



Bağırsak Mikroflorasının İnflamatuvar Hastalık Patogenezindeki Yeri
The Role of Gut Microbiome
in the Pathogenesis of Inflammatory Diseases

Tuba Tülay Koca

Malatya Devlet Hastanesi, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Altered microbial composition (dysbiosis) has been correlated with a number of diseases in humans. It is nowadays proposed that the microbiome, incapable to keep up with the changes of our life-style and feeding sources, within few years might have contributed to immune imbalances. A number of studies in germ-free and antibiotic-treated animal models support causal roles for intestinal bacteria in disease susceptibility. Probiotics are defined viable microorganisms, sufficient amounts of which reach the intestine in an active state and thus exert positive health effects. The rationale and the challenges of using these probiotics in management of patients, there have been so many studies performed up. In these studies findings support probiotics as a viable therapeutic method to treat intestinal flora imbalance and diseased caused by dysbiosis.

Key words: Host-pathogen interactions, inflammatory bowel disease, pathogenicity.

ÖZET

Değişime uğramış mikroflora (disbiyoz) insanlarda pek çok hastalıklar ile ilişkilidir. Bugünlerde mikrofloranın yaşam stili, beslenme kaynaklarındaki değişime adapte olamadığı durumlarda yıllar içinde immun bozuklukların gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Dış çevreden bağımsız ve antibiyotik tedavili hayvan model çalışmaları da hastalıklara yatkınlıkta intestinal bakterilerin sorumlu olabileceğini desteklemektedir. Probiyotikler bağırsak ortamına aktif durumda yeterli miktarda ulaştıklarında sağlıklı etkiler oluşturabilen etkin mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Hastalıkların kontrolünde bu probiyotiklerin kullanılabilirliği gerçeği ve seçeneğini araştırmak amaçlı çalışmalar yapılmıştır. Probiyotikler, intestinal flora dengesizliğinde ve disbiyozun neden olduğu



hastalıklarda kullanılabilecek geçerli bir tedavi metodu olarak bu çalışmaların bulgularınca desteklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, patojenisite, konak-patojen ilişkileri.

Giriş

Bağırsaklarımızda 400-500 m²'lik bir alanda 500 çeşit bakteri yaşamaktadır. Sağlıklı bir insanda bağırsak florasını oluşturan bakterilerin %98'i faydalı olup, sindirime yardımcı fonksiyon görürler. Bu ilişki simbiyotik bir ilişkidir. En çok bakteriler kalın bağırsak lokalizasyonludur. Büyük çoğunluğu anaerob olan bu bakterilerin %30'unu Bakteroides türü oluşturur. Bakteroides türü bakteriler yüzey antijenlerini değiştirerek kendilerini konak hücreye benzetirler, bu sayede bağışıklık tepkisinden kurtulurlar¹. Bu bakterilerin işlevleri: sindirime yardımcı olmak, hücre büyümesini teşvik etmek, zararlı bakterilerin çoğalmasını önlemek, bağırsaklardan kana toksik ürünlerin geçişini engellemek, bağırsak florasında inflamasyonu engellemek, cilt hastalıklarının oluşumunu azaltmak, kişinin bağışıklık sistemini güçlendirmek, patojen mikroorganizmaları yok etmek, patojen olmayanlara karşı bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesini önlemek(alerji) vs olarak sayılabilir².

Moleküler teknolojiye ilerlemeler ile birlikte, bağırsak mikroflorasındaki bozulmanın pek çok hastalık ile ilişkili olduğu ortaya çıkmış ve önemi daha çok anlaşılmasına başlanmıştır. Burada literatür derlemeleri ile birlikte invitro ve invivo deneysel klinik araştırmalarda elde edilmiş bilgiler ışığında bağırsak mikroflorasının homeostazisinin sağlıklı yaşam için ne kadar önemli olduğunu vurgulamak istedik. Günümüzde pek yaygın olarak kullanılsa da bağırsak düzenleyici probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik tedavi, etkinliğinin yeni çalışmalarla gösterilmesi ile gelecekte önemli tedavi yöntemleri arasına girecek gibi gözükmektedir.

Bağırsak Mikroflorasının Immunité Üzerinde Etkileri

Bakteriler bağışıklık sisteminin erken gelişimi, hayat boyu süren işlevinde anahtar rol oynarlar. Bağırsak florası yakınında yer alan lenf dokularını(MALT) stimüle ederek patojenlere karşı antikor üretimini sağlarlar². Bir bebek doğar doğmaz sindirim sistemine bakteriler yerleşir ve ömür boyu orada kalır; bu nedenle normal vajinal yolla doğan bebekler annelerinden aldıkları flora nedeniyle sezeryanla doğan bebeklere göre daha güçlü bağışıklık sistemine sahip olurlar. Bebekte ilk gelişen flora doğum sırasında annenin vajinasından yuttuğu ilk floradır. Şunu

diyebiliriz ki, bağırsak florasının normal sınırlar dahilinde tutulması sağlıklı bir yaşamın olmazsa olmazıdır. Bağırsak florasının düzenlenmesi normal ve dengeli beslenme, yaşam biçimi düzenlenmesi, kolon hidrotterapi, probiyotik, prebiyotik, sinbiyotiklerin kullanımı, florayı bozan antibiyotik gibi etkenlerden kaçınmak, vs ile sağlanabilir^{3,4,5}.

