

Gastro-İntestinal Sistem ve Probiyotik-Prebiyotik Synbiyotik

Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı, Ankara

İnsanoğlu yaşamını devam ettirebilmek için enerji gereksinimi ve yapısal sentetik işlevler için dış dünyadan yiyecek maddeleri almak durumundadır. Sindirim sisteminin genel görevi yiyeceklerdeki besin maddelerinin sindirimini ve absorpsiyonunu sağlayarak dolaşıma vermektir.

Polisakkaritlerin dijesyonu tükürük bezlerinden salgılanan Pityalin ile başlar ve pankreatik amilaz ile devam eder. Açığa çıkan oligosakkaritler ve disakkaritler, ince barsak fırçamsı kanında bulunan disakkaridaz enzimleri ile monosakkaritlere dönüşür ve emilir. Aşırı miktarda alınan polisakkaritlerin (Nişasta vs.) bir kısmı kolona gelerek bakteriyel fermentasyona uğrar ve kısa zincirli yağ asitleri, CO_2 , H_2 , metan gibi kimyasallar oluşur. Selüloz, hemiselülöz, pectin, lignin gibi bitkisel polisakkaritler ise sindirim sisteminin enzim sistemlerinden etkilenmeden doğrudan kolona ulaşır, lignin hariç diğerleri kolonda kısmen fermentasyona uğrarlar.

Yiyeceklerle aldığımız proteinler ise midede asit ve pepsin etkisi ile peptonlara ve oligo peptidlere parçalanır daha sonra da pankreas dış sekresyonunda bulunan enzimlerin (Tripsin, Chymotrypsin, Carboxypeptidase A-B) etkisi ile aminoasitlere ve di veya tripeptidlere parçalanır ve absorpsiyona uğrarlar. Nadir de olsa bazı kişilerde az miktarda protein absorpsiyonu husule gelebilir; bunlarla alerjik reaksiyonlar görülür.

Yağların dijesyonu özellikle pankreatik lipaz ile olur ve açığa çıkan yağ asitleri safra tuzları ile miçel oluşturduktan sonra absorpsiyona uğrarlar.

Gastrointestinal kanala hergün (yiyecek-içeceklerle 2 lt, tükürük 1,5 lt, mide sekresyonu 1,5-2 lt, safra 500 ml, pankreas dış sekresyonu 1,5 lt, intestinal sekresyon 1000-1500 ml) yaklaşık 9 lt sıvı girer ve bunun %90'ı ince barsaklardan absorbe olur. Kolona gelen sıvı içeriğinin 750 ml'si absorbe olur ve geriye kalan 150 ml kadar içerik gaita olarak atılır. Gaitanın yaklaşık 100 ml'si su 50 gramı soliddir. Gaitanın solid kısmı esas olarak başta bakterilerden ve sindirilmeyen lifli (fiber) materyalden oluşur.

Sağlıklı yaşam için gastro-intestinal sistemin yapısal ve fonksiyonel olarak normal olması önemlidir. Sindirim kanalı solunum sisteminden sonra vücudumuzun en geniş ikinci yüzeyini oluşturmaktadır. Sindirim kanalı yüzeyi 250-400 m² yani bir tenis sahası kadar bir alandan oluşmaktadır. Ağız yoluyla da dış dünya ile devamlı temastadır. Normal bir yaşam süresinde insanın gastrointestinal kanalından 60 ton kadar yiyecek geçmektedir. Alınan bu yiyecek ve içecekler ile organizma için yararlı maddeler yanı sıra zararlı kimyasal ajanlar, bakteriler, virüsler, mantarlar, mayalar (yeast) da alınmaktadır.

Günümüzde tüketilen modern diyet atalarımızın (palaeolithic insan) diyetinden oldukça farklıdır. Onlar 50'den fazla farklı bitkisel yiyecek tüketirken biz 50'den az bitkisel orijinli yiyecek almaktayız. Eski atalarımız bu yiyecekleri çiğ veya mayalanmış olarak alırken biz günümüzde konserve edilmiş, kurutulmuş ya da pişirerek almaktayız. Gıda teknolojisinin ilerlemesi ile yiyeceklere birçok koruyucu kimyasal ajan konmaktadır. Artık günümüzde daha rafine, daha steril, daha az fiber içeren gıda tüketmekteyiz. Bu gıda teknolojisi sürecinde duyarlı besin maddeleri ve antioksidanlar harap olmaktadır. Atalarımız bizden 5-10 kat daha fazla fiber (lifli-posalı madde), 10 kat daha fazla antioksidan, 50 kat daha fazla Omega-3 yağ asidi tüketmekteydi. Atalarımız bizden milyarlarca daha fazla bakteri ve mantar yiyeceklerle almaktaydı. Bu özellikle bitkisel ve hayvansal ürünleri çiğ yemelerinden ve yiyeceklerin mikrobiyal kontaminasyonundan kaynaklanmaktaydı. Beslenme tarzındaki bu değişiklikler nedeniyle gastrointestinal floramızın da atalarımızdan farklılıklar göstermesi doğaldır.

Günümüzün insanı dış dünyada bulunan ve hergün binlercesi üretilen yeni kimyasal ajanlara ve binlerce çeşit ilaca gastro-intestinal kanal aracılığı ile maruz kalmaktadır. Bunların da gastro-intestinal kanal ve florasına etkili olabileceği açıktır.

Mikrop insan ilişkilerinde insanı patojen mikroorganizmalara karşı koruyan-kollayan koruyucu bir mikroflora; deri (200 gr) ve tüm gastro-intestinal mukozal yüzeylerde (1 kg), solunum sistemi, ağız-boğaz, vaginada (her birinde yaklaşık 20 gr) devamlı şekilde varlığını devam ettirmektedir.

Gastro-intestinal kanal dış dünyadan yiyecek içeceklerle gelen zararlı ajanlara (patojen mikroorganizma, kimyasal ajanlar), besin maddelerinden oluşan antijenlere ve normal gastro-intestinal flora orijinli antijenlere karşı devamlı savaşım halindedir. Bu savaşım hayatta kalmamızı sağlamaktadır. Bu zararlı faktörlere karşı korunmamız başlıca iki şekilde olmaktadır.

