	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1847	5	0	p Firmicutes Clostridia Eubacteriales Anaerofustaceae Anaerofustis Anaerofustis stercorihominis
ASV1848	0	5	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Turicibacter
ASV1849	0	5	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Enterorhabdus
ASV1850	2	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Caproiciproducens
ASV1851	0	5	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae UCG-004s
ASV1852	0	5	p Firmicutes
ASV1853	0	5	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV1854	0	5	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemania
ASV1855	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1856	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1857	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-001s
ASV1858	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1859	0	5	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae
ASV1860	0	5	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces Schaalii odontolytica
ASV1861	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV1862	0	5	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae
ASV1863	0	5	p Actinobacteriota Actinobacteria Corynebacteriales Corynebacteriaceae Corynebacterium Corynebacterium durum
ASV1864	0	5	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1865	0	5	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII UCG-001s

ASV1866	0	5	p Firmicutes Clostridia
ASV1867	0	5	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1868	0	5	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1869	0	5	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemania
ASV1870	0	5	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1871	0	5	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacter
ASV1872	0	5	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1873	0	5	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum group
ASV1874	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV1875	3	2	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV1876	0	5	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV1877	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1878	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1879	0	5	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1880	0	5	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 group g s
ASV1881	0	5	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1882	0	5	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Enterorhabdus Adlercreutzia mucosicola
ASV1883	4	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1884	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV1885	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1886	4	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 group g s
ASV1887	4	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales Selenomonadales Veillonellaceae Allisonella
ASV1888	4	0	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV1889	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1890	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1891	4	0	p Firmicutes Clostridia
ASV1892	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Agathobacter
ASV1893	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Fournierella
ASV1894	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1895	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1896	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV1897	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1898	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1899	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV1900	4	0	p Verrucomicrobiota Lentisphaeria Victivallales vadinBE97g unidentified vadinBE97s Bacteroidales bacterium 55 9
ASV1901	4	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae [Clostridium] innocuum group
ASV1902	4	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae Erysipelatoclostridium Massiliomicrobiota timonensis
ASV1903	4	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1904	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1905	4	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1906	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1907	4	0	p Firmicutes Bacilli RF39f g s
ASV1908	4	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae s
ASV1909	4	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales Tissierellales Family XIg Peptoniphilus Clostridiales bacterium KA00134
ASV1910	4	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Oxalobacteraceae Oxalobacter
ASV1911	4	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Barnesiella
ASV1912	4	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV1913	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae

ASV1914	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV1915	4	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1916	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonass Flavonifractor plautii
ASV1917	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1918	4	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1919	4	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 group
ASV1920	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV1921	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae [Eubacterium] siraeum groups
ASV1922	4	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Porphyromonadaceae Porphyromonas
ASV1923	4	0	p Firmicutes Bacillio RF39f g s
ASV1924	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV1925	4	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV1926	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Ruminococcus] torques group
ASV1927	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1928	4	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Parasutterellas Burkholderiales bacterium YL45
ASV1929	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1930	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncus
ASV1931	4	0	p Firmicutes Bacillio Lactobacillales Lactobacillaceae Leuconostocs Leuconostoc carnosum
ASV1932	4	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Candidatus Soleaferreas
ASV1933	4	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1934	0	4	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV1935	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonass Intestinimonas butyriciproducens
ASV1936	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV1937	0	4	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV1938	0	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV1939	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncuss
ASV1940	0	4	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV1941	0	4	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae Klebsiella
ASV1942	0	4	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Fenollarias
ASV1943	0	4	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Dialister Dialister propionificiens
ASV1944	0	4	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1945	0	4	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroidess
ASV1946	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Anaerotruncuss
ASV1947	0	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV1948	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1949	0	4	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1950	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacters
ASV1951	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV1952	0	4	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups Christensenella sp Marseille-P3954
ASV1953	0	4	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1954	0	4	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae s
ASV1955	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Subdoligranulums
ASV1956	0	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Roseburia
ASV1957	0	4	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV1958	2	2	p Firmicutes Clostridia Eubacteriales Eubacteriaceae Eubacterium
ASV1959	0	4	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV1960	0	4	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae Family XIII AD3011 groups
ASV1961	0	4	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Peptoniphilus Peptoniphilus sp KHD5