Bağırsak Mikroflorası ve Hastalık İlişkisi

17. yy'da mikroskobun keşfinden bu yana cilt, bağırsak, hava yolları gibi bariyer organlarda başta bakteriler olmak üzere trilyonlarca mikroorganizmayı konuk ediyoruz. Düzenleyici fonksiyonları var, bağırsak epiteli ile ilişki içindeler, enerji harcanımını etkiliyorlar, besin maddesi üretiyor, diyabet ve obeziteye neden olabiliyorlar⁶.

İnsan mikroflorası, inflamatuvar yanıtı düzenler veya kaçırır. Bağırsak mikroflorasındaki hücre yoğunluğu ve kompozisyonu multifaktördür. Antibiyotik kullanımı, diet şekli, kişinin yaşam biçimi bu mikrofloranın kompozisyonunu değiştirebilir. Tip-2 diyabet ve obezite gelişiminde mikrofloradaki kısa zincirli yağ asitleri önemli rol oynar. Son yıllarda çeşitli klinik gözlemlerde inflamatuvar bağırsak hastalıkları(İBH) ve romatoid artrit(RA) gibi disimmün bozukluklarda yaşam şekli ve beslenme türlerinin neden olduğu değişimleri tek başına kontrol altına alamayan bağırsak florasının neden olduğu düşünülmektedir. Diğer bir patogenez yolu ise patojenlere ait değişimlerdir. Bunlar Escherichia koli(E. Koli), Kampilobakter jejuni(K. Jejuni)'nin büyümesi ile lokal enteropati, Prevotella kopri ile artritlik bozukluk gelişimi ilişkisi örnek olarak verilebilir³⁻⁵.

Bağırsak mikroflorasının karmaşık doğası gelişmiş moleküler teknikler ile ortaya çıkarılmaya başlanan büyük bir interior ekosistemdir. 16S ribozomal RNA analizi, polimeraz zincir reaksiyon amplifikasyonu ve DNA analizi teknikleri sayesinde konvansiyonel tekniklere dirençli bilinmeyen pek çok türün tanımlanması sağlanmıştır. Hayat boyu konak ve bağırsak florası arası karşılıklı etkileşim sağlıklı veya hastalıklı olma halinin belirleyicisidir. Bakteri-bakteri; bakteri-konak arasındaki immün ve epitelyal hücre etkileşimleri hastalık patogenezine bakış açısı sağlar. Tek bir bakterinin epitelle olan etkileşimi büyük bir metabolik sürece neden olabilir^{3,4,5,7}.

Spesifik bağırsak mikroflorası lokal T hücrelerin endojen ligandlara dönmesine neden olarak otoimmün yanıtları belirgin olarak etkilemektedir. Arkasındaki mekanizma hala tam olarak

açıklığa kavuşmamış olsa da; T hücre, reseptör aktivasyonu yolu ile otoimmün yanıtların oluşmasında önemli rol oynamaktadır^{8,9}.

Bağırsak Mikroflorası ve Gastrointestinal Enflamatuvar Hastalıklar

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişimi, yeni tanımlanan NOD2/CARD 15 gen varyantları ile farklı bakterilerin genetik yatkın konakta neden olduğu inflamatuvar süreç ile açıklanmaktadır. Değişime uğramış intestinal flora ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabil kolon sendromu, çölyak hastalığı, hepatik ensefalopati ve obezite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^{10,11,12}.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının enterik normal mikrofloraya anormal immun yanıt veya spesifik patojene normal immun yanıtı olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu iki faktörü ortaya çıkaran herhangi bir çalışma henüz yoktur. Cahil ve arkadaşları'nın¹³ yaptığı çalışmada; inflamatuvar bağırsak hastalıklarına karşı immunolojik yetersizlik geni taşıyan fare tek başına inflamatuvar bağırsak hastalığı geliştirmemiş; fakat Helikobakter hepatikus patojeni varlığında inflamatuvar bağırsak hastalığı geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak inflamatuvar bağırsak hastalığı, hastalığa yatkınlık genleri ile patojen Helikobakter hepatikus varlığında anormal immun yanıtın gelişmesi sonucu ortaya çıkıyor diyebiliriz. Böylece bakteriyel infeksiyon ile tetiklenen immun aracılı hastalık olan, inflamatuvar bağırsak hastalığı, gelişmiş oluyor^{14,15}.

