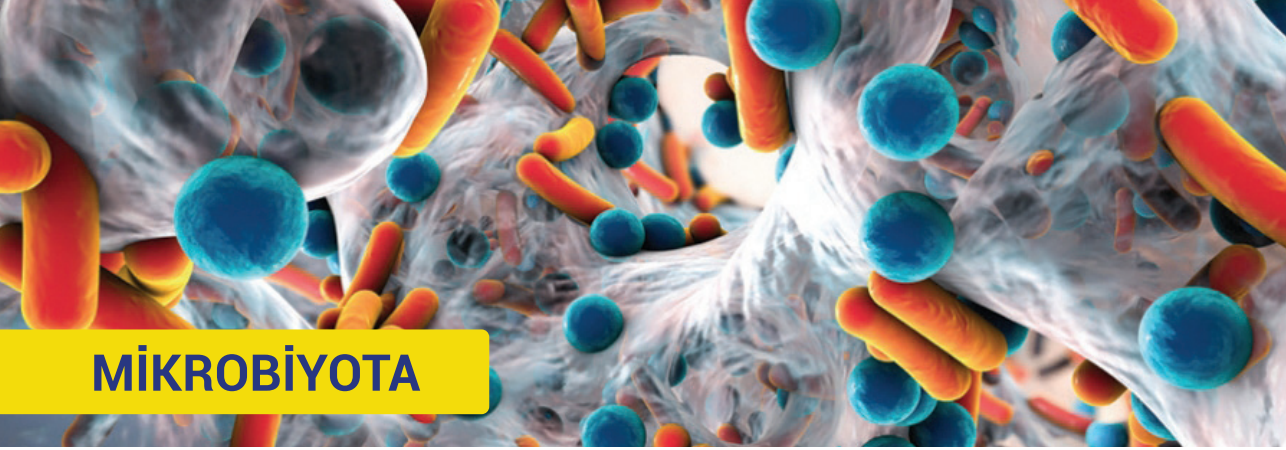


MİKROBİYOTA

BAĞIRSAK HASTALIKLARI
ALLERJİK HASTALIKLAR
OBEZİTE, GEBELİK
OTİTİK HASTALIKLAR

Avrupa'nın Sağlıklı
Yaşam Laboratuvarı
Akredite Tıbbi Laboratuvar

 **synevo**
LABORATUVARLARI



MİKROBİYOTA

Mikrobiyota, insan vücudunda kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların tamamını ifade eden bir terimdir. **Mikrobiyom**, ise bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu olarak tanımlanmaktadır. İnsan mikrobiyotası; başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bu mikrobiyal topluluğun büyük kısmı başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. İnsan vücudundaki mikroorganizma sayısı insan hücre sayısından 10 kat fazla, genom sayısı ise insan genomuna göre 100 kat fazladır ve tamamı yaklaşık 1-1.5 kg ağırlığındadır. İnsan gastrointestinal sistemi vücudumuzdaki mikroorganizmaların

%70'inden fazlasını barındırmakta ve 500'den fazla türe ev sahipliği yapmaktadır. Konakçı ile birlikte varlığını devam ettiren bu mikroorganizmalar normal bağırsak florasını oluştururlar.

Sindirim kanalındaki bu mikrobiyal denge; gastrointestinal sistemin fonksiyonu, bağışıklık sisteminin dengesi, enerji homeostazı, lipid ve karbonhidrat metabolizması ile beyin fonksiyonları ve davranışlar üzerinde önemli rol oynar (1).

