

# Hastalıkta ve Sağlıkta Gastrointestinal Flora: Mikrobiyota

Abdurrahman ŞAHİN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ

## GİRİŞ

'Bakteri' sözcüğü enfeksiyon ve hastalıklar ile ilişkilendirilmesi nedeniyle negatif bir çağrışım yapmasına karşın, gerçekte vücutta bakteri yoğunluğu ve çeşitliliğinin artması insan vücudu için yararlıdır. İnsan vücudunda yeni keşfedilmiş bir organ olarak tanımlanan mikrobiyota, insandaki hücre sayısından 10 kat fazla mikroorganizmayı içeren bir hücre topluluğudur ve yaklaşık 2 kg ağırlığa sahiptir. Mikrobiyota insandakinin 150 katı gen içermektedir. Vücudun oro-nazo-faringeal alan, cilt, vajen, gastrointestinal sistem (GİS), göz, akciğerler ve üst solunum yolları gibi farklı yerlerinde, farklı mikroorganizma toplulukları yerleşik olup, en sık GİS'de ve en yoğun olarak da kolonda bulunur (1). Önceden 'kommensal' veya 'normal flora' olarak adlandırılan mikrobiyota, vücudumuzda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik topluluklardır. Bu mikrobiyal topluluklar bakteriler, arkeler, mantar ve virüslerden oluşur ve bakteri hakimiyeti söz konusudur (2). Bu derlemede, intestinal mikrobiyotanın yapısı, gelişimi ve konakçı ile olan etkileşimi sonucu ortaya çıkan etkileri ile mikrobiyotadaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan hastalıklar konu edilmiştir.

## MİKROBİYOLOJİDEN DERSLER

Yaklaşık 140 yıl önce Robert Koch tarafından mikroorganizmaların ilk kültüre edilmesinden metagenomik çalışmalara uzanan süreçte, özellikle son 10-15 yılda, mikrobiyota yapısı

ve fonksiyonları ile ilgili bilgilerimiz, 16s ribozomal RNA sekanslama başta olmak üzere yeni nesil sekanslama teknikleri ve metabolit profili belirleme yöntemleri ile önemli ölçüde arttı (2,3). Bu alanda kullanılan terminoloji Tablo 1'de verilmiştir. Bu alandaki gelişmelere karşın, moleküler yöntemlerle saptanan intestinal mikrobiyotanın %50-70'i kültürde üretilmemekte ve yaygın kullanılan moleküler yöntemlerle ancak 1/3'ü belirlenebilmektedir (4,5).

İntestinal mikrobiyota, tüm mikrobiyota popülasyonunun yaklaşık %70'ini oluşturur. *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* şubeleri en baskın bakteri grupları olup intestinal bakterilerin %90'ından fazlası iki şubenin üyesidir (5). Bu bakteri grupları dışında, daha düşük oranlarda *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Cyanobacteria* gibi 10'un üzerinde bakteriyel şube daha tanımlanmıştır. Günümüzde intestinal mikrobiyotada 1000 üzeri bakteri türü tanımlanmıştır ve bu bakterilerin yaklaşık %95'i anaerob bakterilerden oluşmaktadır (2). En yaygın bakteri türleri ise *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptidococcus*, *Peptidostreptococcus* ve *Bifidobacterium*'dur. Buna karşın üzerlerinde en çok çalışma yapılan *Lactobacillus* ve *Escherichia* türleri daha az oranda bulunur (6).

2011 yılında çok boyutlu kümeleme analizi ve temel bileşen analizi ile intestinal mikrobiyota örneklerinin 'enterotip' adı verilen 3 farklı gruba ayrıldığı ortaya konuldu. Bu üç

**Tablo 1.** Mikrobiyota ile ilgili kullanılan mikrobiyolojik terimler

Mikrobiyom	Bir habitattaki mikroorganizmalar, genomları, fonksiyonları ve ait oldukları çevre.
Mikrobiyota	Farklı vücut bölgelerine ait mikrobiyomdaki mikroorganizmalar.
Metabonom/metabolom	Bir biyolojik örnekte hormon, sinyal molekülü, metabolik ara ürün ve ikincil metabolit gibi saniyeler içinde değişebilen dinamik bir yapıya sahip küçük moleküllü metabolitlerin tümü.
Metagenomik	Birden fazla mikroorganizma içeren örneklerin izole edilmeden ve kültür edilmesine gerek duyulmaksızın direkt olarak doğal ortamlarından DNA'nın ekstrakte edilmesi ve sekanslama tekniği kullanılarak analiz edilmesi.
Omic metotlar	Metabonomik, metagenomik gibi, bakteri ile konakçı arasındaki etkileşimleri açıklamada kullanılan metodlar.
Diversite	Bir topluluktaki türlerin zenginliği.
Disbiyozis	Herhangi bir nedenle mikrobiyotanın dengesinin bozulması, kompozisyonunun değişmesi veya bozulması ve buna bağlı olarak fonksiyonlarının kaybolması.
Patobiyont	Konakçıda spesifik genetik ve çevresel koşullar değiştiğinde hastalığa neden olabilen kommensal mikroorganizma.
Simbiyont	Simbiyotik ilişkiye katılan mikroorganizmalar.

enterotip, barındırdığı baskın türe göre *Bacteroidetes* (enterotip 1), *Prevotella* (enterotip 2) ve *Ruminococcus* (enterotip 3) olarak tanımlandı (7). Enterotip 1 yüksek sakkarolitik aktivite gösteren ve karbonhidratların fermantasyonundan enerji sağlayan özellikte bakteri türlerinden oluşurken, enterotip 2 grubu bakteriler barsak mukozasının üzerindeki münini parçalama özelliğine sahiptir. Enterotip 1 biyotin, riboflavin, pantotenat ve askorbik asid sentezinde görev alırken, enterotip 2 grubundaki bakteriler ise tiamin ve folat üretir (5). Enterotip 3'deki *Ruminococcus* ve *Akkermansia* gibi bakteriler ise müninlere bağlanabilir ve karbonhidratların parçalanması ve transportunda etkilidir. Enterotipler yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı gibi konakçı faktörlerinden etkilenmezken, uzun dönem diyet içeriği (protein, hayvansal yağ veya karbonhidrat) enterotipin oluşmasına katkıda bulunmaktadır (8).

## İNTESTİNAL MİKROBIYOTANIN OLUŞUMU ve YAŞLA DEĞİŞİM

Gastrointestinal mikrobiyal kolonizasyonun doğumda başladığı kabul edilmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda plasenta, amniyotik sıvı, umbilikal kord ve mekoniumda in utero bakteri varlığı bildirilmiştir. Vajinal doğumda vajinal flora üyeleri *Lactobacillus*, *Bacteroides* ve *Prevotella* daha baskınken, sezaryen doğumda ise maternal cilt florası üyeleri *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* ve *Clostridium* daha baskın olarak kolonize olur (9). Ayrıca sezaryen doğum sonucu oluşan mikrobiyotada daha az diversite ve *Bacteroidetes* grubu bakterilerin geç kolonizasyonu görülür. İlk mikrobiyota oluşumunda doğum yolu

yanında, prematürite, hastanede kalış süresi, yoğun bakım yatışı, antibiyotik kullanımı, anne sütü ile beslenme, maternal diyet, maternal mikrobiyota, aile bireyleri ile temas ve çevresel faktörler ile sanitasyon koşulları gibi çeşitli perinatal faktörler de etkilidir.

