

Rapor

Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık

Kamer Kalip ^a, Nazlı Atak ^b

^a Arş. Gör. Dr. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

^b Prof. Dr. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi: 22.07.2017, Kabul tarihi: 20.03.2018

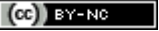
Özet

Her organın diğer adı flora olan mikrobiyotası bulunmaktadır. Mikrobiyota denince akla ilk olarak gastrointestinal sistem gelmektedir. İntestinal mikrobiyotadaki mikroplar, insan fizyolojisinin biçimlendirilmesi, sürdürülmesi ve homeostazda aktif olarak görev almaktadır. İntestinal mikrobiyota, en fazla sayıda bakteri ve sinir hücresi bulundurduğu için, ikinci beyin olarak adlandırılmaktadır. İnutero geliştiği düşünülmekte olup, çeşitli çevresel faktörlerden etkilenmektedir. İmmun sistemin fonksiyonunda ve metabolizmanın regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu bağlamda, kanserler, tip 2 diyabet, Alzheimer gibi kronik hastalıklarla ilişkilidir. Bazı hastalıkların ortaya çıkmasında, disbiyozun rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılacak bazı müdahalelerle hastalıkların önlenmesi mümkün olsa da konu ile ilgili ileri çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mikrobiyota, intestinal mikrobiyota, kronik hastalıklar, bağırsak mikrobiyotası

Sorumlu Yazar: Kamer Kalip, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Balkiraz Mahallesi, Tıp Fakültesi Cad. No: 31, 06620, Mamak/Ankara, Türkiye. Tel: +90 312 363 89 90/8602, Faks: +90 312 319 82 36, E-posta: kamerkalip@hotmail.com

Copyright holder Turkish Journal of Public Health

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.  This is an open Access article which can be used if cited properly.

Intestinal microbiota and health

Abstract

Each organ has a unique microbiota, formerly known as its flora. In discussions around microbiota, intestinal microbiota comes to mind first. Microbes in the intestinal microbiota are essential for shaping and maintaining human physiology, and play an active role in hemostasis. As the gastrointestinal system holds a lot of bacteria and neurons, it is often called the second brain. The gastrointestinal microbiota is formed in utero and is influenced by various environmental factors. It influences the functioning of the immune system, as well as affecting the regulation of the metabolism. In this context, the gastrointestinal microbiota is implicated in some types of cancer, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. It is thought that dysbiosis plays a part in the occurrence of certain diseases. Therefore, it might be possible to prevent some diseases via the introduction of certain interventions. Further studies are needed in this field.

Key words: Flora, microbiota, intestinal microbiota, chronic diseases

Giriş

Her organın diğer adı flora olan mikrobiyotası bulunmaktadır. Mikrobiyota denince akla ilk olarak gastrointestinal sistem gelmekle birlikte oral kavite, deri, akciğerler, genitoüriner sistem ve amniyon sıvısında da bulunmaktadır.¹ Bu dokularda bulunan mikroplar, insan fizyolojisinin biçimlendirilmesi, sürdürülmesi ve homeostazda aktif olarak görev almakta ve "organ" olarak tanımlanmaktadır.² Bunların içinde bağırsak mikrobiyotası, en fazla sayıda bakteri ve sinir hücresi bulundurduğu için, ikinci beyin olarak adlandırılmakta ve kronik hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır.³

Mikrobiyotada bulunan mikroorganizmalar ile hücreler arasındaki ilişki, ne tip uyarıların ortaya çıkacağını ve hangi reaksiyonların başlayacağını belirlemektedir.⁴ Bu mikroorganizmalar; coğrafi konum, genetik yapı, beslenme şekli, hastalık durumu, vücut bölgesi gibi konakla ilgili etkenlere göre değişmektedir.¹ Dolayısıyla konak-mikrobiyota ilişkileri, mikrobiyotanın bulunduğu yerle ilişkili olup, nasıl bir tedavi verileceğini de belirlemektedir.⁴ Tıbbi tedavi, kan değerleri, bağırsak alışkanlıkları, diyet, sağlık durumu, yaşam biçimi, mikrobiyotayı etkilemektedir.⁵

Birçok faktörden etkilenecek kişiye özel bir biçim alan bağırsak mikrobiyotası (BM), önemli fizyolojik etkileri nedeniyle incelenmesi gereken bir konudur. Bu

makalede bağırsak mikrobiyotasının oluşum ve içeriğini etkileyen faktörler, öncelikli olarak etkileşim halinde olduğu sistemler ve sağlık etkileri derlenmiştir. Ayrıca sağlık etkilerinin tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonunun kullanım alanlarına da değinilmiş olup, çalışmamız öncelikle kronik hastalıkların prevalansının azaltılması kapsamında, bağırsak mikrobiyotası ve sağlık etkileri ile ilgili önemli bilgiler sunmaktadır.

1. Bağırsak mikrobiyotası

Gastrointestinal sistemde doğal olarak bulunan mikrobiyal organizmaların tamamına bağırsak mikrobiyotası denmektedir. BM, konağın fizyolojik gelişimi ve savunmasında yer almakta olduğu için gizli bir organ olarak düşünölmektedir. Mikrobiyotanın en önemli özelliğinden biri, bileşiminde konağa spesifik türlerin bulunmasıdır.⁶

BM, karmaşık bir ekosistem olup, konağın fizyolojik çevresi ile ilişkilidir.⁷ Yaşamın ilk yıllarında olgunlaşıp, sabit kalmaktadır.^{4,7} Memeliler; kommensal ve patojen bakterilere ev sahipliği yapmaktadır. Yetişkin bağırsağında 10 trilyona yakın mikroorganizma bulunduğu tahmin edilmektedir.² Toplam ağrılığının yaklaşık iki kilogram olduğu ve vücut hücrelerinin tamamından daha ağır olduğu bilinmektedir.⁸ BM moleküler düzeyde

bağırsağı, karaciğeri, beyni ve diğer organları etkilemektedir. Aynı zamanda bariyer görevi gormekte, emilim, sindirim, bağırsak motilitesi ve mukozal immuniteyi duzenleyerek metabolizmayı etkileyebilmektedir.⁹

Organların mikrobiyotasından kalkan uyarılar, farklı cevaplara yol amaktaki olup, örneğin mide mikrobiyotasından kalkan uyarılar midenin proteaz ve gastrik asit salgılamasına, ince bağırsaktan kalkan uyarılar besinlerin emilmesine ve immunolojik etkilere yol amaktaki; kolondan çıkan uyarılar karbonhidratların sindirimi ve suyun emiliminde rol almaktadır.⁴

Mikrobiyota, aynı organın farklı segmentlerinde de çeşitlilik göstermektedir. Dolayısıyla organların bölümlerine göre mikrobiyotanın değişmesi, fonksiyonlarının da değişmesine yol açmaktadır.⁴

Gastrointestinal sistem, bağırsak içinde (enterik) ve bağırsak dışında bulunan nöronlar tarafından yoğun olarak inerve edilmektedir.² Bu nedenle BM, vücuttaki birçok fonksiyonu regüle etmekte ve merkezi sinir sistemi ile birlikte çalışmaktadır.^{1,2} BM, çeşitli metabolitler ureterek enterik nöronları üzerinden santral sinir sistemindeki nöronları etkilemekte, konağın fizyolojisini ve metabolizmasını düzenlemektedir.^{1,2,10} Bu iki taraflı nöral akım, aynı zamanda otonom fonksiyonları, beynin işlevini, motor koordinasyonu, duygulanımı, ısı regülasyonunu, davranış ve bilişi etkilemekte; bağırsak-beyin aksı aracılığıyla işlev görmektedir.²

BM ile konak arasındaki simbiyotik ilişkiler, kompleks karbonhidratların sindirimi ve immun cevabın olgunlaşması gibi çeşitli yararlı etkiler barındırmaktadır.¹⁰