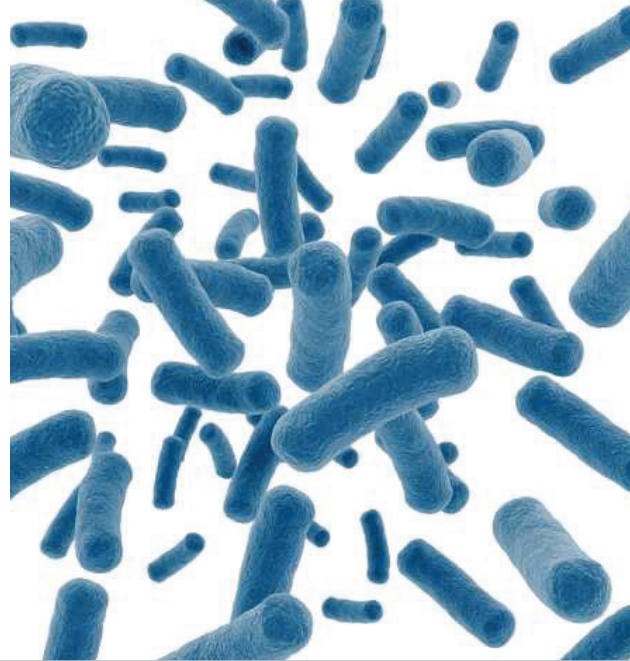
Yapılan araştırmalar, vücudumuzdaki bu mikrobiyal topluluğun metabolik, immünolojik, nöroendokrin açıdan her gün yeni bir fonksiyonunu daha ortaya koymaktadır. Vücudumuzda çok büyük bir hacme ve

oldukça önemli fonksiyonlara sahip olmasına rağmen yıllarca gözardı edilen bu mikrobiyal topluluk için artık "*yeni bir organ- süper organ*" tanımlamaları yapılmaktadır (2).

Mikrobiyota sindirim esnasında sanal bir biyoreaktör olarak çalışarak besin maddelerinin yararlı hale dönüştürülmesinde önemli rol oynar (3). Bazı B vitaminleri, K vitamini, folat ve kısa zincirli yağ asitleri bu bakteriler tarafından sentezlenir. Bir bireyin günlük enerji ihtiyacının % 10 kadarı bu bakterilerin fermantasyonundan elde edilir. Gastrointestinal mikrobiyota, normal bağışıklık sisteminin sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir (4). Bağışıklık ve nöromotor fonksiyonun modülasyonu, mukozal bariyer fonksiyonu ve anti-patojen etkileri bulunur (5-7). Mikrobiyota tarafından salgılanan çözünür ürünler (mediyatörler) de önemli fizyolojik fonksiyonlara aracılık eder (8,9).

Gastrointestinal kanaldaki bakteriyal flora kişisel farklılıklar göstermekte ve **parmak izi** kadar bireye özgü özellikler taşımaktadır. Bireye özgü kolonik floranın oluşmasında doğum şekli (vajinal, sezaryan), annenin vajinal ve kolonik florası, doğum sonrası beslenme tarzı (anne sütü, hazır mama), yakın

çevre florası etkilidir. Bireye özgü kalıcı flora ilk üç yaşta oluşur. Daha ileri yaşlarda kişinin beslenme tarzının ve yaşam koşullarının da flora üzerine etkisi vardır. Kişinin genetik özellikleri yanında, kolonik floradaki bireysel farklılıkların bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle kolonun yararlı bakteriler ile kolonize edilerek olası hastalıkların önlenilebileceği düşünülmektedir.



Kolonda yararlı bakteriler ile zararlı bakteriler arasındaki dengenin sağlıklı flora aleyhine bozulması (disbiyozis), bağırsak bariyerinin bozularak **aşırı geçirgen bağırsak sendromu** (leaky gut) oluşması, kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu hastalıkların etyopatogenezinde genetik yatkınlığın yanı sıra, bağırsak florasındaki dengenin bozulması ile birlikte mukozal immün yanıtta oluşan anormallik ve tolerans bozukluklarının rolü olduğu düşünülmektedir (10).