Ülseratif kolit'li hastalarda eklem bulgularının klinik ve laboratuvar özellikleri incelendiği çalışmada; eklem tutulumlu ülseratif kolit hastalarının bağırsak floralarında azalmış miktarda Laktobasillus, Bifidobakteri ve Escherichia coli(E. coli) bakterileri bulunurken normal flora üyesi olmayan patojen bakteri miktarında artış görülmüş. Ayrıca artrit kliniği ile artan patojen bakteriler arasında ilişki bulunmuş. Bu hastaların dışkı kültürlerinde Stafilokok, Klebsiella ve Proteus patojen bakterileri daha sık saptanmış¹⁶. Tüm ülseratif kolit'li eklem tutulumu olan hastaların, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatili hastalar da diyebiliriz, plazmalarında proinflamatuvar sitokinlerde artış ve antiinflamatuvar sitokinlerde azalma şeklinde sitokin dengesizliği(IL-1 ve TNF miktarında artış ile IL-10 miktarında azalma) saptanmış. Sonuç olarak, bağırsak mikroflora kompozisyonunun immunitiyi değiştirmek yolu ile ülseratif kolit'li hastalarda eklem tutulumuna yol açtığı sonucunu çıkarabiliriz¹⁷.

Kampilobakter jejuni(K. Jejuni) dünya üzerinde yaygın olarak görülen enterokolit etkeni bakteriyel ajandır. Yüksek prevalans, tıbbi ve ekonomik maliyetine rağmen hala intestinal patogenezi anlaşılamamıştır. Bunun nedeni hayvan modellerinin yetersizliğidir. 3 aylık infant fare K. jejuni'ye karşı intestinal florası ile dirençli bir koloni geliştirmektedir¹⁸. K. Jejuni'nin oral yolla alınmasını takiben kanlı ishal ile karakterize akut enterokolit tablosu gelişmekte ve insan modellerinde olduğu gibi 2 hafta içinde kendini sınırlamaktadır. İlginç olarak uzun süren K. jejuni enfeksiyonu sonrası kolon mukozasında B, T lenfositler, nötrofiller hatta apoptotik hücrelerin artışı ile karakterize belirgin intestinal immun ve inflamatuvar yanıt görülmektedir. İnsan Kampilobakteriosis enterolitinde de olduğu gibi, dirençli veya uzun hastalık tablosunun geliştiği enterokolit tablosundan, değişime uğramış bağırsak mikroflorasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Uzun dönem hastalık geçiren farelerdeki sekeller incelenerek insan K. jejuni taşıyıcılarındaki klinik ve immunolojik bulgular araştırılabilir, hatta reaktif artrit veya Guillan Barre sendromu gibi komplikasyonların da önüne geçmek mümkün olabilmektedir¹⁹.

Bağırsak Mikroflorası ve Artrit Patogenezi

Kronik inflamatuvar eklem hastalıklarında bağırsak flora değişikliğinin tetikleyici faktör olduğu çeşitli çalışmalarca desteklenmiştir. İntestinal inflamasyon ve artrit patogenezi ile bağırsak mikroflorası arasında güçlü bir ilişki vardır. Luminal bakterilerin artmış proliferasyonu, patojenik invazyon, artmış mukozal geçirgenlik sonucu bağırsak mikroflorası ve ürünleri sistemik dolaşıma katılırlar. Elde edilen veriler ışığında anaerobik bakteriler ve diğer bağırsak flora türleri immun stimülasyon yolu ile kronik intestinal inflamasyon ve artrite neden olurlar. Dolaşıma katılan asidik yapıdaki toksinler alkali özellik taşıyan kırıkdak dokusu ile temas haline geldiğinde eklemlerde enflamasyona yol açmaktadırlar. Bununla birlikte normal bağırsak mikroflorası kontrollü bir inflamatuvar yanıt ve mukozal geçirgenliğe engel olarak homeostazisi sağlama yönünde çalışır²⁰. Sekretuar antikor(IgA, IgM) üreterek, proinflamatuvar antikor yanıtını, çözünebilir protein ve endojen bakteriyel flora karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitiviteyi baskılayarak mukozayı koruyan adaptif bir immun sistem geliştirirler. Bu mukozal tolerans mekanizması ile normal gastrointestinal mukoza varlığını sürdürmektedir. Sıkı bir şekilde kontrol edilen mukoza endotelindeki adhezyon molekülleri ve dolaşımdaki lökositler aracılığıyla kapı koruyucu fonksiyon sağlanmaktadır. İlk olarak lokal immunglobulin üretiminden ince bağırsak üzerinde organize lenfoepitelial yapılar olan Peyer plaklarındaki B hücreleri sorumludurlar. Tüm vücuttaki salgı bezlerinde üretilen B hücreleri bellek hücrelerine dönüşürler. Patojen enfeksiyöz ajanlara karşı aşılama ve T hücre aracılı

otoimmün hastalıklara karşı periferik toleransı indüklemeye bu entegre veya ortak mukozal sistemden faydalanabilmek için yoğun çalışmalar mevcuttur. Ek olarak bağırsak ve sinoviyumdaki immün hücrelerin tam olarak aydınlatılması, intestinal immünite ve kronik artropatiler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracaktır^{21,22}.