BM'de bakteri, virüs, maya ve mantarlar bulunmaktadır. Mikrobiyotanın bileşimi dinamik olup, büyük bölümü bakterilerden oluşmaktadır.¹¹ En fazla bulunan bakteriler Firmikut, Bakteriodes, Aktinobakter, Verrukomikrop ve Proteobakterlerdir.^{7,10,11} Bu bakterilerin çoğu kommensaldir. Immun sistem özellikle gastrointestinal kanalda yoğun olarak bulunmakta olup, mikrobiyota ile yakın ilişkilidir.¹²

Bağırsak segmentine göre mikrobiyota kompozisyonu ve bileşenlerin sayısı değişmektedir. Her bir bağırsak bölümündeki mikrobiyotanın işlevi o bölümün görevine göre şekillenmiştir. Bağırsak segmentlerinin görevlerini hatırlayacak olursak, jejunum ve duodenumda besinlerin emilimi gerçekleşmektedir. İnce bağırsak immunolojik olarak görev yapmaktadır. Kolon ise bioreaktör olup, karbonhidratların fermentasyonunu ve suyun emilimini sağlamaktadır.⁴

2. BM'nin oluşumu ve şekillenip olgunlaşması

Bağırsak mikrobiyotası intrauterin dönemde oluşmaya başlar, doğum şekli ve beslenme ile şekillenerek zamanla olgunlaşır. Konağın genetik yapısı, birlikte yaşadığı aile uyeleri, erken dönemde oral antibiyotik kullanımı ve diyet, bağırsak mikrobiyotasını şekillendiren önemli faktörlerdendir.¹⁰ Bu bölümde, belirtilen süreçlerde bağırsak mikrobiyotasının nasıl şekillendiğiyle ilgili mevcut bilgiler derlenmiştir.

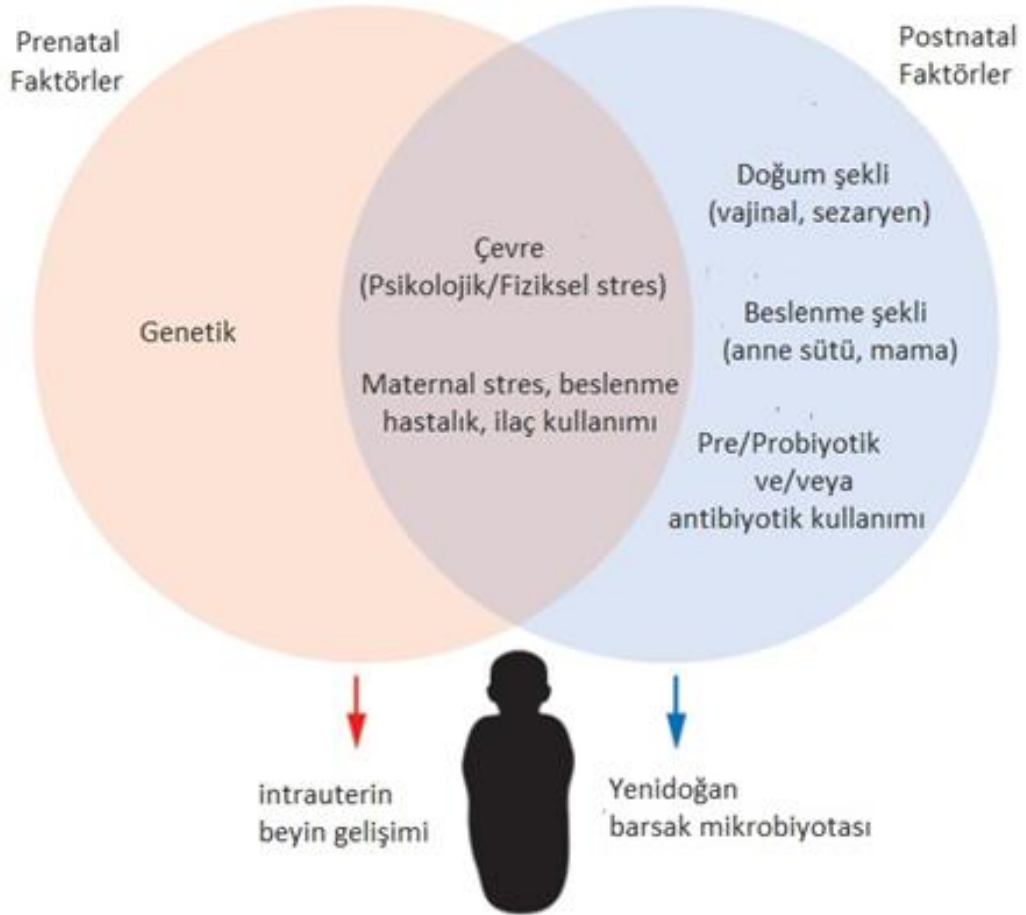
2.1. Doğum şekli ve bağırsak mikrobiyotası

İlk mikrobiyota, sezaryen veya normal doğum eylemiyle, doğum şeklinden etkilenecek yaşamın ilk yıllarında oluşmakta; beslenme ve çevresel faktörlerin etkisiyle şekillenerek kişiye özel biçim almaktadır.⁵ Yapılan alışmalar; plasenta, amniyon sıvısı ve göbük kordonunda bakterilerin yer almasının, fetüsün inutero olarak çeşitli mikroorganizmalara maruz kaldığını göstermektedir. Fetüste bağırsak mikrobiyotasının oluşması, doğumla başlamakta; annenin vajinal, anal ve deri mikrobiyotasıyla karşılaşması sonucu gelişmektedir.¹³ Yenidoğanın mikrobiyotası, vajenden ya da deriden köken alan mikrobiyotadan (doğum tipine bağlı olarak), doğum biçiminden etkilenmektedir.¹⁴ Normal doğum ya da sezaryenle doğanların birinci gündeki florası farklıdır. Bu durum bebeğin; fizyolojik, metabolik ve immunolojik gelişimini etkilemektedir.

Sezaryen doğumlarda, bebeklerin gaitasında ilk gün bazı bakterilerin olmadığı saptanmış olup, Laktobasil kolonizasyonu azdır. Bu farklılıklar üç yaşında kaybolmaktadır.¹³ Vajinal doğumlarda bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler, vajen mikrobiyotasına benzemekte; Laktobasil, Prevotella, Sneathia bakterilerini içermekte; sezaryen doğumlarda ise anne derisi ve hastane çevresinde yer alan mikroorganizmalara benzer şekilde Stafilokok, Korinobakter ve Propionobakterler görülmektedir.⁶

Fetüsün mikrobiyotasının doğumdan önce inutero olarak geliştiğine dair bilgiler daha ağırlıktadır.¹³ Bu erken yaştaki olayların, ilerki yaşamda mikrobiyota ilişkili hastalıkların belirleyicisi olup olmadığı araştırılmaktadır.