1. Non-İmmunolojik Savunma (fizik bariyer): Gastrointestinal mukozal yüzeyin salgılan ve lümeneye geçen dış sekresyonlar korunmada oldukça önemlidir. Salgılanan mukus ve sıvılar fizik bir bariyer oluştururlar. Bu bariyer mukozanın kayganlığını ve sindirim kanalının fonksiyonlarını kolaylaştırır. Non-immunolojik bariyer ilk savunma sistemini oluşturur. Dış dünyadan gelen patojenik mikroorganizmalara karşı savunmada;

- a. Mide asit pepsinin bakterisidal etkisi,
- b. Sindirim kanalının motilitesi süpürgeleme fonksiyonu ile mikro organizmaları kolona doğru ilerletmesi,
- c. Pankreatik enzimlerin ve safranin antibakteriyel etkisi,
- d. Lysozym ve intestinal sekresyonlar anti bakteriyel etkileri,
- e. Normal intestinal flora patojenlerin kolonizasyonuna alan ve olanak vermez,
- f. Gastro-intestinal epitel yenilenmesi çok hızlı (3-4 gün) olduğundan patojen mikro-organizma tutunmuş olsa da süratle epitelyal debris ile lümeneye ve daha sonra da gaita ile atılır.

Bu non-immunolojik savunma mekanizması bozulacak olursa infeksiyonlara yatkınlık husule gelir.

2. Gastrointestinal Kanalin İmmunolojik Savunma Sistemleri:

Gastro-intestinal immün sistemin karakteristik özelliği zararsız diyet antijenlerine ve çocukluk çağında elde edilmiş normal intestinal floraya karşı tolerans (yanıtsızlık-yada azalmış yanıt) sergilemesidir. Buna karşı potansiyel olarak patojen olan mikro-organizmalara karşı ise ciddi immünolojik yanıtla cevap verir. Bu farklı davranışların gösterilebilmesi, gastrointestinal immün sistemin luminal antijenleri değerlendirmesi, farklılıkların saptanması, zararlı olanların zararsız olanlardan ayırt etmesi ile mümkündür. Gastrointestinal immün sistemin verilecek yanıtı çok iyi düzenlemesi gerekmektedir. Mukozal immün sistemin regülasyonundaki bir bozukluk yada yetersizlik alerji, inflamasyon, otoimmün hastalıklar gibi birçok bozukluğun ortaya çıkmasına yol açar. Gastrointestinal kanal bu fonksiyonları yerine getirebilmek için vücudumuzdaki en geniş immün sisteme sahiptir. Total immün sistemin %70'den fazlası gastro-intestinal kanalda bulunmaktadır.

Gastro-İntestinal İmmün Sistem Başlıca İki Kısımdan Oluşur:

- a. Biraraya gelmiş lenfoid folliküller (Peyer plakları, Mezenterik lenf nodülleri),
- b. Lamina propria ve mukozal epitel katında yaygın olarak dağılmış immünolojik olarak görevlendirilmiş hücreler.

Gastro-intestinal kanaldaki antijenlerin algılanması epitelyal hücreler (M hücreleri, enterositler) tarafından gerçekleştirilir. Tolerans mı yoksa immünolojik yanıt mı oluşacak bunun belirlenmesinde birçok faktör rol oynamaktadır. **a.** Antijenin yapısı-solubl veya partiküler olması, **b.** Antijenin immün sis-

teme sunum yolu-(Antijenin sunulduğu yer, antijeni sunan hücrelerin-Antigen presenting cells-yapısı).

Genellikle partiküler, canlı ve çoğalan (mikro-organizmalar) antijenlere karşı spesifik immun yanıt husule gelir. Buna karşılık solubl, çoğalmayan antijenler ise toleransı indüklemektedir.

Antijenlerin (partiküler, canlı, çoğalan antijenler) temel alım yolu M hücreleri (Peyer plaklarını örten lümen ile temasta olan özel hücreler) aracılığıyla- dır. Antijenler lenfoid folliküllerinin tepe bölgesine taşınır ve antijen sunan hücrelere (APC - makrofaj ve dendritik hücreler) teslim edilir. Bunlar da antijenleri majör histokompatibilite kompleksleri ile T hücrelerini uyarırlar. Uyanılmış T ve B hücreleri uyanılma bölgesini terk ederek sekonder lenfoid organlara seyahat ederler. Torasik kanal ve dolaşım sistemi içinde geçen bu seyahat sonrası mukozada (Lamina propria ve epitel hücreleri arasında) toplanırlar. Lamina propriada Peyer plak orijinli B hücreleri dimeric IgA sekrete eden plazma hücrelerine dönüşür. Dimeric IgA epitel hücrelerini geçerek sekretuvar IgA olarak lumene sekrete olur. Sindirim sistemi kanalında sekretuvar IgA'nın konakçının korunmasında çok önemli işlevleri vardır. Sekretuvar IgA antijenleri bağlar, toksinleri ve virüsleri nötralize eder, epitel hücrelerine bakterilerin tutunmasını (adezyonu) önler. Ayrıca intrasellüler virüsleri nötralize ettiği, lamina propriaya geçen antijenlerin de lümenine geriye atılmasına yol açtığı da gösterilmiştir.

Soluble antijenlerin transluminal transportu absorptiv epitel hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu transport esnasında çoğunlukla parçalanırlar. Peptidlerin ve proteinlerin lamina propriaya ulaşma olasılığı vardır.

Mukozanın epitel hücreleri (enterosit, interepitelyal hücreler) mukozal immun sistemin uyanılmasında temel görevi görmektedir. Luminal bilgilerin mukozal immun sisteme naklinde merkezi rolü epitel hücreleri üstlenmiş gibi görülmektedir. Interepitelyal hücreler normal intestinal mikroflora bakterilerini patojenik bakterilerden ayırt edebilmektedir; patojen bakteriler tarafından uyanıldıkları zaman çeşitli sitokinleri açığa çıkarmaktadırlar. Böylece immun sistem ve inflamatuvar hücreler ile patojen mikro organizma elimine edilir.

Epitel hücreler arasında yerleşmiş lenfosit (IEL) yabancı antijenlerin algılanmasında, immun baskının oluşmasında, enfekte veya hasarlanmış epitel hücrelerin atılmasında rol oynamaktadırlar.