Bakteri ve artrit gelişimi patogenezinin aydınlatılması için çeşitli invitro fare deneyleri yapılmıştır. Anaerob bir insan bağırsak flora elemanı olan Eubakterium türlerinin hücre duvar fragmanları fare peritonuna enjekte edilerek kronik poliartrit oluşturulmuş ve bu yolla anaerobik bağırsak florasının eklem inflamasyonunu indüklediği ortaya çıkarılmıştır²³. Peki bakteriyel hücre duvarının artritogenitesini ne belirlemektedir? Eubakterium hücre duvar aracı artrit çalışmasında; artritogenik olan Eubakterium faciens ile nonartritogenik Eubakterium limosum ve alaktolitikum suşlarının hücre duvar yapılarındaki proteoglikan kimyasal yapıları incelenmiş ve artritogenik olan suşta 'lizin' peptid yerleşiminin olduğu görülmüştür. Sonuç olarak farklı Eubakterium suşlarındaki artritogenite proteoglikan yapısındaki farklılık ile açıklanmıştır²⁴. Benzer bir hayvan deneyinde; atenuue enterokokus fekalis aşılması ile tavşanlarda poliartrit kliniği oluşturulmuştur. Normal bağırsak flora elemanı olan Enterokokus fekalis'in zayıflatılmış suşlarının intravenöz enjeksiyonu ile tavşanlarda özellikle diz, dirsek ve omuz eklemlerinde romatoid artrit benzeri erozif kronik poliartrit kliniği geliştiği gözlenmiştir^{25,26}.

Artrit gelişimi ve bakteriler arasındaki sıkı ilişki, artrit tedavisinde oral antibiyotiklerin kullanımını akla getirmiştir. İmmün cevabın düzenlenmesinde intestinal floranın önemli bir rol oynadığı düşüncesinden yola çıkarak, adjuvan aracı artrit sürecini ve deneysel otoimmün ensefalomyelit tablosunda oral antibiyotik tedavisi verilerek intestinal flora değişiminin etkilerini araştırılmış ve Vankomisin tedavisinin otoimmün hastalıklarda terapötik bir tedavi olarak verilebileceği önerilmiştir²⁷.

Bağırsak Mikroflorası ve Romatoid Artrit İlişkisi

Romatoid artrit(RA) multifaktöriyel bir hastalıktır, patogenezinde genetik ve çevresel faktörler arası etkileşim rol alır^{5,8,9}. Sinovyal örneklerde çeşitli bağırsak yararlı bakteri DNA'larının varlığı, RA'li hastaların fekal örneklerinde belirli bağırsak flora bakterilerinin disbiyozisi; RA patogenezinde bağırsak florasının önemli bir yere sahip olduğunu destekler. Bağırsak yararlı bakterileri konak otoimmün yanıt gelişimine dahil olarak RA gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde kritik rol oynar. Buradan şu çıkarılabilir; bağırsak kökenli yararlı bakteri genetik

yatkın konakta belirteç olarak kullanılabilir mi? Genomik çalışmalar gösteriyor ki HLA-DQ8 geni ve HLA-DRB1FNX010401 molekülleri artrit gelişimine yatkınlık sağlar iken; HLA-DRB1FNX010402 geni koruma sağlar. Transgenik fare deneyleri ile artrit yatkınlığı ve bağırsak dışı hastalıkların bağırsak mikroflorasındaki disbiyozis ilişkisi desteklenmektedir. RA patogenezinin aydınlatılması yeni tedavi strateji gelişimine imkan sağlayacaktır. Bağırsak-artrit aksı henüz RA'da tam olarak ispatlanmasa da desteklenmektedir. HLA genleri, bağırsak mikrobiyolojisi ile ilişkili olarak transgenik farelerde immün çevreyi belirler ve bu nedenle bağırsak mikrobiyolojisi artrite yatkınlık için bir belirteç olabilir. Hastalık patogenezindeki yararlı bakterinin tanımlanması bize yol gösterici olacaktır²⁸.