Maternal bağırsak mikrobiyotasını etkileyen birçok faktör, mikrobiyal metabolitler, ilaç kaynaklı kimyasal metabolitler, inflamatuvar değişiklikler inutero beyin gelişimini etkilemekte; doğum şekli ve beslenme şekli de bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir (şekil 1).¹⁴



şekil 1. Perinatal dönemde bağırsak mikrobiyotası ve beyin bağırsak eksenindeki etkileri.¹⁴

Doğumdan önce ve doğumdan kısa süre sonra mekonyum mikrobiyotasının plasenta, amniyon sıvısı ve kolostrum mikrobiyotası ile benzer özellikler gösterdiği saptanmıştır.⁶ Yenidoğanın beslenme tipi, bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir.¹⁴ Yaşamın 3-4. günlerindeki bağırsak mikrobiyotası; kolostrum mikrobiyotasına benzemektedir ve doğumdan önce de amniyon sıvısı ve plasenta ile benzerlik göstermektedir. Bu bağlamda mikrobiyal kolonizasyon sürecinin plasenta ve amniyon sıvısında bulunan mikrobiyota ile prenatal dönemde başladığı düşünülmektedir. İlk bir yaştaki mikrobiyotanın anneye ilişkisi; doğumdan sonra da doğum kanalındaki bakteriler, maternal feçesle olduğu kadar doğumdaki tenel temas, emzirme ve çevresel maruziyetlerle devam etmektedir. Anne sütü ile beslenen bebek mikrobiyotasında en erken streptokok ve stafilokoklar kolonize olmaktadır. Doğumdan sonra zaman geçtikçe konak, çeşitli mikroorganizmalarla karşılaşmakta ve BM'sı Proteobakter, Aktinobakter, Firmikut ve Bakteriodeslere doğru kaymaktadır. Üç yaşındaki mikrobiyota, yerişkin mikrobiyotasına büyük ölçüde benzemektedir ve görece sabit bir hal almaktadır. Coğrafi yerleşim, iklim, kültür, cinsiyet, antibiyotik kullanımı, ülkenin gelişmişlik düzeyi de bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini etkilemektedir.⁶

Yapılan çalışmalar, intrauterin çevrenin steril olmadığını ve annenin bağırsak mikrobiyotasından köken alan mikrobik metabolitlerinin fetüsün beyin gelişimini etkilediğini göstermektedir.¹⁴

Sinir sisteminin gelişmesinde perinatal etkilerin önemli rolü olduğu ve beyin-bağırsak ekseninde erken yaşam etkilenimlerinin olumsuzluklar doğurabileceği bilinmektedir. İntestinal mikrobiyotanın da bu gelişmede önemli rolü olduğu öne sürülmektedir. Hayvan deneylerinde prenatal ve postnatal stresin enterik mikrobiyotayı etkilediği gösterilmiştir. Bu dönemdeki olumsuz olaylar, bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek kişinin yetişkin dönem

davranışını da etkilemektedir. Yapılan araştırmalar; davranışla ilgili değişikliklerde maternal stres ve maternal seperasyon gibi perinatal stres faktörlerinin bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir.¹⁴

2.2. Beslenme ve bağırsak mikrobiyotası

Beslenme insan sağlığını etkileyen en önemli yaşam boyu etmenlerden biri olup, erken dönemdeki beslenme, sonraki yaşamda uzun dönem etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle beslenme ve metabolizma; sağlıklı ve uzun yaşamın gerçekleştirilmesinde temel rol oynamaktadır.⁹

Diyette enerji kısıtlaması (malnutrisyona yol açmadan gıda alımının azaltılması), insülin benzeri uyanların azaltılması gibi yaşam süresini artıran yaklaşımlar, metabolizmayı etkilemekte ve metabolizmadan etkilenmektedir. Metabolizma ve yaşlanma yakından ilişkili olup, yaşlanmayla, immün sistemin homeostatik dengesi, pro-inflamatuvar ile anti-inflamatuvar immün sistem fonksiyonları değişmekte ve düşük düzeyde sistemik bir inflamasyon meydana gelmektedir. Bu süreç, gastrointestinal ekosistemi de içeren çeşitli biyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Ekosistemin yaşla birlikte bozulması; malnutrisyon ve sistemik enfeksiyona yol açabilmektedir.⁹

Diyet, bağırsak mikrobiyotası içeriğini belirleyen en önemli çevresel faktördür.⁴ Diyette yapılan değişiklikler üç hafta gibi bir sürede bağırsak mikrobiyotasının değişmesine yol açmaktadır. Diyetin değişmesi mikrobiyotadaki mikroorganizmaların sayı ve içeriğinin değişmesine [disbiyoz (disbiyoz ile ilgili ayrıntılı bilgi sağlık etkileri başlığında bulunmaktadır)] yol açarak inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak hastalığı, Crohn ve ülseratif kolite neden olabileceği varsayılmaktadır.¹⁵ Örneğin et yiyen ve vejateryen olanların mikrobiyotaları faklılık göstermektedir. Sindirime direnç gösteren karbonhidratlar (örneğin nişasta ve fruktooligosakkaritler)

ince bağırsakta emilmeyip kolonda fermente edilmektedir. Nişasta, kolondaki mikrobiyotayı değiştirerek kronik inflamatuvar hastalıklara ve obeziteye yol açmaktadır.⁴

Son zamanlarda diyetle bulunan ve bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olan spesifik bileşenler incelenmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmalar, diyetle yer alan birçok faktörün inflamatuvar yolakları uyardığını göstermiştir. Bu yolakların aktifleşmesini sağlayan diyet bileşenleri temel olarak kırmızı et, yumurta, omega-6 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (araşidonik asit), doymuş yağ asitleri, früktoz, süt yağları, bitkisel kaynaklı trans yağ asitleri ve tuzdur. Yağdan zengin diyet, oksidatif stresi artırarak inflamasyonu tetiklemektedir. Bu da insülin direnci ve diyabete yol açmaktadır. Omega-6 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asiti ve omega-3 çoklu doymamış yağ asiti, anti-inflamatuvar özelliktedir. Omega-6 ve omega-3'ün diyetle belli bir oranda alınması gerekmektedir. Omega-6, gama linoleik asit denen anti-inflamatuvar özellikteki yağ asidine çevrilmekte; fazla alınması inflamasyonu artırarak diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalık riskini artırmaktadır.¹⁵

Diyetteki yağ ve şeker, patojen mikroorganizma büyümesini artırmaktadır. Dışardan alınan yağ asitleri, bazı laktobasillerin (Streptokoklar, Laktokoklar, Klostridyalar) çoğalmasına katkıda bulunmaktadır.¹⁶ Aşırı yağ ve şeker tüketimi, kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Yüksek yağ ve şeker içeren diyet, mukus tabakasının azalmasına ve *Helicobacter Pylori* ile *Entamoeba Histolytica*'nın bağırsakta üremesine yol açmaktadır. Aynı zamanda mukusun incilmesi ve disbiyoz, yağ dokusunun inflamasyonuna, obezite ile diyabete yol açmaktadır. Kırmızı et, besin maddeleri içindeki emülsiyonlar da (tereyağı gibi yağ ve su içeren karışımlar) mukusun incelmeye yol açmaktadır. Bağırsakta bulunan sekretuar IgA, olası patojenik enterobakterilere karşı koruyucu etki göstermekte ve intestinal mikrop popülasyonunu doğrudan belirlemektedir. Ancak bu durum, bazen ters işleyerek disbiyozu yol açmakta; adipoz dokuda

inflamasyon, obezite ve diyabete neden olmaktadır.¹⁷ Henüz adipoz dokudaki immün hücreleri aktive eden faktörler net olarak bilinmese de hayvan deneylerinde, yağdan zengin diyetin, bağırsak geçirgenliğini ve oksidatif stresi artırarak obezitede görülen kronik ve düşük düzeyli inflamasyona yol açtığı, glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskini artırdığı gözlemlenmiştir.¹⁸ Diyet, metabolik endotoksemi ve inflamatuvar toksinleri azaltabilir. Bu durumda diyet, kiloluluk ve obezitenin engellenmesi, kronik inflamasyonun azaltılmasında rol oynamaktadır.¹⁹ Bazı klinik araştırmalarda obez ve zayıf olanlarda bağırsak mikrobiyotasının farklı olduğu gösterilmiştir.²⁰

Konak ve mikrobiyota arasındaki yararlı ilişki, diyetle bulunan liflerin sindiriminde de ortaya çıkmaktadır. Bu lifler ancak mikrobiyotanın fibrolitik fermentasyonu ile parçalanarak kolonda kısa zincirli yağ asitlerine dönüşmekte¹⁷ ve anti-inflamatuvar özellik göstermektedir.¹⁵ Beslenme, kanser gelişiminde önemli bir etkiye sahip olup, lif alımı, kısa zincirli yağ asitleri ve bütirat üreten bakteriler kolorektal kanseri önlemektedir.⁴