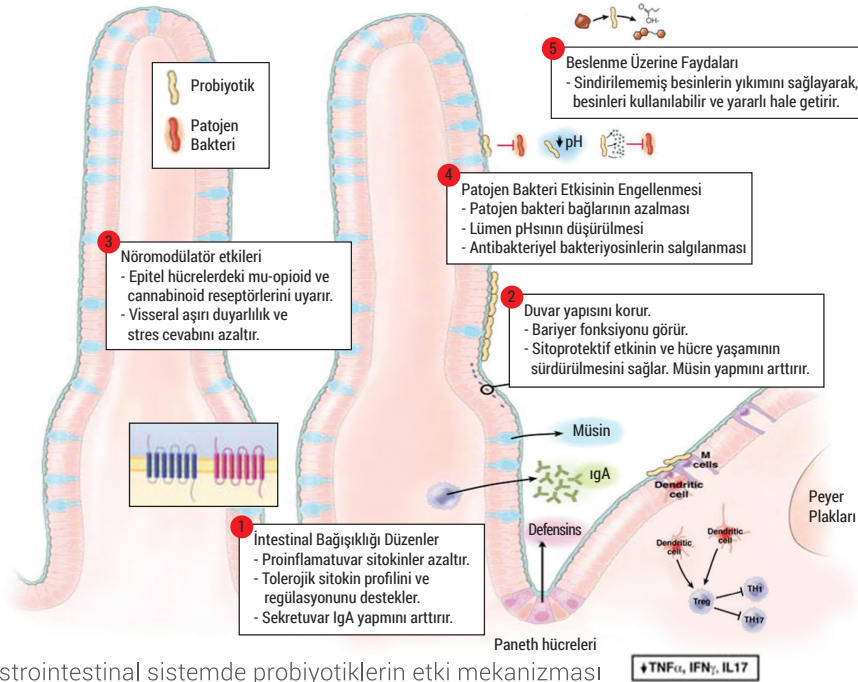
İkinci Dünya savaşından sonra batı dünyasındaki sosyo-ekonomik refah artışı ile hijyenik yaşam tarzı, raf ömrü uzun ve katkı maddeleri içeren rafine beslenme alışkanlıkları ön plana çıkmıştır. Bunun yanında sanayileşme ile birlikte hayatımıza giren endüstriyel toksinler, plastik, kimyasal ve metaller, aşırı ilaç kullanımı (antibiyotik, non-steroid antiinflamatuvar ağrı kesiciler, proton pompa inhibitörü mide ilaçları vb), deterjanlar, tarımda kullanılan insektisitler disbiyozisin en önemli etkenleri olarak sayılırlar. Araştırmalar bağırsak flora bozukluğunun kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimine zemin hazırladığını ortaya koymaktadır. Batılı yaşam tarzı olan ülkelerde, son 50 yılda **kronik**

inflamatuvar hastalıklarda ciddi bir artış gözlenmektedir. Kronik inflamasyon zemininde gelişen hastalıklar arasında **diyabet, romatizmal hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kalp damar hastalıkları, allerjiler, ekzama, akne rozasea, vitiligo gibi deri hastalıkları, otoimmün hastalıklar, hashimoto troiditi, depresyon, parkinson veya multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar** sayılmaktadır (11).

İnsan sağlığını daha iyi hale getirmek için yararlı bakterilerin kullanımı yüz yıldan beri insanlığın gündemindedir. İnsan sağlığına yararlı canlı bakterilere **probiyotik** denir. Bunlar genellikle **Bifidobakteria** ve **Laktobasillus** gibi laktik asit oluşturan bakteriler olup, en çok yoğurt ve diğer süt ürünlerinde bulunur. Bu bakteriler patojen ve toksik değildir. Diyetle alınan, sindirilmeyen, fermente olabilen ve bağırsakta bulunan yararlı bakterilerin çoğalmasını sağlayan besin maddelerine **prebiyotik** (frukto-oligosakkaritler, inülin, galakto-sakkaritler, laktüloz, laktitol), probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanımına ise **sinbiyotik** (bifidobakteria + frukto-oligosakkaritler vb) denir.

Komensal mikrobiyotanın metabolizma ve beslenme fonksiyonlarına katkıdabulunmasınını sıra probiyotiklerin başka yararlı etkileri de bulunmaktadır. Probiyotiklere atfedilen bu özel etkiler; bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, duyu-motor fonksiyonlarının düzenlenmesi, bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun artırılması ve anti-patojen etkilerdir (Şekil 1).