Anne sütünde mamalara göre; lizozim, immünoğlobinler, laktoferrin, glikanlar ve diğer kompleks oligosakkaridler daha fazla bulunur. Anne sütü ile beslenen bebeklerin mikrobiyotasında *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* daha baskın türler olarak ortaya çıkarken, mama ile beslenen bebeklerde *Clostridium*, *Granulicatella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* ve *Bifidobacterium* grubu bakteriler mikrobiyotada baskındır (10). Gastrointestinal sisteme erken dönemde kolonize olanlar, annenin florasından geçen fakültatif anaerob ve zorunlu anaeroblardır. Yenidoğanlarda *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* şubelerinden bakterilerin baskın olduğu düşük çeşitlilik gösteren mikrobiyota özellikleri mevcut olmasına karşın zamanla *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* şubelerinden bakteriler baskın hale gelir. Alfa diversite denilen aynı bireyde aynı bölgedeki mikroorganizma çeşitliliğinde artış sonucu 1 yılın sonunda kişisel spesifik mikrobiyota paterni ortaya çıkar. Yaşamın özellikle ilk 3 yılında konakçı-mikrobiyota etkileşimi ve mikrobiyotanın genetik, diyet ve diğer çevresel faktörlerle modifikasyonu, immün sistemin gelişimi, sağlıklı büyüme ve gelişme ve çocuğun nörolojik gelişimi açısından çok önemlidir.

Erken çocukluk dönemi olan 1 ile 5 yaş arasında, bakteriyel çeşitliliğin artışıyla bir yavaşlama gözlenir ve *Bacteroidetes* grubu bakterilerin hakim olduğu stabil bir patern izler. Preadölesan dönem olan 7 ile 12 yaşlar arası ise mikrobiyota

bakteri çeşitliliği açısından zenginleşir ve bakteri türleri, çeşitliliği ve fonksiyonel genler yönünden erişkin mikrobiyotasına benzer özellikler kazanır. Erişkinlerde yenidoğanlardan farklı olarak *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* grubu bakterilerin baskın olduğu, stabil bir mikrobiyota görülür. Ancak tür ve alt türlerde çeşit ve oransal farklılıklar kişiden kişiye göre değişmektedir. Bireyler arası mikrobiyolojik farklılıklara karşın mikrobiyota sağlıklı erişkinlerde metabolizma, fermantasyon, metanogenez, oksidatif fosforilasyon ve lipopolisakkarid sentezi gibi ortak fonksiyonları yerine getirir (11). Yaşlılıkta mikrobiyotadaki dominant türler değişmemesine karşın, çeşitlilikte azalma ve kronik inflamasyona yol açan *Proteobacteria* üyesi patobiyontlarda artış görülür (12). Kişiler arası mikrobiyota üyelerinin çeşitliliği ve farklılığı olarak adlandırılan beta diversite, yaşlılarda erişkinler ve çocuklara göre daha belirgindir. Malnütrisyon ve tekrarlayan antibiyotik kullanımı ile tükürük miktarında azalma, orofaringeal ve özofageal dismotilite, hipoklorhidri, uzamış intestinal geçiş zamanı gibi yaşlılığa bağlı oluşan değişiklikler de disbiyozise neden olur.

## İNTESTİNAL MİKROBİYOTAYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaşamın ilk 1 yılında şekillenen mikrobiyota, sonraki dönemlerde yaşa bağlı değişiklikler gösterir. Ancak mikrobiyomun taksonomik bileşimindeki kişisel farklılıklara karşın, tüm mikrobiyomlarda bulunan ve spesifik mikrobiyal gen ailelerini ve metabolik yolları kapsayan bir fonksiyonel çekirdekten söz edilebilir. Bu fonksiyonel çekirdek, glikozaminoglikanların yıkımı, çeşitli kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) sentezi ve çeşitli vitaminler ile esansiyel aminoasitlerin sentezi gibi fonksiyonları tüm bireylerde yerine getirir (1). Mikrobiyota kişiye özeldir ve bu çeşitliliğin sağlanmasında, diyet, genetik, yaşadığı yer (kırsal veya şehir), yaşadığı çevre (bakım evi, hastane, ev vb.), sosyal faktörler, hijyen ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörler etkin rol oynar.

Diyet mikrobiyota çeşitliliğinin belirlemede en önemli faktördür. İntestinal mikrobiyota çeşitliliğinin oluşumunda genetik faktörlerin %12 oranında, diyetin ise %57 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. Basit şekerler, yağ ve hayvansal proteinlerden zengin ve liften fakir olan Batı tarzı diyetle beslenme sonucu *Bacteroidetes* grubu bakteriler baskın hale gelir. Buna karşın yüksek lifli diyetle beslenen tarım toplumlarında, mikrobiyotada *Prevotella* ve *Xylanibacter* türleri artar

(13). Bu iki bakteri türü lifi parçalama özelliğine sahiptir. Parçalanan liflerden bakteriyel fermantasyonla KZYA sentezlenir.

Anne-çocuk çalışmaları ve ikiz çalışmalarında bu grupların birbirine çok benzer mikrobiyotaya sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun ortak çevrenin paylaşılması ve diyet gibi diğer çevresel faktörlerle mi gerçekleştiği yoksa bireyler arası genetik benzerlik sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Bu durumun önemli oranda çevresel faktörler nedeniyle olduğu düşünülmektedir (14). Bunun yanında kalıtılan türler de tanımlanmıştır. Düşük vücut kitle indeksine sahip bireylerde bulunan *Christensenellaceae* ailesi bakterilerin diyetle değil de kalıtsal olarak aktarıldığı gösterilmiştir (13). Yakın zamanda 1.561 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada fekal bakteriyel türlerin 1/3'ünün kalıtlabilir olduğu bulunmuştur (15).

Antibiyotik uygulamaları mikrobiyotanın sayı ve çeşitliliğinde azalmaya yol açar. Antibiyotik kullanımı sonrası mikrobiyotanın önceki durumuna gelmesi yaklaşık 1 ay sürer ve bazı türler de kalıcı olarak yok olmaktadır. Antibiyotik kullanımı, kısa dönem etkileri yanında, gen ekspresyonunda değişikliklere neden olarak uzun dönemde immün sistem ve metabolizmada ortaya çıkan değişiklikler sonucu kronik hastalıkların gelişimine de katkıda bulunur. Yine, antibiyotik kullanımı sonucu fakültatif patojenlerin mikrobiyotada oransal olarak artması kalıcı proinflamatuvar süreç ve düşük düzeyli inflamasyonla ilişkilidir (13). Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen mikrobiyota değişikliklerinin en önemli sonucu, yaşamı tehdit edebilen *Clostridium diffecile* enfeksiyonudur.