2.3. Probiyotikler, prebiyotikler ve bağırsak mikrobiyotası

Probiyotikler yaşayan mikroorganizmalar olup, yeterli miktarda olduğunda yararlı etkiler göstermektedir. Probiyotikler, bağırsaktaki yararlı bakterileri (laktobasiller, bifidobakterler gibi) artırarak, patojen bakterileri (Klostridyalar, Bakteriodesler) azaltmakta ve bakterilerin doğal dengesinin korunması ve yenilenmesine yardımcı olmaktadır. Bunlar, bağırsak sağlığı ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yardımcı olmaktadır.²¹ Probiyotikler sindirim sisteminde belirli sayıda bulunan ve tüketildiğinde bireyin bağırsaklarındaki bakterilerin sayıca dengesini sağlayan mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir. Bilinen en önemli probiyotikler Laktobasil, Bifidobakter, Streptokoklar ve Sakromişeslerdir.^{21,22} Bu mikroorganizmalar bakteri dengesinin korunmasını sağlayarak, stres ve antibiyotik kullanımının yarattığı

olumsuz etkileri engellemektedir. Özellikle Laktobasil, Bifidobakter, Streptokok gibi bakterileri içeren probiyotikler, diyetle alındığında bağırsak mikrobiyotasına yarar sağlamaktadır.²¹

Probiyotikler yağ hücrelerinin birikmesini azaltmakta ve bu şekilde metabolik ve inflamatuvar süreçleri düzenlemektedir.²²

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında, konakta yararlı sağlık etkileri olmaktadır. Yapılan araştırmalar probiyotiklerin tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Bazı probiyotik türleri, obezite, tip 2 diyabet ve dislipidemik hastalıklarda insülin duyarlılığını artırmakta ve lipid profilini geliştirmektedir.²² Probiyotiklerin uygun miktarda alınması metabolik sendrom, kiloluk ve obezite, periferik inflamasyonu azaltmaktadır.¹⁹

Prebiyotikler; probiyotiklerden farklı olup, kolondaki bakterilerin gelişmesini veya aktivitesini seçici olarak artıran gıda bileşenleridir. Genellikle karbonhidrat yapısında olup, sağlığı korumakta; bağırsağın bakteriyel dengesini yenilemekte ve kan kolesterolünü düzenlemektedir. Laktüloz, fruktooligosakkarit ve inülin gibi molekülleri içeren prebiyotikler sindirilemeyen besin içerikleri olup, yararlı bakterilerin, yani probiyotiklerin etkisini artırmaktadır.²¹

Prebiyotikler, kolondaki bakterilerin gelişmesini veya aktivitesini seçici olarak artırmakta; intestinal pH'yı düşürerek, bakteri dengesini yenilemekte; kan kolesterolünü düzenlemekte; kolon kanserini azaltmakta ve bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilemektedir.²³

2.4. Anne sütü ve mikrobiyota

Anne sütündeki karbonhidratlar bebek mikrobiyotası için özel seçilmiş

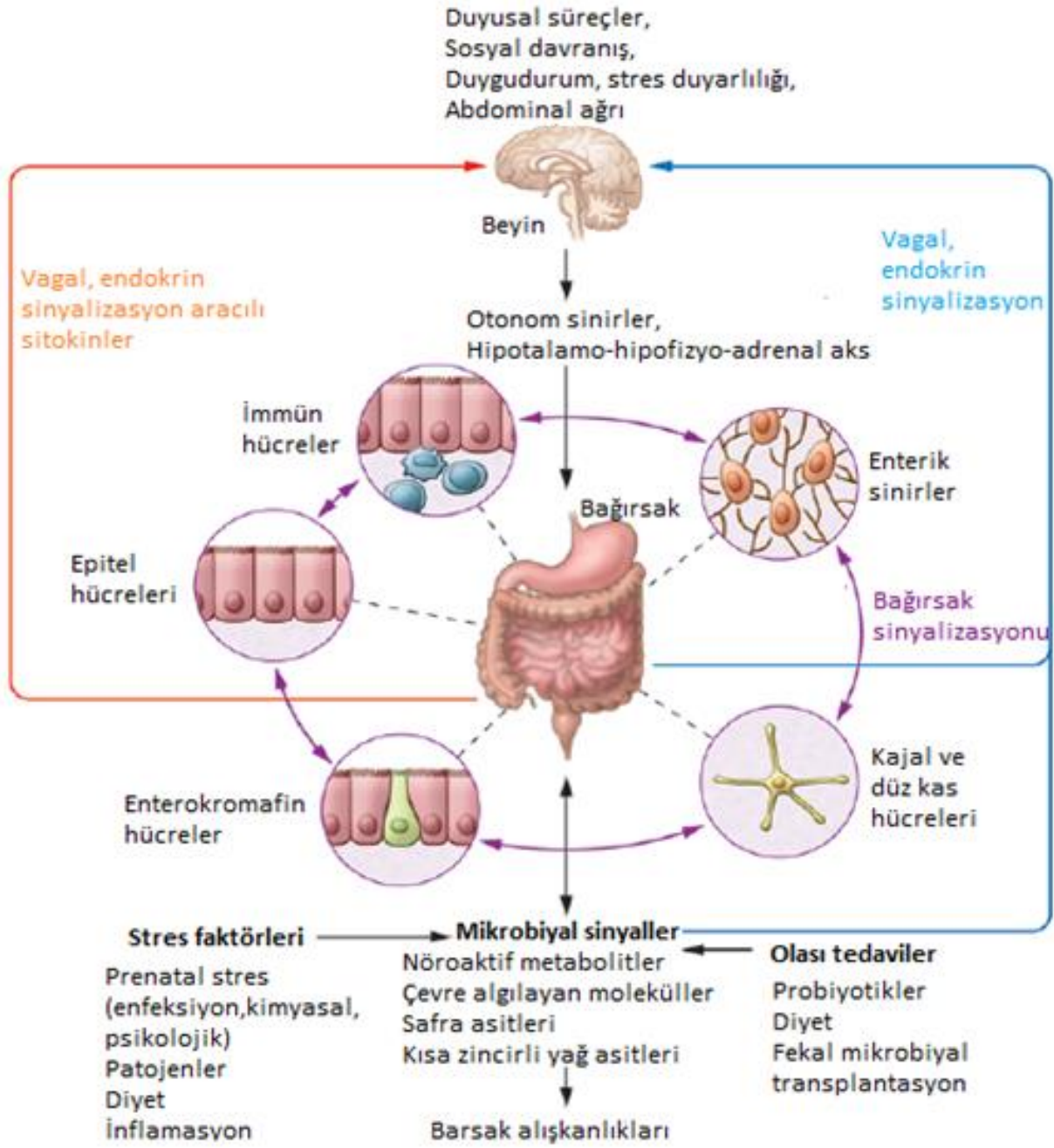
karbonhidratlardır. Hem besin hem mikrop kaynağı olarak süt, ilerde ortaya çıkabilecek mortalite ve kronik hastalık sıklığını azaltmaktadır. Anne sütündeki enerji miktarının %5-10'unu oluşturan oligosakkaritler, bebeğin mikrobiyotasında Bifidobakterlerin bulunmasını sağlayarak enfeksiyonu önlemektedir. Anne sütünün lipid kısmı da anti-patojen özellik göstermektedir. Örneğin sütteki trigliseridler; antimikrobiyal yağ asitleri ve monogliseridlere çevrilerek viral, bakteriyel ve protozoal patojenleri doğrudan etkisiz hale getirmektedir. Bu sayede anne sütündeki patojen mikroorganizmalar faydalı besin öğelerinden ayrılmakta, bifidobakterler gibi kommensal bakterilerin çoğalmasına olanak sağlanmaktadır.¹⁷

3. Bağırsak mikrobiyotası ile santral sinir sistemi ve immün sistem etkileşimleri

Bağırsak mikrobiyotası, özellikle santral sinir sistemi ve immün sistemle etkileşim halindedir. Bu etkileşim çift yönlü bir etkileşim olup, insan fizyolojisinde çeşitli uyarılara yol açabiliyorken, mikrobiyotada değişikliklerle sonuçlanabilmektedir. Bu bölümde Santral Sinir Sistemi, İmmün sistem ve mikrobiyota arasındaki ilişkiye değinilmiştir.