NORMAL BARSAK MİKROFLORASI (COMMENSAL FLORA) VE IMMUNOLOJİK İLİŞKİ

Yetişkin insan gastro-intestinal kanalında 400'den fazla tür bakteri bulunmaktadır. Bu bakteri içeriğinin yaklaşık 1 kg kadar olduğu tahmin edilmektedir. Bu bakterilerin çoğu commensal olup bağış içinde konakçı ile birlikte varlıklarını devam ettirirler (commensal; Başka organizmanın yüzeyinde veya içinde kendi yaran için yaşayan fakat konakçıya zarar vermeyen organizma. Latince con; com- "together" + mensa (table) terimlerinin birleşmesinden oluşmuştur. Parazit ve konakçının birlikte aynı masada yemek yemesini ifade etmektedir.). Commensal bakteriler sindirim kanalının lümenini geçmezler. Bazı commensal bakteriler kolona gelen artık materyaldeki polisakkaritleri dijesyona uğratarak hem konakçıya enerji üretirler hem de farklı kolon bakteri türleri arasındaki dengenin sağlanmasına katkıda bulunurlar. Sindirim kanalında mikrobiyal dengenin uygun şekilde tutulması barsak immunnitesinin uyanılmasına ve çeşitli hastalıklara yol açan patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna engel olunmasını sağlar.

Barsak epiteli hem patojen hem de non-patojen mikroorganizmaların mukozaya invazyonunu önlemek için bariyer görevi görür. Bununla birlikte patojen bakteriler epitel zedeleyerek konakçı immun sisteminin uyanılmasına neden olabilir bu da epitelin hasarı ile sonuçlanır. Patojen bakterilerin aksine commensal bakterilerin barsak lümeninde olmakla birlikte epitel ile çok az yada hiç direkt ilişkisinin olmadığı kabul edilirdi. Yeni yapılan çalışmalar commensal bakterilerin de epitel ile ilişkide olduğu ve adaptif immun yanıtın oluşmasına yol açtığı gösterildi.

Commensal bakterilerin epitel hücre proliferasyonunda etkili oldukları ve barsak epitel hücrelerinden proinflamatuvar kimyasalların husulüne neden oldukları bildirilmiştir. Sindirim kanalı mukozası epitel, bağı dokusu (lamina propria) ve GALT (gut-associated lymphoid tissues)'dan oluşan bir sistem ile commensal bakterileri kontrol altında tutmaktadır. Commensal bakterilerin mukozal bariyeri bir gedik yaratıp geçmesine sekrete edilen IgA antikorları olanak vermez. IgA antikor aracılıklı immun cevap, commensal antijenlerin GALT'daki dendritik hücreler (DC) aracılığı ile B hücrelerine sunulması ile oluşmaktadır.

Immun sistemi uyaran, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi hücreler konakçının yeni tanıştığı mik-

ro-organizmalara karşı non-adaptif (doğuştan olan) korunması için faaliyet gösterirler.

Konakçının doğal savunma sistemi patojen mikrobun moleküler yapısını özel olarak tanınması (patogen-associated molecular patterns-PAMPs) ile aktive olur. Gastro-intestinal kanal mukozasında monositler özellikle intra-epitelyal ve subepitelyal yerleşimli dendiritik hücreler patojen mikropları tanımak için özelleşmişlerdir.

Bakteriyel komponentlere, örneğin flagelline yanıt olarak epitel hücrelerinden kemokinler salınır bu da immunolojik hücrelerin o bölgede toplanmasına yol açar. Dendiritik hücreler epitel katına ulaşınca membran proteinleri epitel hücreleri arasındaki "tight function"ların açılmasına neden olur.

Dendiritik hücreler uzantıları ile lümeneye ulaşırlar ve mikrobiyal yada diğer antijenik faktörlerle tanışır. Bu doğal immun hücreler daha sonra mukozadaki derin yerleşimli lenfoid folliküllere dönerler ve getirdikleri antijenleri adaptif immun sistemin B ve T hücrelerine sunarlar.

Sindirim sistemi epiteli mukozal immunitenin kapıcısı olarak davranır. Yani doğal ve adaptif immun sistem arasında bir bağı teşkil eder.

Gastro-intestinal kanalda devamlı ve bol miktarda yaklaşık günde 5 gram IgA üretilmektedir. IgA özellikle commensal bakteri ve diyet antijenlerine bağlanır. Bu commensal bakterilere ait spesifik IgA indüksiyonu T-helper ve lenfoid doku organizasyonundan bağımsızdır. Bu spesifik immun savunmanın primitiv evrimini yansıtmaktadır.

Genel olarak GALT'daki antijenik uyarının, IgA⁺ lenfoblastların lamina propriaya yerleşmesine, orada plazma hücrelerine differansiye olarak IgA sekresyonuna yol açtığı kabul edilir. Bundan farklı olarak IgM⁺ B hücrelerinin de lamina propriada T hücre yardımı olmaksızın IgA izotipleri husule getirebileceği de öne sürülmüştür.

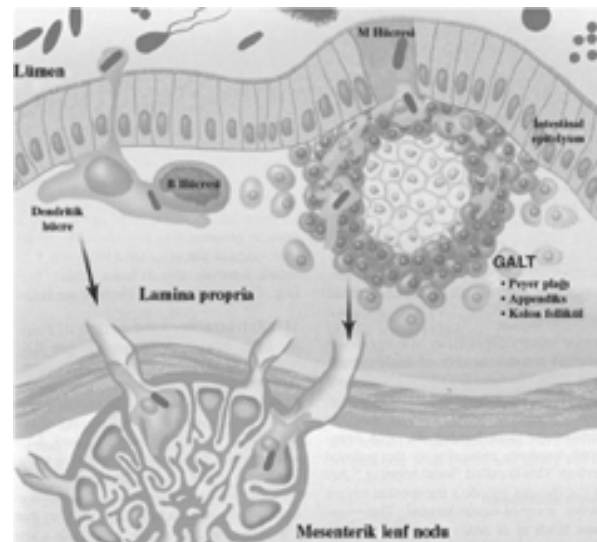
Mac Pherson ve Uhr, farelerde canlı commensal bakterilerin dendiritik hücrelerle intestinal lenf nodlarına taşındığını göstermişlerdir. Dendiritik hücreler bu bakteriyel yükün lenfoid dokudan daha ileri yani sistemik dolaşıma gitmesine ve sistemik enfeksiyona izin vermemektedir. Commensal-spesifik IgA, commensal bakterinin mukozada sınırlandırılmasını sağlamaktadır. Şayet commensal (normal mikroflora) bakteri dendiritik hücreden kurtulacak olursa IgA ile kaplı commensal bakteri Fcα/μ-bearing fagositik hücreler tarafından tahrip edilirler. Araştırmalar mezenterik lenf nodülleri çıkarılınca