Probiyotiklerin fayda sağladığı mekanizmalar spesifik probiyotik suşla ilişkilidir. Bu nedenle probiyotik kullanımında klinik endikasyonun ve hangi suşla ilgili olduğunun dikkate alınması önemlidir (12,13). Antibiyotiklerin klinik kullanımdaki reçeteleme esasları gibi, probiyotiklerde de klinik duruma özgü suşun ve dozaın seçimine odaklanılmalıdır. Yapılan çalışmalar ile gelecekte, belirli bir probiyotik suşun, hastanın spesifik patojenik defekti, klinik problemi ile ilgisi ve mekanizmalar daha iyi anlaşılır hale gelecektir.



Şekil 1. Gastrointestinal sistemde probiyotiklerin etki mekanizması

Probiyotiklerin Kullanımıyla İlgili Önemli Hususlar

- ✓ Probiyotiklerin genel yan etkileri tipik olarak gaz ve şişkinliktir, ancak bu yan etkiler geçicidir.
- ✓ Konak fizyolojisine faydalı etki oluşturmak için farklı probiyotik suşlar farklı özelliklere sahiptirler.
- ✓ Bir probiyotik tüm gastrointestinal hastalıklara yarar sağlamaz. Probiyotik seçimi klinik endikasyona dayanmalı ve klinik çalışmalarda kullanılan suş ve dozlar dikkate alınmalıdır. **Dışkı flora testleri** bu seçimlerde yardımcı olan özel testlerdir.
- ✓ Probiyotiklerin semptomatik faydaları kısıtlıdır. Bu nedenle, probiyotik geleneksel tedavilerin yanında takviye için kullanılabilir. Geleneksel medikal tedavilerin yerine geçmez.
- ✓ Kritik hastalarda ve ciddi bağışıklık problemi olanlarda probiyotiklerden kaçınılmalıdır.

Günümüzde sağlıklı bir mikrobiyota için fekal transplantasyon çalışmaları başlatılmış ve sağlıklı donörlerin gaytasının hasta bireylere transferi ile kalıcı sağlıklı bir mikrobiyota yapılanması üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Fekal transplantasyonun yararları ve riskleri üzerine tartışmalar devam etmesine rağmen tekrarlayan *C. difficile* infeksiyonlarında 273 olguda % 90 başarı sağlanmış ve yan etki görülmemiştir (14). Bu bulgular özellikle

tedavi çözümü kısıtlı olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları, idiyopatik konstipasyon, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sistem hastalıkları için umut ışığı olmuştur. Fekal transplantasyon ile elde edilen başarılı sonuçlar gelecekte evrensel donör sektörünü, dondurulmuş gayta bankacılığını ve farklı bakteri suşlarını içeren sentetik gayta yapımını gündeme getirebilir.

MİKROBİYOTA - HASTALIK İLİŞKİSİ

Mikrobiyota ve Bağırsak Hastalıkları

Kolonda yararlı bakteriler ile zararlı bakteriler arasındaki denge bozulunca kronik inflamasyon ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin azaldığı ve bunların yerini farklı mikroorganizmaların aldığı bilinmektedir.

Yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyomunun inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişiminde anahtar rol oynadığını kanıtlamıştır (15). Doğal immün yanıtta, kommensal bakterilere karşı gelişen kusurlar, bu organizmalara karşı aşırı bağışıklık cevabı ile sonuçlanır ve bu mekanizma Crohn hastalığı (CD)'nin patogeneğinde önemli rol oynar (16). Bazı kilit CD risk genleri, bakteriyel öldürme mekanizması ile ilgilidir ve bu nedenle antibiyotiklerin CD ve kese iltihabında (pouchitis) terapötik etkinliği vardır (16,17). CD'ye kıyasla, bağırsak bakterileri, ülseratif kolit patogeneğinde daha az rol oynar (18). Ancak, hasta yönetiminde probiyotiklerin tedaviye katkısı ülseratif kolit ve kese iltihabında

CD'den daha iyidir. Ancak aktif kolit olgularında probiyotik kullanılması sakıncalıdır. Mukozal hasar nedeniyle probiyotik bakterilerin mukozal bariyeri geçerek bakteriyemi yapma olasılığı vardır.