RA patogenezinin; kolonik mikrobiyal biyosenoz ve oportunistik bakteri kolonileri ile ilişkisini ortaya koymak amaçlı yapılmış çalışmada; azalmış laktobakteriler ile Enterokok, Klostridium, Kolibakterler(azalmış enzimatik aktivite gösteren) ve diğer fırsatçı türlerde artış saptanmış. Ayrıca Bifidobakteriler, Bakteroidler ve laktopozitif Kolibakteri'lerin oranı azalmış iken; fırsatçı Enterobakteriler ve Stafilokok türlerinde artış görülmüş. İntestinal yolaktan transloke olan fırsatçı Enterobakterilere idrar ve nazal mukozada saptanmış. Çalışmada ayrıca RA'li hastalarda intestinal mikrofloranın değişimi ve fırsatçı mikroorganizmalar tarafından kolonize olması komorbid durumların riskini artırma ile ilişkilendirilmiş²⁹.

RA'li ve fibromiyalji sendrom(FMS)'lu hastalarda Akdeniz(vejetaryan) diyeti ve açlık ile bağırsal florasının değişiminin incelendiği çalışmada; RA veya FMS'lu hastalarda Akdeniz diyeti veya 8 günlük açlık sonrası fekal analiz ile flora değişiklikleri ve klinik sonuçlar araştırılmış. Dışkı örneklerinde aerob ve anaerob bakteri florasının PH ve sekretuvar IgA(slgA) düzeylerine; başlangıç, 2 hafta sonra ve 3 ay sonra bakılmış. Sonuç olarak diyet değişikliği bu hastalıklarda klinik düzelmeye ve slgA düzeyi ile ilişkilendirilmemiş. İnsan bağırsak florasını düzenleyecek diyetel öneriler ve fekal floranın romatizmal hastalıklar üzerindeki rolünü aydınlatmak amaçlı yeni moleküler teknikler ile çalışmalara gereksinim vardır³⁰.

Bağırsak Mikroflorası ve Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler(SpA) vertebra, periferik eklem ve eklem çevresi yapıların inflamasyonu ile karakterize multisistemik özellikte; ortak genetik, immünojenik ve klinik özellikler gösteren hastalıklar grubudur³¹. Ankilozan spondilit, reaktif artropati, psöriatik artrit, enteropatik (inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili) artropati, undiferansiye artrit bu hastalık grubuna dahil hastalıklardandır. SpA'lerde genetik yatkınlığın delili HLA B27 geni ile çeşitli

mikroorganizmaların ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiştir. HLA B27 ile belirli artrit formları ilişkisinde MHC sınıf I bölgesindeki T hücrelerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Eklem dokusunda lokalize spesifik antijenlere karşı gelişen CD(8) pozitif T hücre yanıtları ile ilgili yapılan çalışmada: transgenik fare bağırsaklarında normal bağırsak flora üyesi olan E. Koli tarafından betagalaktozidaz eksprese edilmesi ile artrit klinik bulgularının ortaya çıktığı görülmüş. Beta-galaktozidaz eksprese etmeyen farelerde bu klinik tablonun ortaya çıkmayışı; intestinal inflamasyon ve artrit arasındaki ilişki için model teşkil etmektedir³².

Inflamatuvar bağırsak hastalıklarında %30 oranında artralji ve periferik, aksiyel eklem tutulumu görülür. Bunlar enteropatik SpA'ler grubuna dildir. Eklem ve bağırsaklar arasındaki ortak inflamatuvar yolların varlığı klinik, epidemiyolojik ve immunolojik delillerce de desteklenmektedir³¹. Salmonella typhimurinum, Yersinia enterokolitica, Shigella, Kampilobakter jejuni periferik artriti tetikleyebilir ve bu hastaların %20'sinde kronik spondiloartropati gelişebilir. Inflamatuvar bağırsak hastalarında %10-40'a varan sıklıkta SpA benzeri klinik artiküler özellikler görülebilmektedir. Enteropatik periferik artropatilerde aksiyel tutulum olmadan büyük eklemlerde oligoartiküler tutulum veya bilateral simetrik tutulum görülebilir. Yeni araştırmalarda bağırsak mikroflorasının neden olduğu bağırsak ve eklem inflamasyonunda doğal ve ikincil immun yanıtın kritik önemli ortaya çıkmaktadır. Bu genetik ve serolojik immun belirteç ortaya çıkarılması ile bu heterojen hastalık gruplarındaki hastalar klinik olarak iyi belirlenecektir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı gelişen eklem bulgularının tedavisi SpA'lerin primer tedavisi ile benzerdir. Dikkat edilmesi gereken tek konu nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların(NSAİD), inflamatuvar bağırsak hastalıklarında bağırsak bulgularını tetikleyebileceği gerekçesi ile dikkatli kullanılması gerektiğidir^{32,33}.