3.1. Bağırsak mikrobiyotası ve santral sinir sistemi

BM ile etkileşim gösteren en önemli sistem, santral sinir sistemidir. Santral sinir sistemi, gastrointestinal sistemi, otonom sinirler (sempatik ve parasempatik) aracılığıyla yönlendirmektedir.¹⁴ Çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası ile beyin sinyalleşmesi sonrasında beynin, otonom sinir sistemi üzerinden sırasıyla mikrobiyota ve davranışı değiştirebileceğini öne sürmektedir (Şekil 2).

Şekil 2. Beyin-bağırsak aksındaki iki yönlü etkileşimler¹⁴

İntestinal mikrobiyota ve metabolitleri; bağırsak geçirgenliği, mukozal immün fonksiyon, intestinal motilite ve intestinal duyarlılık, enterik sinir sistemi aktiviteleri gibi gastrointestinal fonksiyonları etkilemektedir. BM metabolitleri, beyinsel süreçler ve davranışların modülasyonu, stres cevabı, depresyon davranışı, ağrı modülasyonu, sindirim süreci ve beyin biyokimyasını da etkilemektedir. Bazı çalışmalarda intestinal kolonizasyonunun değiştirilerek stres cevabının yönetilebildiği gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında; duygusal davranış, stres, ağrı modülasyonu ve beyin nörotransmitterleri ile işlev gören tüm sistemlerde bağırsak mikrobiyotasının önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarını konu alan ve 2010 yılından itibaren yayımlanan makalelerde, bağırsak mikrobiyotasının duygusal davranış, öğrenme ve hafıza, sosyal etkileşimler ve yeme davranışlarında da etkili olduğu belirtilmektedir.¹⁴

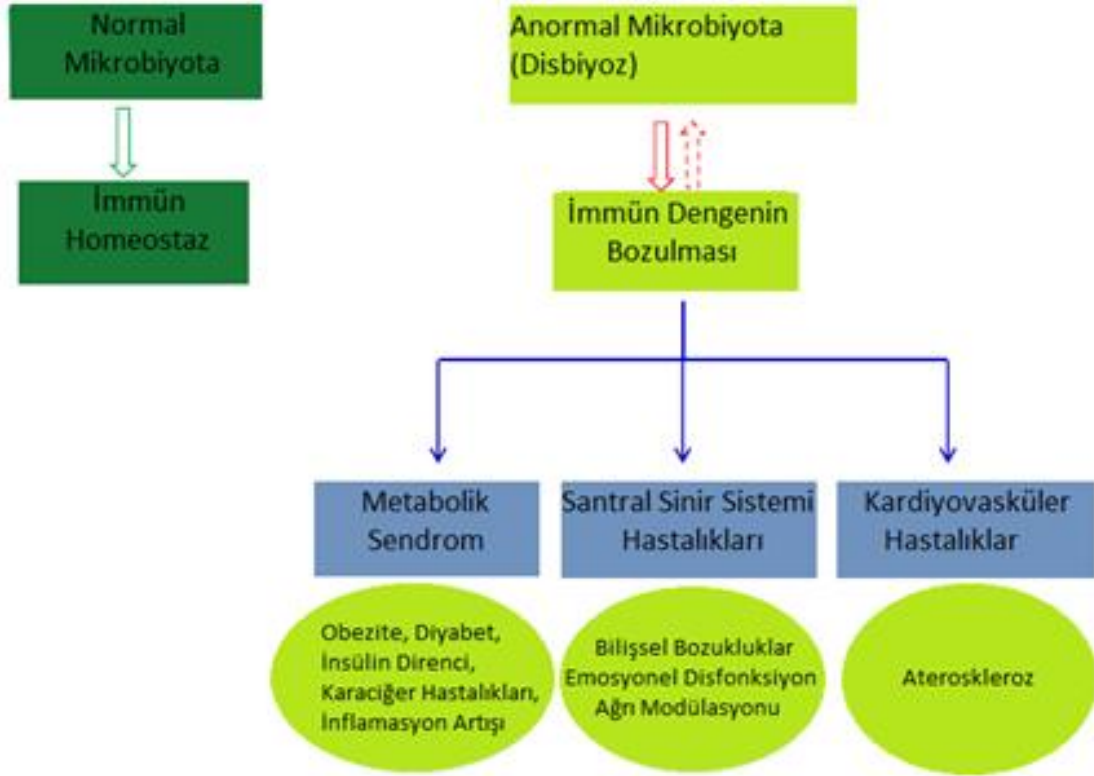
Son olarak farelerde yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın değişmesi ile kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin değişebileceği gösterilmiş ve kan beyin bariyerindeki geçirgenliğin değişmesi, bağırsak mikrobiyotası metabolitlerinin beyne geçişindeki değişkenlikle önemli oranda benzer bulunmuştur. BM'nin endokrin ve nörokrin yolları etkileyerek beyin sinyalleme işlevini düzenlemesi, otonom sinir sistemi üzerinden santral sinir sistemi ile etkileşime neden olmasını içeren fizyolojik yapının bozulması; hastalık-sağlık dengesini etkileyebilmektedir.¹⁴

3.2. Bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem

İntestinal mikrobiyota ve immün sistem birbirini etkileyerek hastalık ve sağlık durumunda rol oynamaktadır. Mikrobiyota kaynaklı uyarılar, immün sistemin çeşitli özellikleri ile birlikte intestinal bariyer oluşturarak organizmayı fırsatçı patojenlere karşı korumaktadır. Bu koruyucu etki,

kommensal bakterilerin etkisiz hale gelmesini önlemektedir. Bariyer sistemi; mukus salgısı, salgısal Ig A, intestinal epitel hücrelerinden üretilen antimikrobiyal peptitler olup, patojen mikroorganizmaları etkisiz hale getirmektedir.¹² İntestinal mikrobiyotanın sağlıklı olması, immün sistemin düzenli çalışmasını sağlamakta olup, kemoterapi, antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanımı bu direnci bozabilmektedir.¹¹ İntestinal mikrobiyotanın canlılığı, çoğalması, farklılaşmasının yanı sıra epitelyal geçirgenlik (bariyer görevi) ve sitokin üretimi gibi önemli fonksiyonları da bulunmaktadır.²⁴ Sitokinler hayvan ve bitki hücrelerinde üretilen hücrelerin birbiriyle iletişimini sağlayan proteinler olup, inflamasyon ve immün cevap sırasında lenfosit, makrofaj, endotel, epitel ve bağ dokusu tarafından oluşturulmaktadır. Salınımları geçici olup, inflamasyon durumunda immünolojik, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda üretilmekte ve yardımcı T hücrelerin işlevini artırmaktadır.²⁵

BM, immün sistemle sistemik olarak iki şekilde etkileşmektedir: (i) mikrobiyotada bulunan mikroorganizmaların düzenli olarak immün hücreler tarafından örneklenmesi; (ii) bazı bakterilerin bağırsak epitelini geçerek immün sistemle karşılaşması. Bakterilerin immün sistem hücreleri tarafından düzenli olarak örneklenerek tanınması sağlıklı bireylerde gerçekleşmekte; fakat bariyerin bozulması, kronik inflamasyona ve immün fonksiyonların bozulmasına yol açarak bazı hastalıklara neden olmaktadır.²⁶ Bu bozulma sonucu bağırsak lümenine geçen kommensal mikroorganizmalar, patojen mikroorganizmalar ve besin maddeleri, enterik immün sistemle karşılaşarak immünolojik fonksiyonların başlatılmasında rol almaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası konağın immün gelişimi ve cevabında kritik rol oynamakta ve konağın yabancı antijenlere karşı toleransını da belirlemektedir (Şekil 3).^{12,18}