Crohn Hastalığının yönetiminde probiyotik kullanımını destekleyen herhangi bir data yoktur (19-22).

Ülseratif kolitli olgularda bağırsak florasında *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* türleri azalırken *Bacteroides vulgaris* ve *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *invaziv Escherichia coli* artmıştır. Ülseratif kolit tanısı konmuş olgularda probiyotiklerin faydalarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (23,24).

Probiyotiklerin, **akut infeksiyöz diyare** (25-30), **antibiyotik kullanımı ile ilişkili diyare** (31,32), **Clostridium Difficile ile ilişkili diyare** (33-37), **irritabl bağırsak sendromu** (IBS) (38-40) üzerine de olumlu etkileri bildirilmektedir.

Mikrobiyota ve Allerjik Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda, son yıllarda allerjik hastalıkların giderek arttığı bildirilmektedir. Atopi patogenezinde; genetik yatkınlık, çevresel antijenlere karşı immün regülasyonda bozukluğun yanı sıra, deri ve gastrointestinal mukozal bariyer fonksiyonlarında anormalliğin de etken olduğu düşünülmektedir. Atopik hastalıkların görülme sıklığının özellikle batı toplumlarında artmasından hijyenik şartların artması, aile yapısının küçülmesi, steril besinlerin tüketilmesi ve sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ile birlikte küçük yaşlarda çocukların mikroorganizmalar ile daha az karşılaşmasının sorumlu olduğu teori "hijyen teorisi" adı altında kabul görmektedir.

Allerji gelişen çocuklarda flora Clostridium'dan zengin iken Bifidobacterium'dan fakir bulunmuştur. Allerjik bünyesi olan çocuklara Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) ve Bifidobacterium Lactis (Bb-12) içeren besinler verildiğinde, allerji semptomlarının daha kolay kontrol altına alınabileceği belirtilmektedir.



Gebelerde ve yeni doğanlara LGG verildiğinde ileriki dönemlerde atopik dermantit oranında % 50 azalma saptanmıştır. Probiyotikler bağırsaktaki koruyucu mukoza bariyerini güçlendirir ve böylece bağırsak geçirgenliğini azaltarak allerjik maddelerin geçmesini engeller. Ayrıca, probiyotikler sekretuar IgA antikor yapımını arttırarak mukozal bağışıklığı arttırırlar (41-42).

Mikrobiyota ve Obezite

Yapılan alışmalar son yıllarda obezite prevalansının erkeklerde % 32.2, kadınlarda % 35.5 oranında artış gösterdiğini bildirmektedir. Bu artıştan batılı yaşam tarzının getirdiğı beslenme alışkanlıkları ve azalmış fiziksel aktivite yanında gastrointestinal (GI) kanaldaki mikrobiyotanın değışimi de sorumlu tutulmaktadır (43).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının enerji dengesi üzerine etkisi çok daha iyi anlaşılmıştır. Probiyotikler nöroendokrin, immün ve metabolik etki ile vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Bu etkiyi diyetle alınan enerjinin harcanmasını arttırarak, bağırsaklardan salınan peptid miktarlarını düzenleyerek ve hepatik fibrogenezi aktive ederek yaparlar. Hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyotasının değışmesi sonucu obezite, insülin direnci ve diyabet hastalığı gelişiminin arttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak bozulmuş yağ asidi metabolizması ve yağ doku kompozisyonu, GIS peptidlerinden peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri protein-1 (GLP-1) salgısı, lipopolisakkarit "toll like reseptör 4"

aksının aktivasyonu ve bağırsak bariyerinin GLP-2 tarafından modülasyonu gösterilmektedir (44).