Bağırsak Mikroflorasının Düzenlenmesi

Bağırsak mikroflora düzenlenmesinde; diyet, yaşam biçimi düzenlenmesi, antibiyotiklerden kaçınmak, kolon hidroterapi, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin kullanımı yer alır. Un ve şekerden fakir, sebze, meyve, et ve yumurta gibi doğal gıdalardan zengin diyet bağırsak flora koruyuculuğunu artırır. Fermentasyon ürünleri (turşu, yoğurt, peynir, sirke, tuzlama yiyecekler) bağırsak florasında bulunan probiyotikleri artırır³⁴.

Probiyotik Tedavi

Probiyotiklerin ilk keşfi M.Ö. 76 yıllarına dayanmaktadır. O dönemlerde uzun yaşamın süt, yoğurt ve peynir tüketimine bağlı olduğu düşünülmüştür. 1900'lü yıllarda fermente süt ve süt ürünleri yoğurt ve peynirin içinde bulunan asit yapan mikroorganizmaların bağırsakta bulunan zararlı mikroorganizmalar ile savaştığı saptanmıştır. Probiyotikler bağırsağa ulaştıklarında pozitif etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. Bu faydalı bağırsak mikropları dış ortamdan gelen toksik maddelere karşı bağırsak duvarında koruyucu bir tabaka oluştururlar^{35,36}.

Probiyotiklere örnek olarak fermente süt ürünlerinde bulunan Laktobasillus türleri, Escherichia coli, Enterokokkus faesium ve Sakkaromiçes boulardii mayası... vs verilebilir. Probiyotiklerin faydalı etkileri invitro ve invivo ortamda moleküler biyoloji ve konvansiyonel metodlar ile her geçen gün artan sayıda ortaya konmaktadır³⁷. Az sayıda insan çalışması da mevcuttur. Buna göre iyi tanımlanmış faydalı etkiler: rotavirus veya antibiyotiğe bağlı ishalde hatta laktöz intoleransındaki yakınmaların önlem ve azaltılmasını sağlamak; bağırsakta kanser-artırıcı enzim ve bakteri ürünlerinin miktarını azaltmak; sağlıklı insanlarda gastrointestinal yakınmaları önlemek ve azaltmak; inflamatuvar bağırsak hastalığında, Helikobakter pilori enfeksiyonunda ve bakteriyel aşırı büyümedeki mikrobiyal dengesizlikleri, inflamasyon ve diğer yakınmaları azaltmak; kabızlık ve irritabil kolonda önemli olan pasaj geçiş konsantrasyonunu ve hızını normalize etmek; bebeklerde alerji ve atopik hastalıkların alevlenmesini önlemek; soğuk algınlığı, grip ve hatta ürogenital enfeksiyonları önlemek... vs sayılabilir^{34,35,36,38}.

Kanser önleme; hipokolesterolemik etki de denir; ağız florasının iyileştirilmesi, iskemik kalp hastalığı ve otoimmun hastalıkların iyileştirilmesine dayanmaktadır. Bağırsaktaki yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan, aktivitesini uyaran maddelere ise prebiyotik denir. Prebiyotikler fermente olduktan sonra konak gastrointestinal yolakta faydalı etkilere yol açan ürünlerdir; bu ikisinin bir arada kombine preparatları 'sinbiyotik' adını almaktadır. Bugün için sadece bifidojenik(bifidobakterilerin büyümesine yardımcı), sindirilmeyen oligosakkarit olan inulin tam olarak prebiyotik tanımlamasına uymaktadır³⁹.

Bunlar intestinal mikrofloraya faydalı etkileri olan diyetset liflerdir. Prebiyotiklerin diğer etkileri daha az bilinmekte ve intestinal mikrofloraya olan indirek etkileridir: ishal ve kabızlığın önlenmesi, intestinal metabolizmanın düzenlenimi, lipid metabolizmasına pozitif

etki, kanser önleme, mineral emilimini artırmak vs olarak sayılabilir. Son yıllarda hazır bebek mamalarına frukto ve galaktosakkaridlerin eklemesi ile anne sütüne daha benzer olmaları sağlanmıştır^{40,41}.

SpA'li hastalarda tedavi seçeneği olarak prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin kullanımının araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Burada amaç henüz eklem inflamasyonu gelişmeden önce tedaviye izin veren 'fırsat penceresi'ni yakalamaktır. Barsak florası normalde bakteri, bakteri ürünleri ile bir düzen içindedir ve vücut için güvenlidir. Henüz bağırsak hasarı gelişmemişken seropozitif veya seronegatif erken artrit'li hastaları kontrol altına almak ve bu sayede yaşam kalitesini artırmak amaçlanmaktadır³⁶.