ASV1962	0	4	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterialesf Atopobiaceae s
ASV1963	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1964	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae Intestinimonas
ASV1965	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1966	0	4	ap Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Agathobacter
ASV1967	0	4	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1968	0	4	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1969	0	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1970	0	4	p Patescibacteriac Saccharimonadia Saccharimonadalesf Saccharimonadaceae TM7xs
ASV1971	0	4	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1972	0	4	p Firmicutes Bacillia Lactobacillalesf Streptococcaceae Lactococcus Lactococcus raffinolactis
ASV1973	0	4	p Firmicutes Clostridia Eubacterialesf Anaerofustaceae Anaerofustis Anaerofustis stercorihominis
ASV1974	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae Subdoligranulum
ASV1975	0	4	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterialesf Eggerthellaceae Enterorhabdus
ASV1976	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1977	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae DTU089s
ASV1978	0	4	p Firmicutes Bacillia Staphylococcalesf Staphylococcaceae Staphylococcus
ASV1979	0	4	p Firmicutes Clostridia Christensenellalesf Christensenellaceae s
ASV1980	0	4	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV1981	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae UCG-005s
ASV1982	0	4	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1983	0	4	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV1984	0	4	p Proteobacteriac Alphaproteobacteriia Rhodospirillalesf unidentified Rhodospirillales unidentified Rhodospirillales
Azospirillum sp 47 25			
ASV1985	0	4	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Fenollarias
ASV1986	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Butyricocccaceae
ASV1987	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV1988	3	0	p Firmicutes Clostridia f g s
ASV1989	3	0	p Firmicutes Clostridia
ASV1990	3	0	p Firmicutes Clostridia
ASV1991	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV1992	3	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV1993	3	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriia Enterobacterialesf Enterobacteriaceae
ASV1994	3	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Murdochiellas Murdochiella asaccharolytica
ASV1995	3	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellalesf Peptostreptococcaceae s
ASV1996	3	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidalesf Porphyromonadaceae Porphyromonas
ASV1997	3	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Parvimonas
ASV1998	3	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV1999	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospiralesf Ruminococcaceae DTU089
ASV2000	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2001	3	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriia Burkholderialesf Oxalobacteraceae Oxalobacter
ASV2002	3	0	p Proteobacteriac Gammaproteobacteriia Enterobacterialesf Pasteurellaceae Aggregatibacter
ASV2003	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV2004	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV2005	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae Frisingicoccus
ASV2006	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2007	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2008	3	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobalesf Monoglobaceae Monoglobus
ASV2009	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospiralesf Lachnospiraceae

ASV2010	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae UCG-009s
ASV2011	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV2012	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae
ASV2013	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV2014	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2015	3	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2016	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV2017	3	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 group
ASV2018	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2019	3	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia UCG-014f g s
ASV2020	3	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces Schaalia odontolytica
ASV2021	3	0	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococaceae
ASV2022	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-007s
ASV2023	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2024	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2025	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacters
ASV2026	3	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacterales Pasteurellaceae Haemophilus
ASV2027	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2028	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae Ruminococcus
ASV2029	3	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales Selenomonadales Veillonellaceae Veillonella
ASV2030	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae
ASV2031	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae Butyricoccus
ASV2032	3	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae UCG-005s
ASV2033	3	0	p Firmicutes Clostridia Clostridia vadinBB60 groupf g s
ASV2034	3	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterales Atopobiaceae s
ASV2035	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2036	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2037	3	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2038	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2039	3	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV2040	3	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2041	3	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterales Coriobacteriaceae Collinsella
ASV2042	3	0	p Firmicutes Clostridia Eubacteriales Anaerofustaceae Anaerofustis
ASV2043	0	3	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Aerococaceae Abiotrophias
ASV2044	3	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Corynebacteriales Corynebacteriaceae Corynebacterium Corynebacterium argentoratense
ASV2045	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2046	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2047	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Intestinimonas Intestinimonas butyriciproducens
ASV2048	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2049	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2050	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococaceae Faecalibacterium
ASV2051	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2052	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricocaceae Butyricoccus
ASV2053	0	3	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacterales Eggerthellaceae Enterorhabdus Adlercreutzia mucosicola
ASV2054	0	3	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV2055	0	3	p Firmicutes
ASV2056	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2057	0	3	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae S5-A14as