Epidemiyolojik veriler Batı toplumlarında artan antibiyotik kullanımı ile genel temizlik ve hijyen koşullarının intestinal mikrobiyotada daha az diversiteye neden olduğunu göstermiştir. Önceden 'hijyen hipotezi' olarak bilinen bu durum, artık 'kaybolan mikrobiyota hipotezi' olarak isimlendirilmektedir. Mikrobiyota ile immün sistem arasındaki iletişimin özellikle yenidoğan döneminde azalması veya kaybolması immün sistemin uygunsuz aktivasyonuna neden olmakta ve pek çok allerjik ve otoimmün hastalığın ortaya çıkışına zemin hazırlamaktadır (16).

## İNTESTİNAL MİKROBİYOTANIN FONKSİYONLARI

İntestinal mikrobiyotanın gastrointestinal kanal üzerine etkileri ve bu iki sistemin karşılıklı etkileşimi 3 ana kategoride incelenebilir: metabolik, protektif ve yapısal.

## 1. Metabolik Fonksiyonlar

Gastrointestinal kanal boyunca karbonhidratların %85'i, proteinlerin %66-95'i ve yağların tümü sindirilir. Diyetle bulunan liflerden dirençli nişasta, nişasta dışı polisakkaritler, frukto-oligosakkaritler ve galaktooligosakkaritler GİS enzimleri tarafından sindirilemez ve kolona geçerler. Sindirilmeyen bu kompleks şekerler kolondaki bakteriler tarafından glikozidaz, glikozil transferaz, polisakkarid lizaz ve karbonhidrat esteraz enzimleri yardımıyla parçalanır. Kolondaki bakteriler diyetle gelen lifin tümünü fermente ederler. Bunun sonucunda gazların (metan, hidrojen ve karbondioksit) salınımı, KZYA (format, asetat, propriyonat, bütirat, valerat, izovalerat ve hekzanoat) sentezi ve düşük oranlarda organik asit (laktat, süksinat) ve alkol (metanol, etanol) sentezi gerçekleşir. *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium group IV* ve *Clostridium group XIVa* KZYA'lerini esas üreten bakterilerdir. Kısa zincirli yağ asitleri vücudun enerji ihtiyacının %10'unu karşılar (5). Asetat ve propriyonat periferik dokular için enerji kaynağıdır ve karaciğerde lipogenez ve kolesterol sentezine katılır. Bütirat ise kolonositlerin enerji kaynağı olmasının yanında, enteroendokrin hücreleri uyarak adipositlerden leptin ve L hücrelerinden glukagon-benzeri peptid (GLP) 1 salgılanmasını sağlar. Ayrıca safra asitleri ve fenollerin zararlı metabolitlerinin etkisini azaltır.

Kolona ulaşan sindirilememiş proteinler bakteriyel proteazlar ve peptidazlarca parçalanır. Ortaya çıkan metabolitler nöroaktif bileşikler (nitrik oksit, triptamin ve fenilamin), sülfid içeren metabolitler (H<sub>2</sub>S), aromatik metabolitler (fenol, p-kresol ve indol), poliaminler (spermin, spermidin, kadaverin), KZYA (dallı zincirli aminoasitlerden izobütirat, 2-metilbütirat ve izovalerat) ve amonyaktır. Bakterilerce ortaya çıkan protein katabolizma ürünleri GABA ( $\gamma$ -aminobutirik asit) (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* ve *Lactococcus lactis*), norepinefrin (*Escherichia spp.* and *Bacillus spp.*), dopamin (*Bacillus spp.*), histamin ve serotonin (*Streptococcus spp.*, *Escherichia spp.* ve *Enterococcus spp.*) beyin-barsak aksının iletişimde ve konakçı nitrojen dengesinin sağlanmasında etkilidir (5).

Yüksek yağlı diyet mikrobiyal disbiyozisi indükler, adipoz dokuda artışa ve düşük düzeyde inflamasyona yol açar. Deneysel çalışmalarda yüksek lifli diyetin *Bacteroidetes* grubu bakterileri azalttığı, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* grubu bakterilerin artışına neden olduğu gösterilmiştir (17). İntestinal

mikrobiyotaya ise adipositlerde lipoprotein lipaz inhibisyonunun baskılanması yoluyla lipid metabolizması üzerine olumlu etki gösterir. *Bacteroides thetaiotaomicron* ise kolipaz ekspresyonunu artırarak lipit hidrolizine katkıda bulunur.

Konjuge safra asitlerinin %95'i distal ileumdan absorbe edilirken %5'i kolona geçer ve mikrobiyotaya tarafından deoksikolik asit, ursodeoksikolik asit ve litokolik aside dekonjuge edilir. Safra asitlerinin dekonjugasyonundan *Bacteroides*, *Eubacterium* ve *Clostridium* (Clusters XIVa ve XI) türü anaerobik bakteriler ile az miktarda *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* gibi aerobik bakteriler sorumludur. Vitamin K ve çeşitli B vitaminleri mikrobiyotaya tarafından sentez edilir.

Mikrobiyotanın ksenobiyotik ve ilaçları metabolize etme özelliği 40 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Mikrobiyal metabolitlerden p-cresol hepatik sulfotransferazların kompetitif inhibisyonu yoluyla karaciğerde asetoaminofen metabolizmasını azaltır. *Actinobacteria* şubesinde *Eggerthella lenta* sitokrom upregülasyonu ile digoksin gibi kardiyak glikozidleri inaktive eder. İrinotekanın diyare, anoreksi gibi yan etkileri mikrobiyal  $\beta$ -glukuronidaz tarafından indüklenen dekonjugasyon ile artar.

## 2. Protektif Fonksiyonlar

Doğal (innate) immün bariyer mukus, antimikrobiyal peptidler ve sekretuar immünglobulin (Ig)A'dan oluşmaktadır. Gelişmiş immün sistem ve immün mekanizmalar mikrobiyotaya ile intestinal epitel hücre yüzeyinin direkt temasını engeller. Kommensal bakteriler, patojen bakteriler ile besin öğeleri için yarışarak, intestinal bariyeri güçlendirerek, doğal ve adaptif immüniteyi aktive ederek ve antimikrobiyal bileşiklerin salgılanmasında rol oynayarak protektif fonksiyonlara katkıda bulunur (5).

Mukus tabaka goblet hücrelerince salgılanan müküs glikoproteinlerinden oluşan visköz jel yapıda bir tabakadır. İntestinal bakterilerin epitel hücrelerine direkt temasını engellemesinin yanı sıra lubrikandır ve kommensal bakteriler için karbonhidrat ve peptid kaynağıdır. *Bacteroides thetaiotaomicron* çok sayıda fukozidaz sentezler ve fukozyu glikanlardan ayırarak goblet hücrelerini mukus sekresyonu yönünden aktive eder. *Bifidobacterium bifidum*'un in vitro olarak müküsleri enerji kaynağı olarak kullandığı gösterilmiştir. Mukolitik bakteriler olan *Ruminococcus torques* ve *Ruminococcus gnavus* mukusu parçalayarak mukolitik özelliği olmayan

bakteriler için substrat sağlar. Bazı bakteriler ise mukus tabakayı aşmakta farklı yollar kullanır. Midede bulunan *Helicobacter pylori* pH'yı artırarak mukus viskozitesini azaltmak ve böylece epitel hücre yüzeyine penetre olmak için üreaz kullanır. *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella* türleri ise mukus bariyeri geçmek için flajellalarını kullanır. *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Shigella flexneri* ise müssine bağlanan serin proteazlar sekrete ederek mukus tabakayı parçalar ve invaze olur.