mikropların dalağı işgal ettiklerini ve sistemik immunolojik yanıtı neden olduklarını göstermişlerdir. Dendiritik hücrelerin direkt olarak lümenenden commensal bakteri örnekleri aldığı gibi, M hücrelerinin de (epitel hücrelerinden M cells) lümenenden direkt olarak commensal bakteri örnekleri aldığı ve GALT bölgesinin tepesine gönderdiği oradan da dendiritik hücrelerin aldığı ortaya konmuştur.

Mezenterik lenf bezlerinin mikrofloranın sistemik dolaşıma geçmesini önleyen bir bariyer olduğu açıkça görülmektedir. Mezenterik lenf nodları IgA antikorların husulu için indükleme bölgesi olarak yer almakta ve commensal bakterilerin mukozal fagositler tarafından parçalanması kolaylaşmaktadır.

Normal commensal floranın mevcudiyetinde intestinal mukozadan IgA sekrete edilmektedir. Bu IgA miktarı tüm vücut immunglobulin üretiminin %70'inden fazladır. Sekretuar IgA'nın basitçe commensal bakteri çoğalmasını sınırladığı yada IgA ile kaplanmış commensal bakterilerin epiteli penetre etmelerinin inhibe edildiği açıklığa tam kavuşmamıştır.

Commensal bakteriler de patojen bakteriler gibi doğal immun sistemin "Toll-like reseptör"leri tarafından tanınabilen moleküllere sahiptirler. Commensal bakteriler veya onların ürünleri intestinal B ve T hücrelerini indükledikleri halde nötrofil ve klasik inflamasyonu tetiklememektedirler (Patojenik enfeksiyonlarda ise tetiklenmektedir) (Şekil 1).



Şekil 1. Barsakta mikroflora bakterilerinin dendiritik hücre aracılığıyla transportu

Barsakta Mikroflora Bakterilerinin Dendiritik Hücre Aracılıklı Transportu

1. Barsak lümenindeki commensal bakteriler doğal immün sistem tarafından (Dendiritik hücre, M hücre) örnek olarak alınır.

2. Dendiritik hücreler mikroplara ait antijenik peptidleri, ya lokal olarak GALT'da B ve T lenfositlerine veya submukozayı drene eden lenf nodlarında. Commensal mikrobiyal antijenlerin B-hücrelerine sunumu commensal-spesifik IgA yanıtını tetikler bu da commensal bakterilerin mukozadan-sistemik dolaşıma geçmesini ve sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına mani olur.

GASTROİNTESTİNAL KANAL MİKROFLORASI

Bebek anne rahminde iken gastrointestinal kanalında mikrop yoktur. Bebek doğumla birlikte mikroplar alemiyile tanışır. Yeni doğan bebek önce annesinin vajenindeki, gaitasındaki mikroplarla tanışırken sonra diğer aile bireylerinin florası ve çevresel orijinli mikroplar ile temasa gelir. Böylece bebeğin yaşamının ilk birkaç gününde ilk kolonik florası oluşmuş olur. Bu ilk yerleşimci bakteriler (Enterobacteria, Bacteroides, Clostridia, gram pozitif cocci) zorunlu anaerob türlere yerleşim için oldukça dar bir alan bırakırlar. Bebek anne sütü ile beslenmeye başlayınca yerleşik kolonik flora oluşur. Bu florada Bifido bakterium'un hakim hale geldiği görülür. Bebek sütün kesildikten sonra yeni beslenme tarzı ile flora zenginleşir ve yetişkin kişilerin florasına benzer hale gelir.

Bifidobakteri dominant floranın bebeği enfeksiyonlardan koruduğu kabul edilmektedir. Anne sütünün önemli kısmını oluşturan; oligosakkaritler (N-acetyl glucosamine dahil), glukoz, galaktoz, fukoz oligomerleri, glikoproteinler bifidobakteriler için spesifik üreme faktörüdürler (Prebiyotik). İnsan sütünün protein içeriğinin az olması ve tamponlama kapasitesinin düşük olması Bifidobakterilerin üremesini kolaylaştırır.

Bebek anne sütünden kesildikten sonra oral beslenmeye geçer geçmez yetişkine benzer flora oluşur. Çocuğun florası ailesinin florasına benzer özelliklere sahiptir. Bu florada yaşam sürecinde ufak tefek değişiklikler olsa da yaşam boyu önemli değişiklik göstermeden varlığını devam ettirir (Tablo 1).

Yetişkinlerin kolon florasında 400-500 tür bakteri mevcuttur. Günümüzde birçoğunun idantifikasyonu hala yapılamamıştır. Kolonik flora artan ilgi

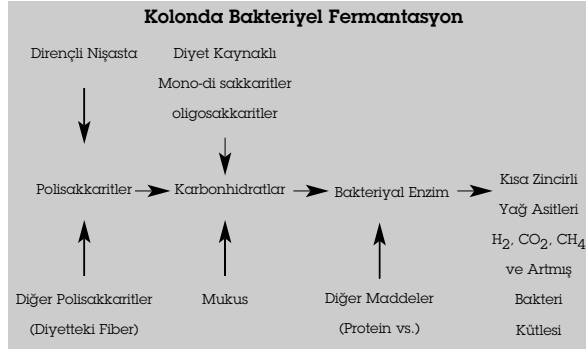
Tablo 1. Sindirim sisteminde bakterilerin dağılımı