ASV2058	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2059	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV2060	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV2061	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2062	0	3	p Firmicutes Negativicutes Acidaminococcales Acidaminococcaceae Acidaminococcus Acidaminococcus intestini
ASV2063	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2064	0	3	p Actinobacteriota Actinobacteria Micrococcales Micrococcaceae Rothia
ASV2065	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales
ASV2066	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2067	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides coprocola
ASV2068	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Candidatus Soleaferrea
ASV2069	0	3	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces
ASV2070	3	0	p Firmicutes
ASV2071	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2072	0	3	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus
ASV2073	0	3	p Actinobacteriota Actinobacteria Micrococcales Micrococcaceae Rothia
ASV2074	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV2075	3	0	p Firmicutes Clostridia
ASV2076	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2077	3	0	p Verrucomicrobiota Lentisphaeria Victivallales Victivallaceae s
ASV2078	3	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2079	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lactonifactor
ASV2080	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotellas Prevotella corporis
ASV2081	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Flavonifractors
ASV2082	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2083	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2084	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV2085	0	3	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Burkholderiales Sutterellaceae Sutterellas
ASV2086	0	3	p Desulfobacterota Desulfovibrionia Desulfovibrionales Desulfovibrionaceae s
ASV2087	3	0	p Firmicutes Clostridia
ASV2088	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2089	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2090	0	3	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Clostridium] methylpentosum group s
ASV2091	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2092	0	3	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae Atopobium
ASV2093	0	3	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Merdibacters
ASV2094	0	3	p Firmicutes Clostridia Clostridiales Clostridiaceae Clostridium sensu stricto 1
ASV2095	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2096	0	3	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Barnesiellaceae Coprobacters
ASV2097	0	3	p Desulfobacterota Desulfovibrionia Desulfovibrionales Desulfovibrionaceae Mailhellas Desulfovibrio sp Marseille-P3199
ASV2098	0	3	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2099	0	3	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV2100	2	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemanellas
ASV2101	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2102	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2103	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2104	2	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV2105	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes

ASV2106	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2107	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Coprococcus
ASV2108	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2110	2	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV2111	2	0	p Firmicutes Clostridia
ASV2112	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV2113	2	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2114	2	0	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadales Veillonellaceae Negativicoccus Negativicoccus massiliensis
ASV2115	2	0	p Firmicutes Syntrophomonadia Syntrophomonadales Syntrophomonadaceae s
ASV2116	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae Colidextribacter
ASV2117	2	0	p Firmicutes Clostridia Monoglobales Monoglobaceae Monoglobus
ASV2118	2	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Anaerovoracaceae [Eubacterium] nodatum groups [Eubacterium] sulci
ASV2119	2	0	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV2120	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiraceae FCS020 groups
ASV2121	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2122	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Hungateiclostridiaceae
ASV2123	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2124	2	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV2125	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV2126	2	0	p Firmicutes Bacilli Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Solobacterium Solobacterium moorei
ASV2127	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2128	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2129	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Oribacterium Oribacterium sinus
ASV2130	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2131	2	0	p Firmicutes Clostridia Eubacteriales Anaerofustaceae Anaerofustis
ASV2132	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Paludicolas
ASV2133	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group s
ASV2134	2	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2135	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae [Eubacterium] siraeum groups
ASV2136	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae CHKCI001s
ASV2137	2	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides Bacteroides massiliensis
ASV2138	2	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2139	2	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2140	2	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Ezakiella
ASV2141	2	0	p Firmicutes Clostridia
ASV2142	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales
ASV2143	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae Butyricococcus
ASV2144	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Clostridium] methylpentosum group s
ASV2145	2	0	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae s
ASV2146	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Candidatus Soleaferreas
ASV2147	2	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Pasteurellaceae Haemophilus
ASV2148	2	0	p Bacteroidetes Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2149	2	0	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Peptoniphilus Peptoniphilus lacrimalis
ASV2150	2	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Bifidobacteriales Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV2151	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2152	2	0	p Proteobacteria Gammaproteobacteria Enterobacteriales Enterobacteriaceae
ASV2153	2	0	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV2154	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Butyricicoccaceae UCG-009s