Şekil 3. Bağırsak mikrobiyotasının perifer dokulardaki etkileri²⁴

Dendritik hücreler, bağırsaktaki bakteriler ve kommensal mikroplarla immün sistemin karşılaşma noktası olup, konağı kendi antijenlerine karşı korumaktadır. Bu hücreler periferik lenf dokularında bulunmakta; kendinden olan ve olmayan antijenleri ayırt ederek immün sistemin toleransını oluşturmaktadır. Disbiyoz sonucu aşırı miktarda mikroorganizma antijeni dendritik hücrelere sunulmakta ve artan inflamasyon sonucu konak kendi hücrelerine zarar vermeye başlamaktadır. Dendritik hücrelerin bu durumu, obezite, diyabet ve yağ dokuda inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. İnsan lenfoid dokusunun büyük bölümü respiratuvar, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde yer almaktadır. İntestinal mukoza, insan vücudunda mikrobiyal antijenlerle karşılaşan en büyük yüzey olup sağlık ve otoimmüniteyi

etkilemektedir. Yağdan zengin diyet kommensal bakterilerin mukozadan kana, mezenterik yağ dokusuna karışmasına neden olarak tip 2 diyabet'in gelişmesine neden olur. Mukozadan kana ve mezenterik adipöz dokuda düşük ölçekli bakteriyemi oluşmaktadır.²⁴

4. Sağlık etkileri

Mikrobiyotadaki bakterilerin sayı ve içeriğinin değişmesi, dengesinin bozulmasına disbiyoz denmekte ^{1,5,11} olup, sağlığı olumsuz etkilemekte ve immün sistemin düzenli çalışmasını engellemektedir.¹¹ Disbiyoz, intestinal geçirgenliğini değiştirerek hastalıklara yol açmaktadır.^{5,26}

BM, sağlık ve hastalık durumunda önemli rol oynamaktadır.¹⁴ İntestinal mikrobiyotanın metabolik ve inflamatuvar hastalıklara yol açtığı 10 yıl önce bulunmuştur.²⁷ Mikrobiyota, çevresel bir faktör olarak organ gelişimi, immün sistemin olgunlaşmasını ve enerji metabolizmasını etkileyen çeşitli etkilere sahiptir.⁴

BM ile sinir sistemi arasındaki moleküler ilişki de sağlığı önemli ölçüde etkilemektedir.^{6,9,11}

Hastalıklarla disbiyozun ilişkili olması ve bakteri kompozisyonunun değişmesi, mikrobiyotayı sağlığın geliştirilmesinde önemli bir hedef haline getirmektedir.⁵ Disbiyoz ve bağırsak geçirgenliğinin bozulması, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, kronik inflamasyon, anksiyete, depresyon, otizm, inflamatuvar bağırsak hastalığı, HIV, Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu gibi birçok hastalığa yol açmaktadır.^{5,6,11,22,26}

4.1. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite

Mikrobiyota ve obezite ile ilgili bozukluklar on yıldır gündemdedir.^{9,11} Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteri popülasyonunun, obezlerde anlamlı şekilde farklı olduğu saptanmıştır. Obezlerde, bakteriodes azalmış, firmikutlar artmıştır.^{4,18,24} Batı tipi beslenmenin, obeziteye neden olduğu öngörülmektedir.²⁴ Batı tipi beslenmenin yol açtığı obezitede de Firmikutların sayısı artmıştır.¹⁵ Obez ve zayıf organizmaların yeme alışkanlıkları ve vücutlarındaki kronik inflamasyon farklarının, bağırsak mikrobiyotaları ve bağırsak geçirgenliklerindeki farklılıktan dolayı olduğu düşünülmektedir. Her mikrobiyota popülasyonu kendi potansiyel aktivitesine sahiptir; obez ve zayıf organizmaların mikrobiyotalarında farklılıklar gözlemlenmiştir.¹⁸ Obezite metabolik bir durum olarak ele alınsa da buradaki temel nokta inflamasyondur. Obezitede adipoz doku artmakta ve bu süreçte endokrin ve immün sistemde proinflamatuvar sitokinler ve leptin hormonu gibi yönlendirici görevleri olan mediatörlerin salınımı artmaktadır. Leptin

toklukta salgılanan bir hormon olup, yetersiz salgılanması obezite olasılığını artırmaktadır. Leptin, diyetteki bileşenler sonucu ortaya çıkmakta, endokrin, immün ve nöronal sistemleri etkileyerek, dönüp diyet alışkanlıklarını da düzenlemektedir.¹⁵

Obezlerin bağırsak geçirgenliği obez olmayanlardan fazladır. Bu durum, sürekli bir inflamatuvar uyarıya yol açmaktadır. Obezite kaynaklı inflamasyon kronik ve düşük düzeylidir ve metabolik hücrelerde besin maddelerinin fazla alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu inflamatuvar cevap, metabolik hücreler tarafından yönetilerek özelleşmiş immün hücrelerin aktive olmasına ve dokuda çözülmeyen bir inflamasyona yol açmaktadır. Bu inflamasyon insülinin etkisini azaltmaktadır. Böylelikle besin ve enerji metabolizması bozulmakta ve insülin duyarlılığı azalmaktadır. Bir teoriye göre de obezitede inflamatuvar cevabın asıl kaynağı inflamatuvar besinler olup, vücudun kendi hücresi olmadığı için metabolize olduğunda düşük düzeyde immün bir cevap oluşturmaktadır.¹⁸

Obezitenin metabolik dokularda inflamatuvar bir duruma yol açtığı gösterildikten sonra, inflamatuvar mekanizmalarla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Normal kilolu farelerin bağırsak mikrobiyotası, bakteriden arındırılmış farelerin bağırsağına transfer edildiğinde alıcı farelerde insülin direncinde artış ile birlikte, kilo alma hızlarında bir artış olduğu gözlemlenmiştir, bu da bağırsaktaki inflamasyonun vücut ağırlığı ve insülin direnci gibi metabolik durumlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Metabolik dokulardaki bu kronik inflamasyon; yağ dokusunda, karaciğerde, kas hücrelerinde, pankreasta ve beyinde etkili olmaktadır. Aynı zamanda obezite, inflamatuvar sinyalizasyonu da başlatmaktadır. Bir başka çalışmada da obez farelerin antibiyotiklerle tedavi edilip mikrobiyotasının değiştirilmesi sonucu kilo kaybı ve glukoz toleransında iyileşmeler gözlemlendiği belirtilmiştir, bu nedenle obezite ile ilişkili metabolik durumların önlenmesi için anti-inflamatuvar tedavilere gerek olduğu düşünülmektedir. Ancak ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 1 milyar yetişkinin

kilolu; 300 milyon yetişkinin obez olduğunu belirtmiştir. Bu rakamların herhangi bir mudadahale yapılmazsa artacağı 6ng6r6lmektedir. Bir başka nokta obezite epidemisinin 6ocukları etkilediği ve 6ocukluktaki obezite prevalansının son 30 yılda 6c kat arttığıdır. Obezitenin artması, enerji alımının artmasına ve enerji harcamasının azalmasına bağlı olup, yağ dokusunun 6nemli miktarda artmasına yola a6arak sağlığı olumsuz etkilemektedir. Ayrıca tip 2 diyabet, kardiyovask6ler hastalıklar, karaciğer yağlanması, solunum sistemi hastalıkları, n6rodejenerasyon, safra kesesi hastalıkları ve bazı kanserlerin g6r6lme sıklığını artırmaktadır. Obezlerdeki adipoz doku, inflamatuvar sitokinler salgılamakta ve bu da ins6lin salınımını engellemektedir. Bu durum metabolik hastalıklarla ilişkili yeni bir alanın a6ılmasına yol a6mıştır. Bu nedenle obezite ve ilişkili sorunlar 6nemli bir halk sağlığı sorunudur.¹⁸