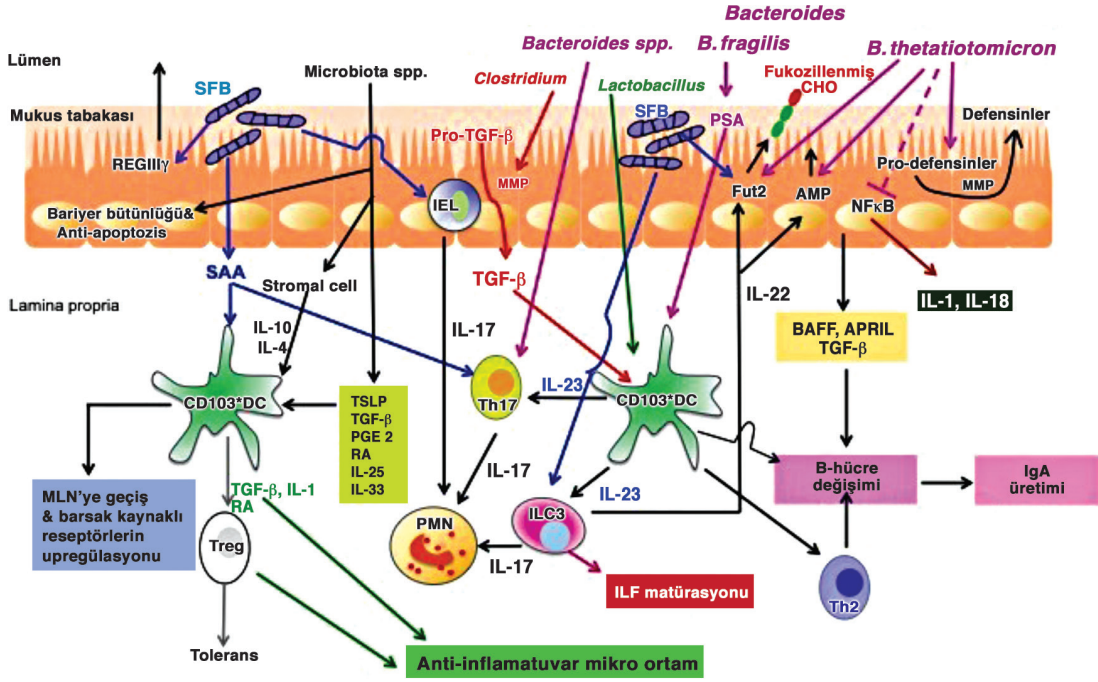
Antimikrobiyal peptidler (AMP) patojen ve kommensal bakterilerin intestinal epitele geçişini engellemek için enterosit, goblet hücresi ve paneth hücresi gibi çeşitli epitelyal hücrelerden salgılanan bileşiklerdir. Antimikrobiyal peptidler, mukus tabakada bulunan 20-40 amino asitten oluşan katyonik proteinlerdir. Bu grupta cathelicidinler, defensinler ve C-tip lektinler bulunur. Antimikrobiyal peptidler en çok ince barsak kriptlerinin tabanında bulunur ve üretiminde rol oynayan en önemli kommensal bakteri türleri *Bacteroides thetaiotaomicron* ve *Lactobacillus innocua*'dır (18). Antimikrobiyal peptidler hem kommensal hem de patojen bakterilerin hücre duvar yapılarını bozarak etki gösterir. Antimikrobiyal peptidler konakçı hücrelerinden pattern recognition receptor (PRR) ilişkili mekanizma ile salgılanır. PRR ailesi Toll like reseptörler (TLR), C-tip lektin reseptörler (CLR) ve nucleotide-binding and oligomerisation domains (NOD) like reseptörlerden (NLR) oluşmaktadır. PRR'ler, peptidoglikan, lipopolisakkarid, lipid A, flajella, bakteriyel RNA/DNA ve fungal hücre duvarı glukanları gibi çeşitli mikroorganizma komponentlerini içeren spesifik patogen-associate molecular patterns (PAMP) tarafından aktive edilir. PRR-PAMP etkileşimi ile mukozal bariyer fonksiyonlar için gerekli çeşitli sinyal yollarının aktivasyonu, AMP, müssin glukoproteinler ve IgA üretimi gerçekleşir. Ayrıca PAMP tarafından aktive edilen TLR sitoplazmada bulunan myeloid differentiation primary-response protein 88 (MyD88) ile etkileşime geçerek bakterilerin epitelyal penetrasyonunu önler.

Sekretuar IgA bir diğer savunma mekanizmasıdır ve intestinal epiteli enterik toksinlerden ve patojenik mikroorganizmalardan korur. Patojenlerin ve kommensallerin immünolojik olarak farklı tanınması, Peyer plakları, lenfoid follikül ve lamina propriada bulunan hücrelerin immün toleransı ve aktivasyonunu sağlar. Peyer plaklarında bulunan dendritik hücreler transepitelyal transport yoluyla lümen antijenlerini rastgele yakalar ve Treg hücreleriyle etkileşime girer. Treg hücreleri-

nin kommensal bakterilerce aktivasyonu, B hücresinin IgA üretimi için plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar. Komensal ve patobiyonların lümendeki yoğunluğu intestinal IgA sekresyonunu belirler (5).

İntestinal mikrobiyota, hem doğal gelen hem de adaptif immün sistemler ile birlikte intestinal immünomodülasyona katkıda bulunur (Şekil 1). İntestinal immün sistemi oluşturan hücreler barsak ilişkili lenfoid dokuları (GALT), efektör ve düzenleyici T hücreleri, IgA üreten B (plazma) hücreleri, Grup 3 innate lenfoid hücreleri ve lamina propriada yerleşik makrofajlar ve dendritik hücreleri içerir. Th1 yanıtları, Th1 ve Th17 hücreleri aracılığıyla ve interlökin (IL)-17 oluşumunda, TLR-MyD88 sinyal ilişkili IL-1 $\beta$  aktivasyonu yoluyla intestinal kommensal bakteriler rol oynar. İntestinal mikrobiyota, Treg hücrelerinin normal gelişimi ve fonksiyonları için de gereklidir. *Bacterioides* türü bakterilerdeki endojen polisakkarid A ve kommensal bakterilerce üretilen bütirat, Treg hücrelerin indüksiyonu ile IL-10 ve TGF- $\beta$ 'nın katıldığı bir antiinflamatuvar yanıt oluşturur. KZYA'nin intestinal epitel hücreleri tarafından eksprese edilen G-protein bağlı reseptörleri aktive ettiği ve Foxp3 lokusunun epigenetik regülasyonu ile Treg'i düzenlediği gösterilmiştir. Yukarıda da bahsedildiği gibi plazma hücreleri, dendritik hücreler tarafından uyarılarak sekretuar IgA üretir. İnnate lenfoid hücreler (ILC), intestinal epitel kaynaklı sitokin sinyallerine hızla yanıt veren hücrelerdir. İnnate lenfoid hücreler T-helper hücreler (özellikle Th17) gibi sitokin ekspresyon profiline sahiptirler. Ancak farklılaşmaları daha çok mikrobiyal yapıların uyarısı ile gerçekleşir. İnnate lenfoid hücreler 3 gruba ayrılır, ILC3 intestinal immünite ile en yakın ilişkili olan ILC grubudur. ILC3'den esas olarak IL-17 ve IL-22 salgılanır. (6). Lamina propriada yerleşik makrofajlar bir diğer hücre grubu olup patojen invazyonuna karşı IL-1 $\beta$  ve IL-10 üretiminin uyarılması kommensal bakteriler yoluyla olmaktadır (18).