ASV2155	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2156	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae
ASV2157	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2158	2	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae Actinomyces Actinomyces graevenitzi
ASV2159	2	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Actinomycetales Actinomycetaceae F0332s
ASV2160	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales UCG-010g s
ASV2161	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV2162	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV2163	2	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Coriobacteriaceae Collinsella
ASV2164	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Blautia
ASV2165	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2166	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2167	2	0	p Actinobacteriota Actinobacteria Corynebacteriales Corynebacteriaceae Corynebacterium Corynebacterium durum
ASV2168	2	0	p Firmicutes Clostridia Peptococcales Peptococcaceae s
ASV2169	2	0	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2170	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2171	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Marvinbryantia
ASV2172	2	0	p Firmicutes Clostridia
ASV2173	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2174	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2175	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2176	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2177	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2178	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2179	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV2180	2	0	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Eggerthellaceae Enterorhabdus
ASV2181	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2182	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2183	2	0	p Patescibacteria Saccharimonadia Saccharimonadales unidentified Saccharimonadales unidentified
Saccharimonadales TM7 phylum sp oral clone FR058			
ASV2184	2	0	p Firmicutes Bacilli Lactobacillales Lactobacillaceae
ASV2185	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2186	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2187	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2188	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2189	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2190	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacter
ASV2191	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2192	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2193	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2194	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2195	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2196	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2197	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2198	0	2	p Firmicutes Bacilli RF39f g s
ASV2199	2	0	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Rikenellaceae Rikenella
ASV2200	0	2	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Parvimonas
ASV2201	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2202	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides

ASV2203	0	2	p Verrucomicrobiotac Verrucomicrobiaeo Verrucomicrobialesf Akkermansiaceae Akkermansias
ASV2204	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2205	0	2	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV2206	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2207	0	2	p Firmicutes Clostridio Peptostreptococcales-Tissierellalesf Family XIg Peptoniphilus
ASV2208	0	2	p Actinobacteriotac Actinobacterio Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV2209	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2210	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2211	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Blautia
ASV2212	0	2	p Firmicutes Clostridia
ASV2213	0	2	p Actinobacteriotac Actinobacterio Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV2214	0	2	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae Flavonifractor
ASV2215	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV2216	0	2	p Firmicutes Clostridia
ASV2217	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2218	0	2	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Butyricocccaceae UCG-009s
ASV2219	0	2	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 groups
ASV2220	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2221	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2222	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2223	0	2	p Campylobacterotac Campylobacterio Campylobacteralesf Campylobacteraceae Campylobacters Campylobacter concisus
ASV2224	2	0	p Verrucomicrobiotac Lentisphaeria Victivallalesf Victivallaceae s
ASV2225	0	2	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Ruminococcaceae Ruminococcus
ASV2226	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Porphyromonadaceae Porphyromonass Porphyromonas uenonis
ASV2227	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Cellulosilyticums
ASV2228	0	2	p Firmicutes Negativicutes Veillonellales-Selenomonadalesf Veillonellaceae Megasphaera Megasphaera elsdenii
ASV2229	0	2	p Firmicutes Clostridio Christensenellalesf Christensenellaceae s
ASV2230	0	2	p Firmicutes Clostridio Oscillospiralesf Oscillospiraceae
ASV2231	0	2	p Actinobacteriotac Actinobacterio Bifidobacterialesf Bifidobacteriaceae Bifidobacterium
ASV2232	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2233	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2234	0	2	p Firmicutes Bacillio Erysipelotrichalesf Erysipelatoclostridiaceae Asteroleplasmas
ASV2235	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV2236	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Tannerellaceae Parabacteroidess Parabacteroides sp
ASV2237	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Prevotellaceae
ASV2238	0	2	p Firmicutes Bacillio Staphylococcalesf Gemellaceae Gemella
ASV2239	0	2	p Firmicutes Bacillio Lactobacillalesf Lactobacillaceae Ligilactobacillus
ASV2240	0	2	p Firmicutes Bacillio Lactobacillales
ASV2241	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Lachnospiraceae UCG-010s
ASV2242	0	2	p Firmicutes Bacillio Lactobacillalesf Streptococcaceae Streptococcuss Streptococcus anginosus
ASV2243	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae [Eubacterium] hallii groups
ASV2244	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2245	0	2	p Firmicutes Clostridio Peptococcalesf Peptococcaceae s
ASV2246	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2247	0	2	p Bacteroidotac Bacteroidio Bacteroidalesf Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2248	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2249	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae
ASV2250	0	2	p Firmicutes Clostridio Lachnospiralesf Lachnospiraceae Agathobacters