İntestinal flora dengesizliğinde ve kronik enfeksiyonlarda probiyotiklerin faydalı olup olmayacağına çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur: Bifidobakterium longum HB25 ve Laktobasillus asidofillus HL9 probiyotikleri ile tedavi edilen enfeksiyöz etkenli bağırsak hastalarında fekal analiz sonucunda yararlı bakteri miktarında artış gözlenmiş olup; ishal ve mukozal ödemin azaldığı saptanmıştır⁴¹. Buradan yola çıkarak antibiyotik veya enfeksiyöz sebepli intestinal flora dengesizliğinde probiyotikler geçerli bir terapötik metod olarak kullanılabilir. Probiyotiklerin etkinliğine dair yapılan çalışmalarda probiyotik Bifidobakterium'un Tip 2 diyabetli farelerde bifidobakteriumu artırıp, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenlediği ve 2 yaş altı çocuklarda prebiyotiklerin tüm enfeksiyonları azaltarak etkili oldukları gözlenmiştir^{42,43}.

Bağırsak mikroflorasının gelişen teknoloji ile aydınlanmasının ardından pek çok hastalıkta önemli rol oynadığı görülmüştür. Buradan yola çıkarak hastalık patogenezi daha iyi anlaşılabilir ve yeni çalışmalar ile probiyotik tedavinin etkinliği ortaya konmuştur^{5,8}.

Sonuç

Sağlıklı durumda bağırsak mikroflorası; metabolizma, patojenlerden korunma ve immün sistemin olgunlaşmasında büyük öneme sahiptir. Moleküler teknolojideki ilerlemeler ile birlikte, bağırsak mikroflorası daha iyi aydınlatılmış; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabil kolon hastalığı, romatoid artrit(RA) gibi otoimmün hastalıklar, bazı spondiloartropatiler(SpA), enfeksiyöz enterokolit, diyabet mellitus hatta obezitevs gibi pek çok hastalık ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bağırsak mikroflorası kendi içinde bir homeostazisi olan bir mikroekosistemdir. Tek bir bakterinin bağırsak epiteli ile olan etkisini

büyük bir metabolik sürece neden olmaktadır. Antibiyotik kullanımı, diet şekli, kişinin yaşam biçimi bu mikrofloranın kompozisyonunu değiştirebilir. Bağırsak mikroflorasının disbiyozisi konak immünitesi bozarak hastalık oluşumuna yol açar. Bağırsak mikroflorasının normal sınırlar dahilinde tutulması sağlıklı bir yaşamın olmazsa olmazıdır. Floranın düzenlenmesi normal ve dengeli beslenme, yaşam biçimi düzenlenmesi, kolon hidroterapi, probiyotik, prebiyotik, sinbiyotiklerin kullanımı, florayı bozan antibiyotik gibi etkenlerden kaçınmak... vs ile sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Nazlıkul H. Detoksu Keşfet, 1. baskı. İstanbul, Alfa Basım, 2012.
2. Sathyabama S, Khan N, Agrewala JN. Friendly pathogens: prevent or provoke autoimmunity. *Crit Rev Microbiol.* 2014;40:273-80.
3. Kültürsay N. Bebeklikte barsak florası gelişimi ve immün sisteme etkileri. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2009;3:75-8.
4. Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, Neu J. The developing intestinal ecosystem: Implications for the neonate. *Pediatr Res.* 2005;58:625-8.
5. Icaza-Chavez ME. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78:240-8.
6. Costes LM, Boeckstaens GE, de Jonge WJ, Callotto C. Neural networks in intestinal immunoregulation. *Organogenesis.* 2013;9:216-23.
7. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G et al. The role of intestinal microbiota and the immun system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323-33.
8. Hart AL, Stagg AJ, Frame M, Graffner H, Glise H, Falk P, Kamm MA. The role of gut flora in health and disease and its modification as therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1383-93.
9. Chappert P, Bouladoux N, Naik S, Schwartz RH. Specific gut commensal flora locally alters T cell turning to endogenous ligands. *Immunity.* 2013;38:1198-210.
10. Bustos Fernandez LM, Lasa JS, Man F. Intestinal Microbiota: its role in digestive diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:657-66..
11. Stachowicz N, Kiersztan A. [The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity and diabetes]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013;67:288-303.
12. Dupont HL. Evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1033-42.
13. Cahil RJ, Foltz JG, Dangler CA, Powrie F, Schauer DB. Inflammatory bowel disease: an immunity-mediated condition triggered by bacterial infection with helicobacter hepaticus. *Infect Immun.* 1997;65:3126-31.