İntestinal bakteriler ayrıca immün sistem gelişimi ve matürasyonunda da rol oynamaktadır. Peyer plakları ve mezenterik lenf nodlarını içeren GALT, prenatal dönemde steril ortamda lenfoid doku inducer (LTi) hücrelerden gelişir. GALT oluştuktan sonra gelişimi, doku boyutlarında artış ve germinal merkezlerde büyüme, postnatal mikrobiyal kolonizasyona bağlıdır. Mikrobiyal kolonizasyon ile paralel olarak, lamina propriada doğumda 'cryptopatch' olarak adlandırılan LTi-benzeri hücre kümelerinden oluşan yapılar meydana



Şekil 1. Mikrobiyota ve bazı bakteri türleri ile intestinal mukozal immün sistemin etkileşimi (6 nolu referanstan alınmıştır).

gelir. Bu yapılar B lenfosit göçü ile izole lenfoid foliküller oluşur ve bu işlemler de bakteriyel kolonizasyonla ilişkilidir (19). Lenfoid yapıların gelişiminin düzenlenmesine ek olarak, intestinal mikrobiyota, immün hücre gruplarının farklılaşmasını modüle ederek konakçı-mikrobiyota arasında homeostatik etkileşimleri sağlar.

### 3. Yapısal Fonksiyonlar

İntestinal epitel, birbirine sıkıca bağlı tek sıra kolumnar hücrelerden oluşur. Epitel hücreleri arasından geçiş ise zonula okludens (tight junction), zonula adherens ve desmozomlar ile olmaktadır. Mikrobiyota GİS yapı ve fonksiyonlarının devamlılığında önemli rol oynar. *Bacteroides thetaiotaomicron* desmozomların fonksiyonlarının sürdürülmesinde etkilidir. Tight junction devamlılığının sağlanmasında ise mikrobiyal hücre duvarı peptidolanlarınca uyarılan TLR2 ilişkili yolak etkin rol oynar. Ayrıca çeşitli *Lactobacillus* suşları, epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantıları güçlendirerek, epitelyal geçirgenliği azaltır. *Akkermansia muciniphila*'nın metabolik endotoksemiye azaltarak intestinal bariyer fonksiyonlarını kontrol eden endokannabinoid düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Öte yandan, *E. coli*, *C. difficile* and *C. perfringens* gibi bazı patojenlerin entrotoksinleri, tight junction bariyer fonksiyonlarını zayıflatır.

### MİKROBIYOTA ile DİĞER ORGAN SİSTEM ETKİLEŞİMLERİ ve AKSLAR

Mikrobiyota gastrointestinal kanal yerleşimli olmasına karşın, GİS yanında nörolojik ve metabolik sistemler, karaciğer, akciğer, kalp ve kemikler gibi vücuttaki birçok organ sistemle etkileşim halindedir (20). Mikrobiyota yapısında ve bakteri çeşitliliği ile yoğunluğunda ortaya çıkan değişikliklerin, birçok ekstraintestinal hastalığın etyopagenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Beyin-barsak aksı ile enteroendokrin aks üzerinde en çok çalışılan sistemlerdir.

Beyin-barsak aksı iki yönlü iletişim ve etkileşimin olduğu bir sistemdir. Beyin-GİS bağlantısı ikinci beyin olarak adlandırılan enterik sinir sistemi (ESS) ile olmaktadır. Beyin-barsak aksı otonom sinir sistemi (vagus s.), ESS, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks, nöroendokrin sistem ve nöroimmün sistemden oluşmaktadır (6). Enterik sinir sistemi asetilkolin (Ach), dopamin, serotonin gibi 30'dan fazla nörotransmitter tarafından uyarılır. Serotoninin %90'dan fazlası ve dopaminin %50'den fazlası intestinal mikrobiyota tarafından üretilmektedir. İntestinal mikrobiyota tarafından üretilen nitrik oksit (NO) ve GABA gibi nörotransmitterler ESS'ni uyarırlar. Uyarılan ESS Serotonin, Ach, NO, vazoaaktif intestinal peptid gibi sekonder mesajcı nörotransmitterler ile periferik organlar ile

beyin arasındaki iletişim sağlar ve anksiyete, stres, gıda alımı gibi çeşitli davranışlar kontrol edilir (21).

Mikrobiyota, enteroendokrin L hücreleri ile olan etkileşimi yoluyla metabolizma üzerine etki göstermektedir. L hücrelerinde bulunan G protein bağlı reseptörlerin, mikrobiyal veya mikrobiyotanın etkilediği ürünlerce aktivasyonu (KZYA-GPR41 ve 43, endokannabinoidler-GPR119, safra asitleri-TGR5), L hücrelerinden GLP-1, GLP-2 ve PYY sekresyonunu sağlar (22). Bu peptid hormonlar, GİS, beyin, adipoz doku, kas dokusu ve karaciğer üzerine etki ederek, enerji dengesi, gıda alımı, mide boşalması, gastrointestinal motilite, glukoz metabolizması, intestinal bariyer fonksiyonu ve metabolik inflamasyonda rol oynar.

## SAĞLIKLI MİKROBİYOTA ve DİSBIYOZİS

Sağlıklı bir mikrobiyotanın diversite, stabilite ve plastisite gibi özellikleri taşıması gerekir. Diversite mikrobiyal toplulukta çeşitliliği ifade eder. Stabilite ise yaşamın ilk 3 yılında şekillenen mikrobiyotanın yaşamın geri kalan süresinde temel olarak stabil kalmasını ifade eden bir terimdir. Aslında mikrobiyotanın stabil kalmasından ziyade, dinamik bir denge halinden söz etmek daha uygun olacaktır. Esneklik veya plastisite ise mikrobiyal değişikliğe neden olan dış etken ortadan kalktıktan sonra mikrobiyotanın tekrar eski sağlıklı durumuna dönmesidir. Dış etkenler nedeniyle ortaya çıkan değişim yeterince büyük olmadıkça, mikrobiyota tekrar kararlı duruma dönme eğilimindedir.