Mide	İleum
0-1000 bakteri/ml	1000-10 ⁶ bakteri/ml
Lactobacillus	Bifidobacterium
Streptokok	Bacteroides
Stafilokok	Lactobacillus
	Streptokok
	Stafilokok
	Clostridium
	Enterobacteria
	Maya
Duodenum - Jejunum	Kalın Barsak
100-100,000 bakteri/ml	10 ¹⁰ -10 ¹² bakteri/gr
Lactobacillus	Bifidobacterium
Streptokok	Bacteroides
Bifidobacterium	Eubacterium
Stafilokok	Peptostreptokok
Enterobacteri	Lactobacillus
Maya	Streptokok
	Fusobacterium
	Clostridium
	Enterobacteria (E. coli)
	Maya

ve bilimsel gelişmeler bu florayı daha iyi anlamamıza olanak sağlayacaktır. Gastrointestinal kanalda ince barsak içeriğinde 10²-10⁹/gr bakteri varken ileum'un son kısmında ve kalın barsakta 10¹²-10¹³/gr mikro organizma bulunmaktadır. Gastrointestinal mikrofloradaki bakteri sayısı tüm vücudumuzdaki eukaryotik hücre sayısından 10 kat fazladır. Gastrointestinal kanaldaki bakteriyel flora kişisel farklılıklar göstermektedir.

Kalın barsaktaki bakteriyel floranın yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli maddeler, üst gastrointestinal sistemde dijesyona ve absorpsiyona uğrayamadığı için kolona gelen artık materyalden oluşmaktadır. Mikropların besinleri özellikle lifli yiyecek artıkları, lümeneye salgılanan mukus, lümeneye dökülen epitel hücreleri, parçalanmış bakteri, mayaya ait maddelerden oluşmaktadır. Yediğimiz yiyeceklerin yaklaşık %20'si artık materyal olarak

kolon'a ulaşmaktadır. Bunlar bakteriyel metabolizma ile fermente olabilen, sindirim kanalında dijesyona uğramayan karbonhidratlar (polisakkarit yapıdaki-cellulose, hemicellulose, pectin, zamlar, nişasta, oligosakkarit, tatlandırıcılar, absorbe olmayan şekerler) dir. Polisakkaritlerin fermentasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri (laktik, asetik, butyrik asit) önemli enerji kaynağıdır. Kolon epitelinin besin kaynağını oluştururlar. Kolonda bulunan yararlı, protektif (Probiotik) mikropların metabolizması sonucu artık materyalden ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri, aminoasitler, polyamınler, büyüme faktörleri, vitaminler, antioksidanlar absorbe olarak kalın barsak hücrelerinin gereksinimini karşılarlar (Şekil 2).

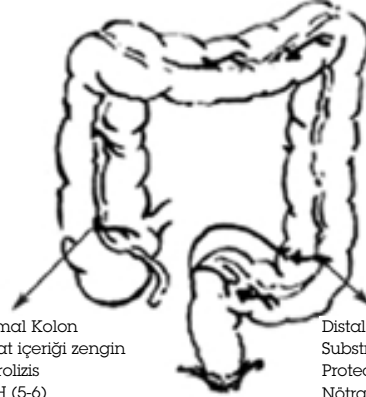


Şekil 2. Kolonda bakteriyel fermantasyon

Protein ve peptidlerin mikroflora tarafından metabolizması (Pütrefaksiyon) sonucu ise kısa zincirli yağ asitleri husulü yanı sıra toksik maddeler (Amonia, aminler, phenol, thiol, indoller gibi) husule gelmektedir. Kolon mikrop florası fonksiyonel bir ünite olarak devamlı faaliyet halindedir (Şekil 3).

Gastro-İntestinal Floranın Başlıca Fonksiyonları:

- 1. Metabolik:** Sindirime uğramamış artık materyalin fermentasyon ve pütrefaksiyonu, K vitamin sentezi, iyon absorpsiyonu,
- 2. Trofik Etki:** Epitelyal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, immun sistemin uyanılması ve gelişimi,
- 3. Protektif Etki:** Patojen mikroorganizma istilasına karşı bariyer oluşturmak, onların kolonize olmalarına fırsat ve ortam bırakmamak.



Proksimal Kolon
Substrat içeriği zengin
Sakkorolizis
Asit pH (5-6)
Hızlı Bakteri çoğalması

Distal Kolon
Substrat az
Proteolizis
Nötral pH
Yavaş Bakteri çoğalması

Şekil 3. Kolonda fermentasyon

KALIN BARSAK HASTALIKLARI İLE BAKTERİYEL FLORA ARASINDA İLİŞKİ VAR MI?

Kolonik floradaki bireysel farklılıklar kolonize olan bakteri türüyle ilgili olduğu gibi farklı suşları barındırmaktan da kaynaklanabilir. Bu farklılıkların konakçının genetik farklılıkları ile bir araya geldiği zaman kalın barsağın bazı hastalıklarına (Crohn, kolitis ülseroza ve kolon kanseri vs) yol açabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Bu konuda yapılan araştırmalar bakteri-bakteri, bakteri-konakçı immün sistemi, bakteri-epitelyal hücre ilişkisini daha iyi anlamamıza fırsat verecektir.

Hayvan çalışmalarında Lactobacillus ve Bifidobacterium türünün tümör gelişimini önlediği, oysa bacteroides (vulgatus, stercoris) türünün ise tümör gelişimi için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Birçok araştırmacı kolon kanserinin görülme sıklığında; coğrafik farklılığın, diyetle ilgili faktörlerin, genetik faktörlerin ve kolon florasındaki metabolik farklılıkların rolü olduğunu bildirmektedir.

Crohn hastalığında feçeste bifidobakteri popülasyonunun azalmış olduğu bildirilmiştir. Kolonik florada bulunan Bifidobacterium ve Lactobacillus cinsi bakterilerin yararlı, Escherichia coli ve Clostridium perfringens türlerinin ise patojen olabileceği düşünülmektedir. Faydalı bakterilerin (probiyotikler), gaitada enzim aktivitesini, mutajenleri, sekunder safra tuzlarının miktarını azalttığını bildiren çalışmalar vardır.

KOLON FLORASI MODİFİYE EDİLEBİLİR Mİ?