Normal insan mikrobiyotasının % 60-80'i Firmicutes (butirat üreten Clostridium sınıfı bakteriler) ve % 20'si Bacteroidetes (Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides) tipi bakterilerden oluşur. Obez bireylerde bu oranın bozulduğu ve Bacteroidetes cinsi bakterilerin arttığı gösterilmiştir. Obez bireylerde disbiyozis şikayetleri yaygındır. Gastrointestinal kanalın bakteri oranındaki bu değışiklik, mikrobik maddenin sindirilemez karbonhidratlardan enerji üretme yeteneğini ve aynı zamanda adipositlerde trigliseritlerin depolanmasını etkiler. Bu bakterilerin oranının değışimi ayrıca GI kanal hücrelerine zarar vererek, geçirgen (sızdıran) bir bağırsak bariyeri (leaky gut) nedeniyle bağışıklık sisteminde yanlış reaksiyonlar ve sürekli bir inflamasyon durumuna neden olur. Mikrobiyotanın obezite üzerindeki etkisi nedeniyle, çalışmalar obez fenotipi değıştirmek için "iyi" probiyotik bakterilerin kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır (43).

Obezite gelişmesinde süt çocukluğu dönemindeki beslenme şekli, antibiyotik

kullanımı, batı tarzı beslenmenin etkisi, mikrobiyotanın etkisi aşıkardır. Probiyotik ve prebiyotiklerin insülin duyarlılığı, inflamatuvar parametrelerin seviyesi, post-prandiyal inkretinlerin seviyesi ve glikoz toleransı üzerine faydalı etkileri bilinmektedir. Gelecek yıllardaki çalışmalar, bu ilişkilerin daha belirgin şekilde aydınlanması ve sağlıklı bağırsak dengesinin obezite üzerine olumlu etkilerinin daha iyi anlaşılmasına sebep olacaktır (45).



Anne Mikrobiyotası ve Gebelik

Anne mikrobiyomu sağlıklı bir doğum ve sağlıklı bir çocuk için önemli bir belirleyici faktör olarak kabul edilmektedir (Şekil 2). Yapılan çalışmalarda preterm doğum, preeklampsi, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon ve aşırı gebelik ağırlığı gibi yenidoğan ve bebek sağlığını olumsuz etkilediği bilinen gebelik sorunlarında maternal mikrobiyomun önemi bildirilmektedir (46). Bu alanda çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kabul edilerek, sağlıklı bir maternal mikrobiyomunu teşvik etme stratejileri önem kazanmaktadır.

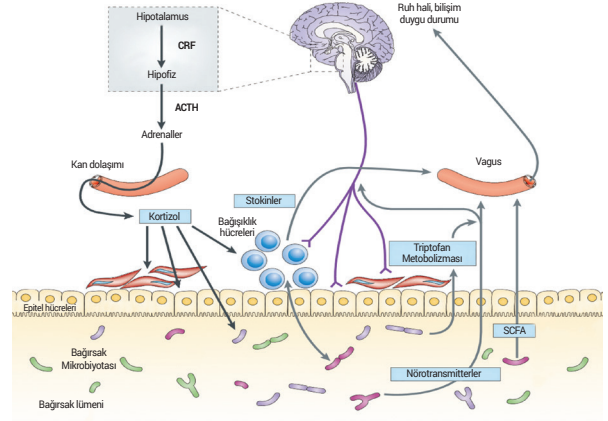
Vajinal infeksiyonların erken doğum oranını arttırdığı bilinmektedir. Erken doğum eylemi yenidoğan bebek sağlığı için önemli bir problem oluşturmaktadır. Probiyotik bakterilerin hidrojen peroksit oluşturma yanında bakteriyosinlerin etkisi ile hastalık yapan mikroorganizmaların vajinal mukozaya tutunmasını engellediği ve pek çok farklı mekanizma ile erken doğum eylemini önleme üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir (46).