Disbiyozis, mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizma sayı ve oranlarında ortaya çıkan değişiklikler ile fonksiyonel değişimleri ifade eder. Disbiyozis, patobiyotlarda aşırı artış, kommensal bakterilerin kaybı ve divertisenin kaybı sonucu ortaya çıkar (23). Disbiyozisin ortaya çıkışında inflamasyon ve geçirilmiş enfeksiyonlar, diyet ve ksenobiyotikler, genetik, ailesel geçiş, sirkadiyen ritmin bozulması, gebelik, annenin yağlı beslenmesi ve fiziksel hasar gibi pek çok etken rol oynar.

## HASTALIKLAR ve MİKROBİYOTA

### Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Mikrobiyota multipl skleroz ve nöromyelitis optika gibi otoimmün nörolojik hastalıklar yanında, disbiyozis yoluyla stres, depresyon, otizm spektrumu bozukluklar, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nöropsikiyatrik

ve nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunur (24). Otizm spektrumu bozukluklar sosyal ve kognitif fonksiyonlarda yetersizlikle karakterize ve kabızlık, ishal, intestinal permeabilite artışı ve karın ağrısı gibi abdominal semptom ve bulgularla seyreden bir hastalık grubudur. Bu grup hastalığı olanlarda mikrobiyotada *Bacterioides* türleri azalmışken *Clostridium* türlerinde artış saptanmaktadır. Ayrıca otizmi olan çocukların fekal örneklerinde *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Sutterella*, *Prevotella* ve *Ruminococcus* türü bakterilerin yoğunluğunda artış gözlenmiştir. Çeşitli hayvan çalışmalarında, otizmle ilişkilendirilen bakterilerin (*Bacteroidetes*, *Clostridia* ve *Desulfovibrio*), propriyonik asit ilişkili KZYA ürettikleri ve bu KZYA'lerinin otizm ilişkili nörokimyasal değişiklikler ve davranış yetersizliğine yol açtığı gösterilmiştir (25). Depresyon ve ilişkili duygudurum bozuklukları, HPA aksı ve immün yanıtlardaki değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Depresyon hastalarında, sağlıklı bireylere göre alfa diversite artmıştır ve *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* grubu bakterilerde artış gözlenirken *Firmicutes* grubu bakterilerde belirgin azalma görülür (26). Alzheimer hastalığı, amyloid- $\beta$ 'nin serebral birikimi ile giden, sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı olanlarda mikrobiyal diversite azalmış olup *Firmicutes* ve *Bifidobacterium* grubu bakteriler azalırken, *Bacterioidetes* grubu bakteriler ise artar (27). Alzheimer hastalarının postmortem beyin örneklerinde normal bireylerin beyin örneklerine göre *Actinobacteria* 16SrRNA artmış oranda bulunmuştur. Alzheimer hastalığının patogenezinde santral sinir sistemine bakteriyel geçiş sonucu nörolojik hastalığın ortaya çıkması savunulan bir hipotezdir. İkinci en sık nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığında ise *Prevotellaceae* yoğunluğunda azalma, *Enterobacteriaceae* yoğunluğunda artış mevcuttur ve bu artış motor semptomların şiddeti ile koreledir. Parkinson hastalarında antiinflamatuvar etkili bütirat üreten *Blautia*, *Coprococcus* ve *Roseburia* türlerinin azaldığı, proinflamatuvar etki gösteren *Ralstonia* türü bakterilerin arttığı bildirilmiştir.

### Obezite, Metabolik Sendrom ve İlişkili Hastalıklar

Obezite gelişimine, çevresel bir faktör olarak intestinal mikrobiyotanın katkısı, enerji dengesi, inflamasyon ve intestinal bariyer fonksiyonu üzerine olan etkileri ve ayrıca gıda alımını düzenleyici periferik ve santral sinyallerin entegrasyonu yoluyla. Obezlerde mikrobiyotadaki mikroorganizmaların oranlarında değişiklik gözlenir; *Firmicutes* ve *Actinobacteria*

grubu bakteriler artarken, *Bacteroidetes* grubu bakterilerin oranında bir azalma söz konusudur ve diversitede azalma görülür (28). Ayrıca, intestinal bariyer fonksiyonunu düzeltme gibi birçok işlevi yerine getiren *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi bakteri türlerinin yoğunluğu azalmıştır. Obezitede intestinal bariyerde ortaya çıkan defektler, tight junction proteinlerinin sayısı ve lokalizasyonunda değişime, intestinal permeabilite artışına ve obezitede görülen düşük dereceli inflamasyona neden olur. Obezite, artmış plazma bakteriyel lipopolisakkarid (LPS) seviyeleri ile ilişkilidir. Enerji alımı, özellikle yağdan zengin diyet intestinal geçirgenliği artırır ve plazma LPS seviyelerini 2 ila 3 kat artırır. 'Metabolik endotoksemi' olarak adlandırılan bu fenomen, tipik olarak bakteriyel antijenlere karşı mukozal bariyer fonksiyonunu arttırdığı/sürdüğü bilinen bağırsak *Bifidobacterium* azalması ile ilişkilidir (29). Obezlerde, bakteriyel ürünler yanında bakterilerin de intestinal lümeninden organizmaya geçişinde artış vardır. Yağdan zengin beslenen farelerde, intestinal lümen, ileal mukoza, kan ve mezenterik adipoz dokuda gram (-) bakteri ve özellikle de *E. coli* DNA'sının arttığı gösterilmiştir (30). Ayrıca, KZYA ve bakteriler tarafından üretilen monosakkaritler, çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini artırarak lipogenezi indükler ve karaciğer ile adipoz dokuda yağ birikimini artırarak obeziteye katkı sağlar (28).

Obezite ve metabolik sendromla ilişkili hastalıklar Tip 2 diyabet (T2D), ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak sayılabilir. Avrupa ve Çin'den yapılan çalışmalarda T2D hastalarında mikrobiyotada *Lactobacillus* grubu bakteriler artarken, *Rosuberia* grubu bakterilerin azaldığı gösterilmiştir (31). Bütirat üreten ve safra asitlerini metabolize eden gram (+) bakterilerde artış insülin sensitivitesine yol açarken T2D hastalarında oportunistik bakteriler artmaktadır. Sağlıklı bireyler ateroskleroza olanlarla karşılaştırıldığında fekal örneklerinde *Rosuberia* ve *Eubacterium* grubu bakteriler daha yoğunken, ateroskleroza olanlarda *Collinsella* daha yoğun bulunur (32).

### Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Metabolik sendromun bir diğer komponenti NAYKH'dır. Mikrobiyota NAYKH gelişiminde sindirilmeyen polisakkaritlerden artmış enerji eldesi yanında, ince barsak bakterilerinde aşırı çoğalma, intestinal permeabilite artışı, artmış plazma LPS seviyeleri, tight junctionlarda ortaya çıkan değişimler ve bakteriyel translokasyon artışı ile karaciğerde yağlanmayı

uyarmaktadır. Karaciğerde LPS'e yanıt olarak eksprese edilen TLR4 steatoz, inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Kupffer hücrelerinde LPS-TLR4 ile indüklenen en önemli sitokin TNF- $\alpha$ 'dır ve inflamasyon ve nonalkolik steatohepatit (NASH) gelişiminden sorumludur. Ayrıca TLR4, TGF- $\beta$  üzerinden stellate hücreleri uyarak karaciğerde fibroze yol açar. NAYKH gelişiminde metabolik endotoksemi bir diğer önemli faktör olup, gerek NAYKH olan erişkinlerde gerekse çocuklarda endotoksin seviyelerinin arttığı ve endotoksin düzeylerinin hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (33). NAYKH gelişimine katkısı olan bir diğer mekanizma endojen bakteriyel etanol üretimidir. Etanol sürekli olarak intestinal mikrobiyota tarafından üretilmektedir ve NAYKH olanlarda artmış kan ve nefes etanol düzeyleri mevcuttur. Bir çalışmada NASH olanların mikrobiyotası obez fakat karaciğer hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında *E. coli*'nin artmış olduğu ve daha fazla alkol üreten mikrobiyom değişikliklerine sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı kontroller ile obez olanların serum etanol düzeyleri benzerken NASH olanlarda artmış düzeyler saptanmıştır (34). Safra asitleri ve ilişkili oldukları Farnesoid X reseptör (FXR) ve TGR5 enerji homeostazında rol almaktadır. Karaciğerde FXR protein ekspresyonu, NASH hastalarında basit steatozu olanlara göre düşüktür. TGR5-safra asidi GLP üzerinden enerji homeostazında etkilidir. Mikrobiyota, salgıladıkları çeşitli enzimlerle safra asidi havuzunu, içeriğini, çözünürlük ve sinyal etkilerini değiştirmektedir (35).

### Alkolic Karaciğer Hastalığı

Alkolic karaciğer hastalığı da NAYKH oluşuma benzer mekanizmalarla ortaya çıkar. Alkol alımı ince barsakta özellikle gram (-) bakterilerin artışına neden olur. Alkole bağlı intestinal hasar nedeniyle ortaya çıkan intestinal permeabilite artışı bakteriyel translokasyona ve endotoksin, PAMP, bakteriyel DNA gibi mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşıma ve karaciğere geçişinde artışa neden olur (36). Yukarıda da bahsedildiği gibi TLR4 ve LPS hastalık etyopatogenezinde önemli rol oynar. Alkol de mikrobiyotayı etkiler ve disbiyozise neden olmaktadır. Alkol alımı ile *Lactobacillus* türleri azalırken *Akkermansia* ve *Bacteroides* türleri artar. Alkolic karaciğer hastalığı ve alkolic sirozda ise *Bacteroidetes* şubesi bakterilerde azalma mevcutken, *Proteobacteria* şubesinde bakteriler (*Salmonella*, *Vibrio*, *Helicobacter*, *Escherichia* vb.) mikrobiyotada artar (36,37).



### Otoimmün Karaciğer Hastalıkları

Primer biliyer kolanjit (PBK) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) otoimmün safra yolu hastalıklarıdır. Normalde bazı bakteriyel antijenler intestinal bariyeri aşıp dolaşıma geçer ve karaciğerde immün hücrelerce alınarak immün bir yanıt oluşturmadan ortadan kaldırılır. Ancak, intestinal bariyerin bozulduğu durumlarda, portal dolaşıma geçen ve karaciğere ulaşan bakteri, bakteri ürünleri ve metabolitler hepatik inflamasyonu ve fibrotik remodeling oluşumunu tetikler. Bu durum 'sızdıran barsak' olarak adlandırılır. PSK hastalarının önemli bir kısmı inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) zemininde gelişir. İBH'da hem ortaya çıkan disbiyozis hem de intestinal epitel bütünlüğün bozulmasına bağlı portal sistemde antijen artışı PSK etyopatogenezinde önemli rol oynar. PSK hastalarında kan ve safrada bakteriyel kolonizasyon ve safrada 16SrRNA artışı gösterilmiştir. PSK'da *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Fusobacterium* cinsi bakteriler mikrobiyotada artar ve *Enterococcus*'a ait bir operasyonel taksonomik ünite (OTU) alkalen fosfataz düzeyi ile korele bulunmuştur (38). Bir bakteriyel duvar bileşeni olan lipoteikoik asit PBK hastalarında hasarlı safra yollarında gösterilmiştir. Bir hayvan çalışmasında ise bakteriyel antijen uygulaması ile antinükleer antikor ve anti-gp210 oluşumu ile PBK benzeri histolojik bulgular geliştiği gözlenmiştir (39). Diğer yandan intestinal mikrobiyota ile safra asitlerinin etkileşimi iki yönlüdür. Safra asitleri mikrobiyotayı şekillendirebilirken, intestinal mikrobiyota safra asidi havuzunu değiştirebilmektedir. Disbiyozis gerek kolanjiyopatilerin ortaya çıkışında, gerekse hastalık progresyonunda etkin rol oynar.

Bir diğer otoimmün karaciğer hastalığı olan otoimmün hepatit (OİH) ile mikrobiyota ilişkisi hakkında daha az bilgi mevcuttur. İntestinal mikrobiyom, otoimmün hepatiti başlatabilen, alevlendirebilen veya devam ettirebilen antijenler ve aktif immün hücreler yönünden bir rezervuardır. Ayrıca OİH hastalarında intestinal permeabilite artmıştır ve intestinal bakteriyel bir antijenle atipik perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikorun (pANCA) çapraz reaksiyon verdiği bilinmektedir (40).

### İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Erken dönem çalışmalarda İBH'da inflamasyonu başlatan bazı mikroorganizmalar üzerinde durulmuş olmasına karşın (*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* ve

enterohepatik *Helicobacter*, *non-jejuni/coli Campylobacter* ile adherent invaziv *E. coli* gibi çeşitli *Proteobacteria* grubu bakteriler), günümüzde tüm mikrobiyotanın değiştiği kabul edilmektedir. Crohn hastalığında (CH), *Saccharomyces cerevisiae* mantarının bir hücre duvarı bileşeni mannana karşı geliştirilen antikorlar [*Saccharomyces cerevisiae* antikor (ASCA)] uzun süreden beri bilinmektedir. İBH hastalarında antiinflamatuvar etkinliği olan bakteriler azalırken, inflamatuvar etkinliği olan bakterilerde bir artış söz konusudur. En kalıcı değişiklik diversitenin azalması ve *Firmicutes* grubu bakterilerin yoğunluğunun azalmasıdır. Bunun yanında CH olanlarda, bütirat üreten ve antiinflamatuvar etkinliği olan *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans* ve *Clostridium lavalense* yoğunluğu azalırken, *Proteobacteria* grubu, esas olarak da *E. coli*, yoğunluğu artar (41). *Faecalibacterium prausnitzii* yoğunluğu ileal CH'da cerrahi sonrası relapsla ilişkilidir. Adherent invaziv *E. coli* (AIE-C)'nin mikrobiyotadaki yoğunluğu, CH olgularının %38'inde, sağlıklı bireylerin %6'sında artmıştır. *Ruminococcus gnavus* ve *Ruminococcus torques* gibi mukolitik bakterilerin de İBH hastalarında arttığı gözlenmiştir (42). Bakterilerin mukozaya penetrasyonu, inflamatuvar yanıt oluşumuna neden olmakta ve intestinal inflamasyonu indüklemektedir. Ayrıca bütirat üreten *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Clostridium clusters IV, XIVa, XVIII* gibi bakterilerin görece azlığına bağlı KZYA'nin az üretilmesi, epitel hücrelerinin gelişimini ve Treg hücrelerinin gelişim ve farklılaşmasını da etkilemektedir. İBH hastalarında *Desulfovibrio* gibi bakterilerin artışı, hidrojen sülfat üretimi ile epitel hücre hasarı ve mukozal inflamasyona katkıda bulunur.