Bireysel kolonik floranın özelliklerinin oluşmasında; vajinal doğum, sezeryan ile doğum, anne sütü ile

beslenme, doğrudan hazır mama ile beslenme gibi faktörlerin rolü vardır. Ayrıca annenin vajinal ve kolonik florasının da bebeğin florasının oluşmasında etkisi vardır. Daha ileri yaşlarda kişinin beslenme tarzının ve yaşam koşullarının da flora üzerine etkisi vardır.

Fakat genellikle florada önemli değişim görülmez yani yaklaşık olarak sabittir. Yararlı bakteriler muntazam olarak alınırsa kolonik florada bir değişiklik olabileceği gösterilmiştir.

Kolonik floradaki bireysel farklılıkların yanı sıra kişilerdeki genetik özelliklerin bazı kolon hastalıklarının patogeneğinde rolü olabileceği gündeme getirilmiştir. Bu nedenle kolonun yararlı bakteriler ile kolonize edilerek olası hastalıkların önlenebileceği düşünülmüştür (Tablo 2).

Pasteur normal kolonik floranın yaşam için gerekli olduğunu kabul etmiştir. Metchnikoff ise indigeno kolonik mikropların, konakçı için yaşamsal önemi olan faktör için yanıştığını bildirmiştir.

Dünyamız mikropların hakimiyetinde olduğundan onlar her yerde varlıklarını sürdürmektedir. Bu

nedenle germ-free bir yaşam insanlar için mümkün görülmemektedir. Oluşan kolonik floranın ideal bir yapıya sahip olup olmadığı sorgulanmaktadır. Bu nedenle de yararlı bakterilerle gastrointestinal kanalı kolonize ederek daha sağlıklı bir yaşam çabası son 15 yılda hız kazanmıştır.

PROBİYOTİK

İnsan sağlığını daha iyi hale getirmek için yararlı bakterilerin kullanımı yüz yıldan beri insanlığın gündemindedir. İnsan sağlığına spesifik yarar sağlayacak canlı bakteri doğrudan veya yiyecek içeriği olarak alınır. İlk probiyotiğin ekşimiş süt olduğu kabul edilebilir. İnsan sağlığına yararlı canlı bakteri ya da besindeki canlı bakteriye probiyotik denir. Probiyotik bakterinin etkisi suş spesifiktir. Bu nedenle bakterilerin özel suşları kullanılmaktadır. Bunlar genellikle Bifidobakteria ve Laktobasilli gibi laktik asit husule getiren bakterilerdir. Yoğurt gibi besinlerdeki canlı mikroorganizmalara genel olarak probiyotik denir.

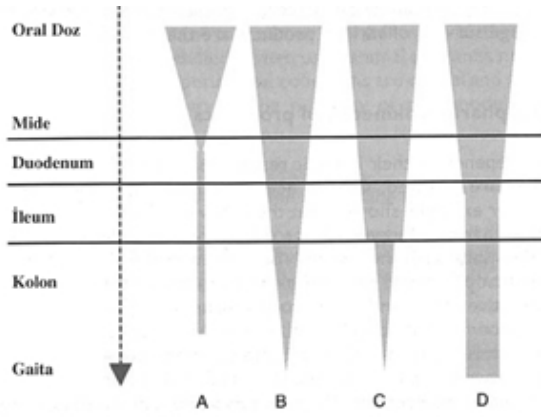
Tablo 2. İnsan kalın barsağında saptanan bakteriler

Bakteri	Görülme Sıklığı (%)
Bacteroides fragilis	100
Bacteroides melaninogenicus	100
Bacteroides oralis	100
Lactobacillus	20-60
Clostridium perfringens	25-35
Clostridium septicum	5-25
Clostridium tetani	1-35
Bifido bacterium bifidum	30-70
Staphylococcus aureus	30-50
Enterococcus faecalis	100
Escherichia coli	100
Salmonella enteridis	3-7
Salmonella typhi	0,00001
Klebsiella species	40-80
Enterobacter species	40-80
Proteus mirabilis	5-55
Pseudomonas aeruginosa	3-11
Peptostreptococcus	genellikle
Peptococcus	orta sıklıkta
Methanogen	genellikle

Başlıca Probiyotikler	
Laktobasilli	Bifidobakteria
L. Asidofilus	(Bifidobacterium DN-173010)
L. Casei, subsp. rhamnosus	B. bifidum
L. delbrueckii subsp. bulgaricus	B. infantis
L. reuteri	B. adolescentis
L. brevis	B. longum
L. cellobiosus	B. animalis
L. curvatus	B. thermophilum
L. fermentum	
L. plantarum	
MAYA'lar	Gram Pozitif Kok'lar
Saccharomyces boulardii	Lactococcus lactis subsp. cremoris
S. cerevisiae	Streptococcus subsp. thermophilus
	Enterococcus faecium
	S. diacetylactis
	S. intermedius

Probiyotikler canlı mikrobiyal besin destekleridir. En iyi bilinenleri yoğurt ve diğer süt ürünlerinde kullanılan Bifidobakteria ve laktik asit bakterileridir. Bu bakteriler non-patojen ve non-toksijeniktirler.

Probiyotikler canlılıklarını besin depolarında ve satış süresince rafta muhafaza ettikleri gibi, oral alımı takiben mide-ince barsaktan geçerken de canlı kalabilmektedirler. Probiyotik ajanların bazıları normal kolonik floranın bir üyesidir. Probiyotik bakterilerin gastro-intestinal kanala süregen kolonizasyonu olasılığı az olduğundan her gün muntazam alınması gerekmektedir (Şekil 4) (Tablo 3).



- A. Oral olarak alınan bazı probiyotikler midede hızla parçalanır.
 B. Bazıları mideden kurtulur fakat safra etkisi ile harap olur.
 C. Bazı probiyotikler ise normal flora tarafından parçalanır.
 D. Bazı probiyotikler ise tüm gastro-intestinal kanal boyunca hayatta kalırlar.