Mikrobiyota ve Otistik Hastalıklar

Otizm benzeri hastalıkların (ASD) patogeneğinde bağırsak-beyin ekseninin rol aldığı gündemdedir. Bağırsak-beyin eksenini bir iletişim yolu olarak kabul edilir ve bağırsak-beyin arasındaki bu iletişim iki yönlüdür.

Bağırsak mikrobiyotası, beynin işlevini nöroendokrin, nöroimmün, otonom sinir sistemleri ve mikrobiyotik toksin üretimi yolu ile etkiler (Şekil 3).

ASD'li bireylerde bağırsak geçirgenliğinin arttığı (sızdıran bağırsak "Leaky gut") ve toksinlerin, bakteriyel ürünlerin kan dolaşımına geçerek beyin fonksiyonlarını etkilediği bildirilmektedir (47).



Şekil 3. Bağırsak-beyin eksenini

Dışkı Flora Testleri

Dışkı flora testleri bağırsaktaki problemin **tanısında**, klinik bulgular ile flora arasında ilişkiyi ortaya koymada ve uygun probiyotik seçimi, **tedavi** protokolünü oluşturmada bize yol gösterici çok önemli testlerdir. Dikkat edilmesi gereken nokta, bu testlerin

kalite ve standardizasyon belgesine sahip laboratuvarlarda, doğruluğu kanıtlanmış referans yöntemler ile çalışılması ve laboratuvar uzman hekimleri tarafından yorumlanarak raporlanmasıdır.

Şubelerimiz

İSTANBUL	Synevo Etiler Nispetiye Cd No:37, Akat Mahallesi, Etiler - Beşiktaş, (Akmerkez Karşısı Kervan Apartmanı) Synevo Nişantaşı Teşvikiye Mah. Güzelbahçe Sk. Yonca Apt. No:25 K:1 D:6 Nişantaşı - Şişli, (Amerikan Hastanesi Karşısı) Synevo Şişli Kaptanpaşa Mah. Piyalepaşa Bulvarı, Ortadoğu Plaza No:73 K:4 Okmeydanı - Şişli, (Şişli Memorial Hastanesi Yanı) Synevo Bakırköy Kartaltepe Mah. İncirli Cad. No:89/2 Bakırköy Synevo Ataşehir 1 Küçükbakkalköy Mah. Şenlik Sokak No:7/1 Ataşehir, (Ataşehir Şifa Hastanesi Yanı - Ataşehir Memorial Hastanesi Arkası) Synevo Ataşehir 2 Atatürk Mahallesi Ataşehir Bulvarı Ata 4 Blok, T1 Çarşı No:12-13 1. kat Ataşehir Synevo Feneryolu Bağdat Cad. Dilman Apt. No:147 D.2, Feneryolu - Kadıköy Synevo Kartal Bağdat Cad. Dilman Apt. No:147 D.2, Feneryolu - Kadıköy
ANKARA	Synevo Çukurambar Ufuk Üniversitesi Cad. Farilya İş merkezi No: 8 Dükkan:11 Çankaya Synevo Patoloji Ufuk Üniversitesi Cad. Farilya İş merkezi No: 8 Dükkan:11 Çankaya
İZMİR	Synevo Alsancak Kültür Mah. Talatpaşa Bulvarı Berin Blok No:70A Konak
BURSA	GVN Tıp Laboratuvarı İhsaniye Mah. Ahmet Vefik Paşa Caddesi Kuruluş Apartmanı No:3-A Nilüfer
BODRUM	Synevo Bodrum Konacık Mahallesi, Atatürk Bulvarı, No:49 Bodrum Medicover Görüntüleme Konacık Mahallesi, Atatürk Bulvarı, No:49 Bodrum
ANTALYA	Synevo Antalya Demircikara Mah. Dr. Burhanettin Onat Cad. Şanlılar Sitesi, 73/A Muratpaşa, Antalya
ALANYA	Synevo Alanya Saray mahallesi Sipahiler caddesi Royal Towers 1/74 Alanya
ADANA	Synevo Adana Çınarlı Mahallesi 61027 Sk. Nuri Çomu İş Merkezi B Blok No: 16E Seyhan / Adana