### İrritabl Barsak Sendromu

İrritabl barsak sendromu (İBS) heterojen fonksiyonel bir bozukluk olup, mikrobiyota farklılıkları yönünden sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bu durum farklı İBS grupları ve sağlıklı bireylerde lüminal ve mukozal mikrobiyotanın farklılığından kaynaklanmaktadır. İBS'lilerde kalıcı mikrobiyota değişikliğinden ziyade belirli mikroorganizma gruplarında geçici değişiklikler ve mikrobiyal instabilite söz konusudur (43). İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma, İBS semptomlarının bir gastroenterit atağı veya antibiyotik kullanımı sonrası başlaması veya alevlenmesi, mikrobiyotanın plastisite özelliğinin aşıldığı bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Eski

çalışmalarda İBS hastalarında mikrobiyotada *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* grubu bakterilerde azalma ve aerobların anaeroblara oranında artış gösterilmiştir (44). Yine, İBS'lilerde *Dorea*, *Ruminococcus* ve *Clostridium* yoğunluğunda artışla birlikte *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ve metanojenlerin yoğunluğunda azalma olduğu da bildirilmiştir (45). İBS'nin farklı subtiplerinde, farklı bakteri gruplarında değişiklikler mevcuttur, diyare dominant İBS'de *Firmicutes* şubesi üyesi *Lachnospiraceae*, kabızlık dominant İBS'de *Veillonella* türlerinin yoğunluğunda artış gözlenir. İBS'ye anksiyete, depresyon gibi çeşitli duygudurum bozuklukları sıkça eşlik etmektedir. Bazı İBS hastalarında *Firmicutes* / *Bacteroidetes* oranında artışla depresyon ve anksiyetenin ortaya çıkışı arasında ilişki olduğu bulunmuştur.

### Kolorektal Kanser

Mikrobiyota kolorektal kanser (KRK) ilişkisi son zamanlarda temel araştırma konularındandır. Adenom ve KRK olanlarda disbiyozis ile ilgili çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına karşın, sağlıklı bireylere göre adenomu olan bireylerde mikrobiyotada *Pseudomonas*, *Helicobacter* ve *Acinetobacter* gibi potansiyel patojenlerin yüksek oranı ve *Lachnospiraceae*

ve *Ruminococcaceae* gibi bütirat üreten yararlı bakterilerin daha düşük yoğunluğu görülmektedir (46). *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Enterococcus faecalis* gibi bazı spesifik bakteri türleri, kanser için patojen olarak kabul edilen bakterilerdir. *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* ise kolorektal tümör gelişimini inhibe etmektedir. Gelişmiş adenomdan karsinomaya progresyonda *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus* ve *Escherichia coli* türlerinde bir artış görülmektedir. Bir periodontal patojen olan *Fusobacterium nucleatum* KRK gelişiminde etkin bir patojen olarak tanımlanmıştır. Gelişmiş adenomdan KRK gelişiminde mikrobiyotada yüksek yoğunluktadır ve KRK gelişen hastalarda kanserli bölgede normal mukoza bölgesine göre daha yüksek oranda bulunur. KRK gelişiminde bir diğer önemli bakteri *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF)'dir. ETBF, fragilsin isimli toksini üretir ve bu toksin KRK'nın başlangıcında Wnt/ $\beta$ -catenin sinyal yolağını uyarır (47). Ayrıca *Desulfobacterales*, *Desulfovibrionales*, *Desulfotomaculum*, *Desulfosporomusa* *Desulfosporosinus* ve *Syntrophobacterales* gibi sülfat indirgeyen bakteriler de epitel hücrelerinde direkt hasara neden olarak KRK gelişiminde rolü olan bakterilerdir.

### KAYNAKLAR

1. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016;8:51.
2. Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, et al. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 2015;38:276-86.
3. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330-9.
4. Lagier JC, Armougom F, Million M, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1185-93.
5. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Oct 13. [Epub ahead of print]
6. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:249-64.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
8. Cenit MC, Matzaraki V, Tigheelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1981-92.
9. Dzidic M, Boix-Amoros A, Selma-Royo M, et al. Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate. *Med Sci (Basel)* 2018;6:pii:E56.
10. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015;17:690-703.
11. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
12. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev* 2017;35:36-45.
13. Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM, et al. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environ Microbiol* 2016;18:2103-16.
14. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.
15. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat Genet* 2016;48:1413-17.
16. Candela M, Biagi E, Maccaferri S, et al. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol* 2012;20:385-91.
17. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:515-20.

18. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21:8787-803.
19. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:227-38.
20. Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut microbiota: An integral moderator in health and disease. *Front Microbiol* 2018;9:151. eCollection 2018.
21. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab* 2016;5:743-52.
22. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:935-40.
23. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219-32.
24. Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi HJ. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol* 2018;56:172-82.
25. Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23. eCollection 2012.
26. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;48:186-94.
27. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017;7:13537.
28. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J* 2016;15:43.
29. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.
30. Amar J, Chabo C, Waget A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011;3:559-72.
31. Wu H, Tremaroli V, Backhed F. Linking microbiota to human diseases: A systems biology perspective. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:758-70.
32. Hansen TH, Gobel RJ, Hansen T, Pedersen O. The gut microbiome in cardio-metabolic health. *Genome Med* 2015;7:33.
33. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014;20:16452-63.
34. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601-9.
35. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel)* 2017;4:pii:E66.
36. Sung H, Kim SW, Hong M, Suk KT. Microbiota-based treatments in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:6673-82.
37. Bluemel S, Williams B, Knight R, Schnabl B. Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311:G1018-36.
38. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016;65:1681-9.
39. Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, et al. Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation. *Lab Invest* 2010;90:577-88.
40. Czaja AJ. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2016;22:9257-78.
41. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018;11:1-10.
42. Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2420-8.
43. Enck P, Mazurak N. Dysbiosis in functional bowel disorders. *Ann Nutr Metab* 2018;72:296-306.
44. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:2219-41.
45. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-801.
46. Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, et al. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J* 2012;6:1858-68.
47. Yu YN, Fang JY. Gut microbiota and colorectal cancer. *Gastrointest Tumors* 2015;2:26-32.



**FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)  
(1694-1778)**

Gülmek için mesut olmayı beklersek, ömrümüz tebessüm etmeden sona erer.