Şekil 4. ORAL yolla alınan bakterilerin GİS'deki seyir defteri

Tablo 3. Oral olarak verilen eksojen mikroorganizmaların gastro-intestinal kanalda saptanması

Bakteri	Jejunum	İleum	Dışkı
<i>S. thermophilus</i>	+	-	-
<i>L. bulgaricus</i>	+	+	-
<i>L. acidophilus</i>	+	+	+
<i>L. casei</i> (GG)	+	-	+
<i>Bifidobacterium</i> spp	++	++	++
<i>S. faecium</i>	+	-	+
<i>S. boulardi</i>	-	-	+

Etkin bir probiyotiğin aşağıdaki özelliklere sahip olması istenir:

1. Konakçıya yararlı etkisi olmalı,
2. Patojen ve toksik olmamalı,
3. Yüksek oranda canlı mikroorganizma içermeli,
4. Gastro-intestinal kanalda canlı kalabilmeli ve metabolize etme yeteneğini korumalı,

5. Stoklama ve kullanım süresince canlı kalabilmeli,
6. Oral tüketileceğinden tüketimi hoş olmalı,
7. Konakçıdan izole edilebilmeli,
8. Laktöz malabsorbsiyonuna ait semptomları ortadan kaldıracak şekilde,
9. Gastro-intestinal enfeksiyonlara karşı doğal direnci arttırmalı,
10. Gastro-intestinal immun sistemi stimüle etmeli,
11. Kolon kanseri gelişimini önleyebilmeli,
12. Sindirimi kolaylaştırıcı,
13. Antimikrobiyal madde üretebilmeli,
14. Probiyotik insan kökenli olmalıdır.

PREBİYOTİK

Üst gastrointestinal sistemde sindirime uğramadan kolona ulaşabilen, kolonda bulunan bazı bakteri veya bakteri gruplarının çoğalmasını, aktivitesini uyaran besin maddesine prebiyotik (oligo fructose, lactulose, lactitol) denir.

Diyette alınan, sindirilemeyen, fakat fermente olabilen bazı karbonhidratlar barsakta bulunan ve insan sağlığı için yararlı olarak kabul edilen Lactobacilli, Bifidobacteria, Eubacteria gibi belirli bakteri gruplarının seçici olarak çoğalmalarını stimüle etmekte ve onların enerji kaynağını oluşturmaktadır. Bu karbonhidratlara prebiyotik denmektedir.

Bu prebiyotikler (karbonhidratlar) üst gastrointestinal sistem enzimlerine karşı dirençli olduklarından hidrolize olup absorbe olamamaktadırlar. Kolona gelen bu prebiyotiklerin bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitlerinden dolayı pH düşmekte ve ortam aside dirençli olan yararlı bakteriler için (Lactobacilli, Bifidobacteria, Eubacteria) uygun hale gelmektedir. Bu durum potansiyel patojenik olan bakteriler (Clostridium vs) için uygun olmadığından baskılanırlar.

Prebiyotiklerin Kanıtlanmış Etkileri

- Sindirilemediklerinden besin değerleri azdır
- Dışkı hacmini arttırlar
- Barsak florasındaki yararlı bakterilerin çoğalmalarını stimüle ederken Clostridium ve Bacteroides gibi zararlı bakterileri inhibe ederler.
- Mikroflorayı ve kolonik pH'ı değiştirerek NH₃ üretimini inhibe ettiği gibi emilimini de azaltırlar.

Prebiotiklerin Kesin Kanıtlanmamış Olan Etkileri

- İmmun sistemi uyarması
- İntestinal enfeksiyonlardan koruma
- Kolon kanseri gelişiminin önlenmesi
- Serum kolesterol düzeyinin düşürülmesi

Prebiyotikler yakın gelecekte önemli kullanım alanları bulacaktır. Prebiyotiklerden kolon epitel hücreleri içinde besin kaynağı olan kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır. Kolon epitel hücrelerinin beslenmesi dolaşımdan değil luminal kısa zincirli yağ asitleri (acetate, propionate, butyrate) ile olmaktadır.

SYNBIOTİK

Probiyotik ve Prebiyotik'in birlikte verilmesidir. Bifidobakteria ve Fruktu-oligosakkarit birlikte verilmesi gibi, bir başka örnek ise Laktobasilli ve Lactitol'un birlikte verilmesidir.

Prebiyotik ve Synbiyotikler	
Prebiyotikler	Synbiyotikler
Fruktu-oligosakkaritler	Bifidobakteria + Fruktu-oligosakkaritler
Inulin	Laktobasilli + Lactitol
Galakto-sakkaritler	Bifidobakteria+Galakto-oligosakkaritler
Lactulose	
Lactitol	

SAĞLIKTA VE HASTALIKTA PROBIYOTİKLERİN KULLANIMI

Probiyotik bakterileri içeren süt ve süt ürünleri eski çağlardan beri tüketilmektedir. Bunlardan yoğurt ve ekşimiş süt, sağlıklı yaşam ve gastro-intestinal hastalıklarda kullanılmıştır. Nobel ödüllü Rus bilim adamı Metchnikoff muntazam yoğurt tüketen insanların uzun ömürlü olduğunu gözlemlemiştir. Ona göre yoğurtla alınan bakteriler (Lactobacillus Bulgaricus) ve enzimler kolona ulaşarak zararlı mikropların zararlı etkilerini önlemekteydi. Probiyotik bakterilerin özellikle Bifidobakteria ve Laktobasilli'nin oral muntazam alımı ile bazı hastalıklardan korunabileceği ya da bazı hastalıkların iyileştirilebileceğini gösteren çalışmalar son 15 yılda yayınlanmıştır. Probiyotik bakterilerin gastro-intestinal kanal boyunca vitalitesini koruyabildiği, mukozaya yapışabildiği, immün sistemi uyardığı, antipatojen etki ortaya koyduğunu ortaya koyan araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar şu öngörülerini taşımaktadır.