14. Schreiber S, Nicolaus S, Rosenstiel P. Microbiome and nutrition: the way to a future therapy for chronic inflammatory bowel diseases? *Internist (Berl)*. 2014;55:889-97.
15. Depaul-Chicoine J, Dagenals M, Saleh M. Cross-talk between the intestinal microbiota and the innate immun system in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2227-37.
16. Walujkar SA, Dhotre DP, Marathe NP, Lawate PS, Bharadwaj RS et al. Characterization of bacterial communityshift in human Ulcerative Colitis patients revealed by illumina based 16S rRNA gen amplicon sequencing. *Gut Pathog* 201;6:22.
17. Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009;27:502-10.
18. Haag LM, Fischer A, Otto B, Grundmann U, Kühl AA, Göbel UB et al. *Campylobacter jejuni* infection of infant mice: acute enterocolitis is followed by asymptomatic or symptomatic intestinal and extra-intestinal immune responses. *Eur J Microbiol Immunol*. 2012;2:2-11.
19. Nyati KK, Nyati N. Role of *Campylobacter Jejuni* infections in the pathogenesis of Guillan- Barre Syndrome: an update. *Biomed Res Int*. 2013;2013:852195.
20. Sartor RB. Review article: Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(Suppl 3):17-22.
21. Brandzaeg P. Review article: Homing of mucosal immune cells: a possible connection between intestinal and articular inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(Suppl 3):24-37.
22. Madupu R, Szpakowski S, Nelson KE. Microbiome in human health and disease. *Sci Prog* 2013;96:153-70.
23. Severijnen AJ, van Kleef R, Hazenberg MP, van de Merwe JP. Chronic arthritis induced in rats by cell wall fragments of *Eubacterium* species from the human intestinal flora. *Infect Immun*. 1990;58:523-8.
24. Zhang X, Rimpilainen M, Simelyte E, Toivanen P. What determines arthritogenicity of bacterial cell wall? A study on *Eubacterium* cell wall-induced arthritis. *Rheumatology(Oxford)*. 2000;39:274-82.
25. Yamato H, Konishi Y, Mineo S, Sekiya M, Kohno T, Kohno M. Characteristics of polyarthritis in rabbits by hyperimmunization with attenuated *Enterococcus faecalis*. *Exp Toxicol Pathol*. 2000;52:247-55.
26. Nieuwenhuis EE, Visser MR, Kavelaars A, Cobelens PM, Fleer A, Harmsen W et al. Oral antibiotics as a novel therapy for arthritis: evidence for beneficial effect of intestinal *Escherichia coli*. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2583-9.
27. Zhang X, Zeng B, Liu Z, Liao Z, Li W, Wei H, Fang X. Comparative diversity of gut microbiota in two different human flora-associated Mouse strains. *Curr Microbiol*. 2014;69:365-73. .

28. Gomez A, Luckey D, Yeoman CJ, Marietta EV, Berg Miller ME, Murray JA et al. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible 0401 mice but not arthritis-resistant 0402 mice. *PLoS One*. 2012;7:e36095.
29. Gul'neva M, Noskov SM. Colonic microbial biocenosis in rheumatoid arthritis. *Klin Med*. 2011;89:45-8.
30. Michalsen A, Riegert M, Lütke R, Backer M, Langhorst J, Schwickert M et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;22:22.
31. Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2:31-5.
32. Chan VS, Cohen ES, Weissensteiner T, Cheah KS, Bodmer HC. Chondrocyte antigen expression, immune response and susceptibility to arthritis. *Int Immunol*. 2001;13:421-9.
33. Meier C, Plevy S. Therapy insight: how the gut talks to the joints: inflammatory bowel disease and the spondyloarthropathies. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:667-74.
34. Nazlıkul H. Probiyotiklerin insan sağlığındaki önemi. Bayrak F. editör. *Detoksu keşfet*. 1. baskı. İstanbul. Alfa basım. 2012;88-94.
35. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008;111:1-66.
36. Karimi O, Pena AS. Indications and challenges of probiotics, prebiotics and synbiotics in the management of arthralgia and spondyloarthropathies in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:136-41.
37. Kellow NJ, Koughlan MT, Reld CM. Metabolic benefits of the dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomized controlled trials. *Brj Nutr* 2014;111:1147-61.
38. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanism and health benefits. *Nutrients*. 2013;5:1417-35.
39. Samanta AK, Jayapal N, Senani S, Kolte AP, Sridhar M. Prebiotic inulin: Usefull dietary adjuncts to manipulate the livestock gut microflora. *Braz J Microbiol* 2013;44:1-14.
40. Tian P, Xu B, Sun H, Shi W, Li Z. A new therapies for intestinal flora imbalance used ampicillin resistant probiotics. *J. Microbiol Biotechnol*. 2014;24:133-296.
41. Xu Z, Wang R, Yang Y, Dai R, Shang J, Yu Q. Intervention effect of probiotic bifidobacterium on type 2 diabetes mellitus rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2014;43:277-85.
42. Lohner S, Küllenberg D, Antes G, Decsi T, Meerpohl JJ. Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2014;72:525-531.
43. Ianiro G, Bibbo S, Gasbarrini A, Cammorota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets*. 2014;15:762-70.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuba Tülay Koca
Malatya Devlet Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Malatya, Turkey
e-mail: tuba_baglan@yahoo.com