4.2. Bağırsak mikrobiyotası ve metabolik sendrom

Metabolik sendrom; tip 2 diyabet ve kardiyovask6ler hastalıklarla ilgili risk fakt6rlerini i6ermektedir. Bunlar; kiloluluk, obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ile lipid ve karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Yağdan zengin bir diyet metabolik sendromun ortaya 6ıkmasında rol oynayan bir beslenme bi6imi olup, kronik d6zeyde inflamasyona yol a6arak bağırsak ge6irgenliğinin artmasına neden olmaktadır. D6ř6k d6zeydeki inflamasyon, yağ dokusundan ve bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanmakta olup, metabolik sendromda giderek artmaktadır. Bazı 6alışmalarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin metabolik bozuklukluklarla birlikte g6r6ld6đ6 bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, metabolik sendrom ve obezite ilişkili hastalıkların y6netiminde, diğer tedavilerin yanında bağırsak mikrobiyotasının kontrol6 i6in farmakolojik ve besinsel tedavi se6enekleri g6z 6n6nde bulundurulmalıdır.¹⁹ Bağırsak mukozasından salınan, antiinflamatuvar 6zellik g6steren ve metabolik sendromun komponentlerine karşı diren6te 6nemli rol6 olan TLR5 resept6r6 eksik olan farelerde

metabolik sendromun arttığı d6ř6n6lmektedir. Bir 6alışmada TLR5 resept6r6 eksik olan farelerin bağırsak mikrobiyotası, doğal mikrobiyotaya sahip farelere transfer edilmiş ve alıcı farelerde metabolik sendrom komponentleri g6zlemlenmeye başlamıştır.¹⁸

4.3. Bağırsak mikrobiyotası ve inflamatuvar bağırsak hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, gastrointestinal sistemin kronik hastalıklarından biri olup, klinikte Crohn hastalığı olarak tanınmaktadır. Genetik, 6evresel ve yaşam tarzı kaynaklı olan Crohn hastalığında konağın d6zensiz imm6n sistemi ve bağırsak mikrobiyotasının adaptif imm6n cevapları da rol oynamaktadır.¹²

İmm6n tolerans ve imm6n yanıt genlerindeki polimorfizm ve mutasyonlar erken d6nemde inflamatuvar bağırsak hastalığına yol a6maktadır. 6rneğin interl6kin 10 ve resept6r6ndeki eksiklikler, bağırsaktaki kommensal bakterilere imm6n cevabın d6zenlenmesinde bozukluklara yol a6maktadır. Bakteriyel peptidoglikanların tanınmasında h6cre i6i resept6r olan NOD2 genindeki değişiklikler de yetişkinlerdeki Crohn hastalığıyla ilişkilidir. Ayrıca diyet inflamatuvar bağırsak hastalıklarında 6nleyici veya nedensel etki g6sterebilmektedir. Bu noktada diyetin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere yol a6tığını hatırlamak gerekir. Crohn hastalarında yapılan bir kohort 6alışmasında hastaların bağırsak mikrobiyotasında kontrol gruplarına g6re zamanla firmikut ve bakteriodeslerin sayısında azalma ve enterobakterlerin sayısında bir artış g6zlenmiştir. Fekal metabolitlerin incelendiği bir başka 6alışmada da Crohn hastalarında b6tirat 6reten bakterilerin sayısında bir azalma olduğu g6r6lm6řt6r. Bir başka 6alışmada NOD2 geni eksikliği olan farelerin bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz g6zlemlenmiş olup, bu farelerin mikrobiyotasının sağlıklı farelere transferi sonucu, alıcı farelerde kolit g6r6ld6đ6 bildirilmiştir.¹²

Konak ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, uygun

bir genetik zeminde, ülseratif kolit ve Crohn hastalığına yol açabileceği düşünölmektedir. Aynı durum, Çölyak hastalığı için de söz konusudur.¹¹ Bir çalışmada çölyak hastalarında anormal bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu gözlemlenmiştir. Bu hastaların duodenumlarından alınan örneklerde Bakteriodeslerin sayısında bir artış görölmüştür.

Yukarıda bahsedilen tüm bulgulara karşın bir bakteri ya da bakterilerin kombinasyonunun direkt olarak inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.¹² Ancak inflamatuvar hastalıklar, antiinflamatuvar genlerdeki bozukluklar ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin birlikte görölmeye düştürücü olup, bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

4.4. Bağırsak mikrobiyotası ve kanser

Yapılan bazı çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliğin intestinal kanser ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹¹

İnce bağırsakta yer alan mikrobiyota, intestinal epitel hücrelerin farklılaşması ve canlılığıyla ilişkili olduğu için kanser gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle bazı besinler ve kullanılan farmasötik ajanlar karsinogenezi başlatabilmektedir. Yapılan çalışmalar, mikrobiyotası olmayan farelerde kanserin gelişmediğini göstermiştir.⁴

Bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilen butirat, doğrudan makrofaj, T hücre ve dentirik hücreleri uyarak kolonik inflamasyon ve karsinogenezi baskılayan IL-10 üretimini arttırmaktadır.²⁸

4.5. Bağırsak mikrobiyotası ve Huntington, Alzheimer ve Parkinson

BM'nin beyin sinyalizasyonuna etkisi, vagus sinirinin afferent duysal nöronları, nöroimmün yolaklar, nöroendokrin yolaklar, kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal metabolitler, mikrobiyal kaynaklı nörotransmitterler gibi çok çeşitli mekanizmalarla olabilir. Triptofan metabolizmasının mikrobiyal

regölasyonu, bağırsak mikrobiyotasının santral sinir sistemindeki rolünü anlamak için odak noktadır.²⁹ Aminoasitler beyne gelen ve beyinden giden biyokimyasal mesajların iletimine yardımcı olmaktadır. Triptofan; serotoninin ön maddesi olup, serotonine dönüşmesi için B₆ vitaminine (pidoksin) gereksinim bulunmaktadır. Triptofan öncelikli olarak beyin ve perifer dokular tarafından metabolize edilen esansiyel bir aminoasittir. Protein sentezi ve duygulanım, biliş ve immünite gibi fizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Günlük diyetle alınan triptofanın %6'sı bağırsak mikrobiyotasında, %94'ü karaciğer ve merkezi sinir sisteminde metabolize edilmekte olup, nöral ve immün fonksiyonları, aynı zamanda antioksidan durumu yönlendirmektedir. Triptofanın bağırsak mikrobiyotasında metabolize olması sebebiyle duygulanım biliş ve immünite ile ilişkisi bu noktada başlamaktadır. Diyetle alınan miktarının % 2'si serotonin ve melatonine çevrilmekte; beyin fonksiyonları ve sağlığı etkileyen santral sinir sistemindeki nöronları düzenlemektedir.⁹

Triptofan, karaciğerde kinürenin yolağı metabolizmasına girdiğinden, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar immün cevabı ve bariyer görevini etkilemektedir. Kinürenin metabolizasyonu, B₂ ve B₆ vitaminlerine bağlı enzimler aracılığıyla gerçekleştirildiği için buradaki etkileşim bozuklukları, immün sistemi ve bulaşıcı olmayan hastalıkların, kronik hastalıkların ortaya çıkışını etkilemekte ve Huntington, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açmaktadır.^{9,30} Bu bağlamda bağırsak mikrobiyotası ve santral sinir sistemi hastalıkları arasında, özellikle triptofan ve kinürenin yolağı aracılığıyla ilişki olduğu düşünölmektedir. Ancak bu ilişki net olarak ortaya koyulmuş değildir.