ASV2251	0	2	p Firmicutes Clostridia
ASV2252	0	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2253	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Lachnospiras
ASV2254	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV2255	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Fusicatenibacter
ASV2256	0	2	p Synergistota Synergistia Synergistales Synergistaceae Pyramidobacter Pyramidobacter piscolens
ASV2257	0	2	p Firmicutes Clostridia
ASV2258	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2259	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2260	0	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV2261	0	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Harryflintia
ASV2262	0	2	p Firmicutes Bacillia Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Holdemanellas
ASV2263	0	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Oscillospiraceae
ASV2264	0	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales Ruminococcaceae Faecalibacterium
ASV2265	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2266	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2267	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Eisenbergiella
ASV2268	0	2	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Atopobiaceae Olsenella Olsenella sp oral taxon 807
ASV2269	0	2	p Actinobacteriota Coriobacteriia Coriobacteriales Coriobacteriaceae Collinsella
ASV2270	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2271	2	0	p Firmicutes Bacillia Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus Streptococcus mutans
ASV2272	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2273	0	2	p Firmicutes Clostridia Oscillospirales [Eubacterium] coprostanoligenes group g s
ASV2274	0	2	p Proteobacteria Alphaproteobacteria Rhodospirillales g s
ASV2275	0	2	p Firmicutes Bacillia Erysipelotrichales Erysipelatoclostridiaceae UCG-004s
ASV2276	0	2	p Firmicutes Bacillia Erysipelotrichales Erysipelotrichaceae Solobacterium Solobacterium moorei
ASV2277	0	2	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae Peptostreptococcus
ASV2278	0	2	p Firmicutes unidentified Firmicutes Oscillospirales Ruminococcaceae s
ASV2279	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2280	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2281	0	2	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Family XIg Peptoniphilus Peptoniphilus coxii
ASV2282	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Prevotellaceae Prevotella 9s
ASV2283	0	2	p Actinobacteriota Actinobacteria Corynebacteriales Corynebacteriaceae Corynebacterium Corynebacterium tuberculostearicum
ASV2284	0	2	p Firmicutes Bacillia Staphylococcales Gemellaceae Gemellas
ASV2285	0	2	p Firmicutes Bacillia Lactobacillales Aerococcaceae Facklamias
ASV2286	0	2	p Firmicutes Clostridia Christensenellales Christensenellaceae Christensenellaceae R-7 group
ASV2287	0	2	p Firmicutes Bacillia Lactobacillales Streptococcaceae Streptococcus Streptococcus mutans
ASV2288	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2289	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2290	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae Anaerostipes
ASV2291	0	2	p Firmicutes Clostridia Peptostreptococcales-Tissierellales Peptostreptococcaceae
ASV2292	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2293	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2294	0	2	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae
ASV2295	0	2	p Bacteroidota Bacteroidia Bacteroidales Bacteroidaceae Bacteroides
ASV2296	2	0	p Firmicutes Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae

12. POPIS SKRAĆENICA

AA	alergijska astma
AD	atopijski dermatitis
ADL	klinički zahvaćena koža atopijskog dermatitisa (<i>lesional skin in atopic dermatitis</i>)
AD _{NL}	klinički nezahvaćena koža atopijskog dermatitisa (<i>non-lesional skin in atopic dermatitis</i>)
AMP	antimikrobni peptidi
APC	antigen-prezentujuća ćelija
AR	alergijski rinitis
CCL	hemokin ligand (<i>chemokine ligand</i>)
CCR	hemokinski receptor (<i>chemokine receptor</i>)
CER	ceramidi
CFU	<i>Colony-forming unit</i>
CI	interval pouzdanosti (<i>confidence interval</i>)
CNV	varijacija broja kopija (<i>copy number variation</i>)
eAD	ekstrinzički oblik atopijskog dermatitisa
EASI	indeks proširenosti i težine ekcema (<i>eczema area and severity index score</i>)
FFA	slobodna masna kiselina (<i>free fatty acid</i>)
FLG	filagrin (<i>filaggrin</i>)
<i>FLG</i>	<i>gen za filagrin</i>
GI	gastrointestinalni
iAD	intrinzički oblik atopijskog dermatitisa
IFN	interferon
IL	Interleukin
IQR	interkvartalni opseg
JAK	Janus kinaza
KC	keratinocit
LB	lamelarna tjelešca (engl. <i>lamellar bodies</i>)
LOF <i>FLG</i>	nul-mutacija gena za filagrin (<i>loss-of-function mutation of filaggrin gene</i>)
MCH	prosječna količina hemoglobina u eritrocitu
MCHC	prosječna koncentracija hemoglobina na litar eritrocita

MPRR	Multi-response permutation procedure
MPV	prosječni volumen trombocita
OH	hidroksina skupina
PCR	polimerazna lančana reakcija (<i>polymerase chain reaction</i>)
PLT	trombociti
PSM	fenol-solubilni modulin
RNK	ribonukleinska kiselina
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SB	<i>stratum basale</i> - bazalni sloj epidermisa
SC	<i>stratum corneum</i> - rožnati sloj epidermisa
SCFA	kratkolančane masne kiseline (<i>short-chain fatty acids</i>)
SCORAD	<i>severity scoring of atopic dermatitis</i>
SEA	stafilokokni enterotoksin A
SEB	stafilokokni enterotoksin B
SEC	stafilokokni enterotoksin C
SEM	standardna pogreška aritmetričke sredine (<i>standard error of the mean</i>)
SG	<i>stratum granulosum</i> - zrnati sloj epidermisa
SP	serinska proteaza
SPI	serinski proteazni inhibitor (<i>serin protease inhibitor</i>)
SS	<i>stratum spinosum</i> - nazubljeni sloj epidermisa
Th	T pomoćnička stanica (<i>T-helper cell</i>)
TJ	uski spojevi (<i>tight junctions</i>)
TNF- α	faktor tumorske nekroze α (<i>tumor necrosis factor-α</i>)
TSST-1	toksin toksičnog šok-sindroma 1
UV	ultraljubičasto (<i>ultraviolet</i>)
WWT	<i>wet-wrap therapy</i>

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

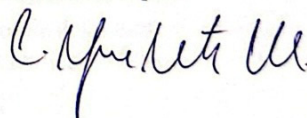
**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

Povezanost diverziteta mikrobioma digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim dermatitisom djece

The correlation of the gut microbiome diversity and genotypes of staphylococcus aureus skin isolates with atopic dermatitis in children

- Rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- Da doktorska disertacija, u cjelini ili u udjelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova.
- Da su rezultati korektno navođeni
- Da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojin u drugih lica.

Potpis doktoranta
Sanja Umičević Šipka



U Banjoj Luci, juni 2025.

Izjava2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

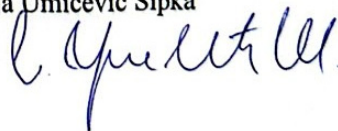
Ovlašćujem Univerzitetu Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom „Povezanost diverziteta mikrobioma digestivnog trakta i genotipova kožnih izolata *Staphylococcus aureus* sa atopijskim dermatitisom djece“ koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo-nekomercijalno-bez prerade
- 4. Autorstvo-nekomercijalno-dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo-bez prerade
6. Autorstvo-dijeliti pod istim uslovima

Potpis doktoranta
Sanja Umičević Šipka



U Banjoj Luci, jun 2025.

Изјава 3

Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора Сања Умичевић Шипка

Наслов рада Повезаност диверзитета микробиома дигестивног тракта и
генотипова кожних изолата *Staphylococcus aureus* са атопијским дерматитисом дјеце

Ментор Проф. Др Мирјана Гајић Вељић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, дана 12.06.2025. године

Потпис докторанта