1. Probiyotikler çocuklarda akut diyare gelişimini önler ya da diyarenin ciddiyetini azaltır,
2. Probiyotiklerin kolitis ülserozanın sağıtımında alternatif bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir. İntlamatuvar barsak hastalıklarının başlamasında ve süregitmesinde luminal bakteriyel floranın rolü olduğu bildirilmektedir. İmmun sistem yerleşik flora-ya karşı aşın bir reaksiyon göstermekte ve sonucu olarak kolonik hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır,
3. Probiyotik bakterilerin antibakteriyel etkileri vardır. Ürogenital sistem enfeksiyonlarından korunmada yararlı olduğu (Lactobasillus) bildirilmektedir,
4. Probiyotiklerin çocuklarda Atopik dermatit gelişimini azalttığını gösteren veriler mevcuttur,
5. Yeterli çalışma olmamakla birlikte yapılan bazı çalışmalar Probiyotiklerin basit kabızlık ve İritabl Barsak Sendromu'nda etkili olduğunu ortaya koymaktadır,
6. Hayvan çalışmaları kolon kanserinden korunmada Probiyotiklerin etkili olabileceğini ortaya koymakta ise de yeni çalışmalara gerek vardır,
7. Turist Diyaresi'nden korunmada Probiyotiklerin kullanımı gündemde ise de yeni araştırmalara gereksinim var,
8. Laktaz yetmezliğinde ortaya çıkan semptomları gidermektedirler,
9. Hastanede yatan olgularda görülen "Nosocomial" diyare riskini Probiyotikler azaltmaktadır,
10. Probiyotik fonksiyonel besinlerin serum kolesterol seviyesini düşürdüğünü gösteren araştırmalar vardır,
11. Probiyotikler Antibiyotiklere bağlı gastro-intestinal yan etkileri azaltmaktadır,
12. Probiyotiklerin çocuklarda görülen Rota Virüs diyaresinden korunmada ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir,
13. Aktif pouchitis tedavisinde probiyotiklerle başarılı sonuç elde edildiğini ortaya koyan ciddi araştırmalar vardır,
14. Probiyotiklerin Sublinik Hepatik ensefalopatide etkili olduğu bildirilmektedir.

Çocuklarda ve Yetişkinlerde Bifidobakteria'nın Yararları:

- Patojen mikro organizmaların çoğalmasını inhibe eder,
- İmmun sistemin regülasyonunu aktive eder,
- Antibiyotik tedavisinden sonra kolon florasını düzenler,
- Digestiv enzim husule getirir,
- Antibiyotiğe bağlı diyareyi hafifletir,
- Rota viruslan baskı altında tutar.

Probiyotikler gastro-intestinal kanal florasında olumlu bir denge sağlayabilir. Probiyotiklerin mikrobiyal mikroflorayı ve metabolik aktiviteyi değiştirerek potansiyel olarak patojen bakterilerin çoğalmasını önleyerek ve mukozal bariyerin bütünlüğünü sağlayarak etkilerini gösterdiği kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gorbach SL; Probiotics and Gastrointestinal Health. American Journal of Gastroenterology 2000, 95 No: 1 Suppl.S2 S4.
2. Bengmark S. Colonic Food; Pre and Probiotics. Am. J. Gastroenterology 2000,95: No: 1 Supp S5 S7.
3. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics and Prebiotics. BMJ. 1999; 318, 999-1002.
4. Collins MD, Ribson G.R. Probiotics, prebiotics and Synbiotics: Approaches for Modulating the microbial ecology of the gut. Am. J. Clin. Nut. 1999; 69, Suppl 10525-75.
5. Kraehendbuhl J-P, Corbett M. Keeping the GUT Microflora at Bay Science 2004 Vol: 303 Wo: 5664; 1624-25.
6. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective Ig A by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria. Science 2004; Vol: 303/1662-65.
7. Hart A.L. at-all. The role of the gut flora in health and disease and its modification as therapy. Aliment. Pharmacol Ther. 2002; 16; 1383-1393.
8. Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and Intestinal health effects: a clinical perspective. British Journal of Nutrition 2002, 88, suppl 551-57.
9. Guarner F, Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. The Lancet, 2003; 360; 512-17.
10. Reddy B.S. Possible Mechanisms by Which Pro- and Prebiotics Influence Colon Carcinogenesis and Tumor Growth. J. Nutr. 1999; 129, 14785-14825.
11. Madsen K.L, Doyle J.S, Jewell L.D, Tavernini M.M, Fedorak R.N. Lactobacillus species prevents colitis in Interleukin 10 Gene-Deficient Mice. Gastroenterology, 1999; 116; 1107-14.
12. Mackowiak P.A : The Normal Microbial Flora. The New England Journal of Medicine, 1982; 307; 2; 83-91.
13. Hart A.L, Stagg A.J, Graffner H, Glise H, Falk P, Kamm M.A. GUT Ecology 2002-Martin Dunitz Ltd.
14. Lee Y.K, Nomota K, Salminen S, Gorbach SL. Hand Book of Probiotics. 1999.
15. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y. Randomized placebo controlled trial assessing the effect of bifido bacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. Aliment. Pharmacol Ther. 2004; 20; 1133-1141.
16. Karadeniz F. Prebiyotikler. Biyotek 2003, 12; 27-29.
17. Marteau P, Shanahan F. Basic Aspects and Pharmacology of Probiotics; Best Practise-Research Clinical Gastroenterology Vol: 17 No: 5 pp.725-740 2003.

Probiyotik süt ürünleri gelişmiş ülkelerde hızla artan bir şekilde kullanılmaktadır. Ülkemizde de bu tip ürünlerin kullanılmasının genel toplum sağlığı açısından çok önemli yararları vardır. Özellikle çocukluk çağında tüketilmesi yeni nesillerin daha sağlıklı yetişmesine katkıda bulunacaktır.

Probiyotik yoğurt ve süt ürünlerinin ülkemizde de üretilerek topluma sunulması önemli bir gelişmedir. Bu durum probiyotik ürünlerin etkili olduğu hastalıklarda hekimlerimizin bu ürünleri önermelerine olanak verecektir.

Toplumumuzun probiyotik ürünlere alışmasında en önemli görev hekimlerimize düşmektedir. Hekimlerimiz konuya gereken ilgiyi göstererek bilgi edinmeli ve mevcut bilgileri toplumla paylaşmalıdır. Probiyotik yoğurt özellikle hem sağlıklı bireyler için bir gereksinim hem de gastro-intestinal sorunları olanlar için alternatif bir seçenektir.

İyi yönde değiştirilmiş bir barsak florasının insan sağlığı için önemli olduğu düşüncesi gün geçtikçe yaygınlık kazanmaktadır.