4.6. Bağırsak mikrobiyotası ve D Vitamini eksikliği

Litonjua ve Weiss'in çalışmalarına göre D vitamini sadece kalsiyum düzeyini düzenlemekle kalmayıp, kan basıncı ve elektrolitleri de düzenleyerek immün sistem için önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini

eksikliği romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, tip 2 diyabet ve irritabl bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalık sıklığını artırmaktadır. Batı tipi yaşam tarzı, iç ortamda daha fazla vakit geçirilmesine neden olduğu için büyük ölçüde D vitamini yetmezliğine yol açmaktadır. D vitamini ihtiyacının %10-20'si diyetle, %90'ı da fotosentez yoluyla karşılanmaktadır. Hayvan çalışmalarında bağırsak mikrobiyotası ile D vitamininin ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyinin normal olması, kolonik bakterilerin normal düzeyde kalmasını sağlamaktadır. D vitamini yetmezliğinde mikrobiyom bileşimi değişmekte; anti-inflamatuvar etkileri azaltmakta; bağırsak bariyeri bozulmakta; kolonik hiperplazi meydana gelmekte, bağırsak permeabilitesi artmaktadır.³¹

5. Fekal mikrobiyota transplantasyonu

Başlarda kronik diyare ve yaralı dokuların iyileşmesi için kullanılan fekal mikrobiyota transplantasyonu (fekal bakteriyoterapi), günümüzde kanser ve sistemik kronik hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi, bulaşıcı hastalık ve kronik hastalık seyahat öyküsü gibi kriterlere göre donörler seçilip, kanda mikroorganizma antijen antikör testleri yapıldıktan sonra kolonoskopi, endoskopi veya retansiyon enema yöntemleriyle fekal transplant enjekte edilmektedir. Fekal mikrobiyota transplantasyonunun (FMT) en sık görülen endikasyonları psödomembranöz enterokolit, irritabl bağırsak sendromu, kronik yorgunluk sendromudur. FMT immün düşkün, antineoplastik alan kronik lösemi ve lenfomalı hastalarda kısa dönemde, hastaların genel durumunda iyileşme sağlamaktadır.³² Son yıllarda yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın kemoterapi ve immünoterapiye verilen yanıtı etkilediği gösterilmiştir.²⁸

Sonuç ve öneriler

İntestinal mikrobiyota, ikinci beyin olarak adlandırılmakta olup, inutero gelişmekte; santral sinir sistemini

etkilemekte ve santral sinir sisteminden kalkan uyarılar da bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Beslenme; bağırsak mikrobiyotasının oluşumunda önemli yer tutmakta olup, mikrobiyotanın geçirgenliğinin değişerek bariyer görevinin bozulması ve burada yer alan bakterilerin kompozisyonunun değişmesi birçok önemli hastalığa yol açabileceği tartışılmaktadır. Bu nedenle çeşitli müdahaleler yoluyla bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesinin hastalık durumunun değiştirilmesinde önemli bir müdahale olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmekte olup, sağlık ve bağırsak mikrobiyotasındaki ilişkilerin ileri dönemlerde detaylı olarak ele alınacağı ve gastrointestinal sistemde yer alan organlara yapılacak mikrobiyota transferlerinin gündemde olacağı düşünülmektedir.

Bir başka önemli nokta, hastalıkların gelişmesinde inflamatuvar süreçlerin de yer aldığıdır. Beslenmenin inflamasyon üzerindeki etkisi düşünüldüğünde bağırsak mikrobiyotasının antiinflamatuvar ilaç tedavileri ve pre/probiyotiklerle değiştirilmesinin, inflamasyona müdahale ederek bağırsak mikrobiyotası üzerinden insan sağlığını etkileyebileceği düşünülmektedir. İleri çalışmalara gerek duyulan diğer bir konunun da doğum şekli, gebelik ve emzirme süreci olacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması veya anlaşmazlık bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- 1.Pelzer E, et al. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017;54:30-37
- 2.Yang N J, Chiu I M. Bacterial Signaling to the Nervous System through Toxins and Metabolites. *J Mol Biol* 2017;429(5):587-605
- 3.Sonnenburg J, Sonnenburg E. The Good Gut Gut Feelings—the "Second Brain" in Our Gastrointestinal Systems [Excerpt]. *New York:Penguin Books* 2015. Available at: <https://www.scientificamerican.com/articl>

e/gut-feelings-the-second-brain-in-our-gastrointestinal-systems-excerpt/

4.Sommer F, Bäckhed F. Know your neighbor: Microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology. *BioEssays* 2016;38(5):455-464

5.Falony G, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352(6285):560-564

6.Liu S. The Development of Our Organ of Other Kinds—The Gut Microbiota. *Front Microbiol* 2016;7(2107):

7.Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes & Diseases* 2016;3(2):130-143

8.Pagliari D, et al. The Interactions between Innate Immunity and Microbiota in Gastrointestinal Diseases. *J Immunol Res* 2015;2015:1-3

9.Martin F-P J, Montoliu I, Kussmann M. Metabonomics of ageing – Towards understanding metabolism of a long and healthy life. *Mech Ageing Dev* 2017;165:171-179

10.Herrema H, Ijzerman R G, Nieuwdorp M. Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control. *Diabetologia* 2016;60(4):613-617

11.von Martels J Z H, et al. The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobic-anaerobic interphase of the human gut. *Anaerobe* 2017;44:3-12

12.Grigg J B, Sonnenberg G F. Host-Microbiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. *J Immunol* 2017;198(2):564-571

13.Nagpal R, et al. Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section. *Front Microbiol* 2016;7:

14.Mayer E A, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125(3):926-938

15.Ochoa-Repáraz J, Kasper L H. The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between

Obesity and Central Nervous System Disorders? *Curr Obes Rep* 2016;5(1):51-64

16.Yao J, Rock C O. How Bacterial Pathogens Eat Host Lipids: Implications for the Development of Fatty Acid Synthesis Therapeutics. *J Biol Chem* 2015; 290(10): 5940-5946

17.Wasielewski H, Alcock J, Aktipis A. Resource conflict and cooperation between human host and gut microbiota: implications for nutrition and health. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1372(1):20-28

18.Gregor, M.F. and G.S. Hotamisligil, *Inflammatory mechanisms in obesity*. *Annu Rev Immunol*, 2011. **29**: p. 415-45.

19.de Cossío L F, et al. Impact of prebiotics on metabolic and behavioral alterations in a mouse model of metabolic syndrome. *Brain, Behav Immun* 2017;64:33-49

20.Liu J, et al. Inside Out: HIV, the Gut Microbiome, and the Mucosal Immune System. *J Immunol* 2017;198(2):605-614

21.Viramontes Hörner D, Avery A, Stow R. The Effects of Probiotics and Symbiotics on Risk Factors for Hepatic Encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2017;51(4):312-323

22.Palacios T, et al. The effect of a novel probiotic on metabolic biomarkers in adults with prediabetes and recently diagnosed type 2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18(1):

23.Patel S, Goyal A. The current trends and future perspectives of prebiotics research: a review. *3 Biotech* 2012;2(2):115-125

24.Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 2017;18(2):

25.Coondoo A. Cytokines in dermatology - A basic overview. *Indian J Dermatol* 2011;56(4):368

26.Berbers R-M, et al. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol* 2017;38(3):206-216

- 27.Hov J R, Kummen M. Intestinal microbiota in primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33(2):85-92
- 28.Salman T., V.U., Yıldız İ. Küçükzeybek Y., Alacacioğlu A. *Mikrobiyota ve Kanser*. *Acta Oncol Turcica* 2015;48(2):73-78
- 29.Kennedy P J, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017;112:399-412
- 30.Ogawa S, et al. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75(9):906-915
- 31.Clark A, Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front Immunol* 2016;7(627):
- 32.Demirci H., U.A. Fekal Transplantasyon Nasıl ve Kime Uygulanmalı. *Güncel Gastroenterol* 2014;18(4):444-447