



# Barsak Mikrobiyotası Fizyolojik ve Patolojik Durum

Dr. Ömer Şentürk  
Medical Park Göztepe Hastanesi

## Anahat

- o Giriş ve genel bilgiler
- o Mikrobiyom, mikrobiyata tanımı
- o Mikrobiyatanın gelişimi
- o Mikrobiyata türleri ve bunların görevleri
- o Mikrobiyata oluşumuna etki eden faktörler
- o Sağlıkta mikrobiyata
- o Hastalıkta mikrobiyata

## Mikrobiyata

- o **Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmalar sistemi**
- o Milyarlarca bakteri, mantar ve tek hücrelilerden (prokaryot) oluşur
- o Çevreye açılan her insan vücut yüzeyi ve çevreye açılan her bir vücut parçası bir mikrobiyoma (**flora**) sahiptir
  - o Deri ve muköz membranlar
  - o Dış kulak kanalı
  - o Üst solunum yolu
  - o GIS
  - o Üretra kanalının dışarıya açılan kısmı
  - o Eksternal genital organlar
  - o Vagen
  - o Eksternal göz (konjonktiva, göz kapakları)

Eckburg PB. Science 2005

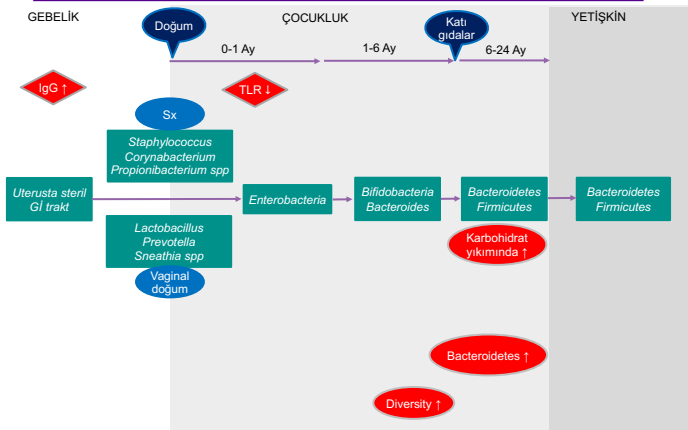
## İntestinal Mikrobiyata

### 'We Are Really More Bug Than Man...'

- o İnsanlar mikrobiyom gibidir
- o İnsan bağırsağında **10-100 trilyon** mikrop var (~1-2kg)  
(İnsanda bulunan toplam hücrelerin 10 katı)
- o 300-1000 bakteri türü ve 3 milyon gen
  - o Çoğu anaerobiktir
  - o Kuru feçes ağırlığının yarısını oluşturur
  - o **Bacteroides, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria**

Eckburg PB. Science 2005

## Mikrobiyatanın Gelişimi



## İntestinal Mikrobiyata

- o Sağlıklı bir bağırsak florasındaki sindirim kanalının tüm yüzeyi, **yararlı bakteriler (probiyotik)** tarafından kaplanır (**fiziksel bariyer**)
- o Yararlı bakteriler diğer tüm mikroplara baskın olup, her türlü istilacı, bakteri, parazit, mantar, virüs, toksin vb. koruma sağlar (sağlıklı insan)
- o **Antibiyotik benzeri maddeler** üreterek mantarlara, virüslere ve zararlı bakterilere karşı mücadeleyi sağlarlar

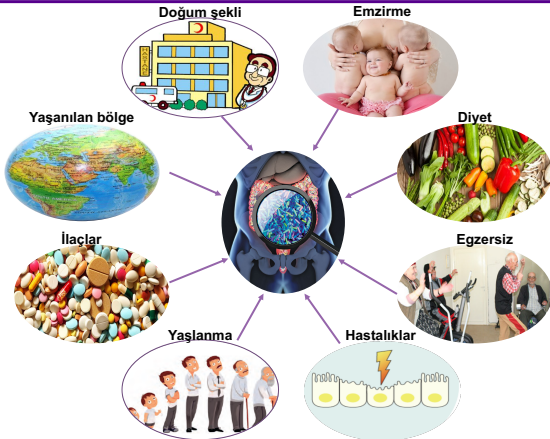
## İntestinal Mikrobiyata

- Mide ve ince bağırsağın sindiremediği bazı gıdaların **sindirim ve emilimine**, ilave **enerji oluşumuna**
- Proteinler, karbohidratlar, yağlar ve liflerin parçalanması ve sindirim kanalı boyunca taşınması
- Bazı vitaminlerin (**B ve K-2 vitaminleri**) ve a.a. üretimine, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve aktif halde tutulmasına
- Bağırsak mukozasının bütünlüğünü koruyarak saldırgan diğer m.o.'la mücadele etmemize, tümör gelişiminin engellenmesine yardımcı olurlar

## İntestinal Mikrobiyata

Sınıflama	Temsili bakteriler	Etki	Vücuda etkisi
Faydalı olan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bifidobacteria</i></li> <li>• <i>Lactobacillus</i></li> <li>• <i>E.coli</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin sentezi</li> <li>• Sindirim ve emilime yardımcı olmak</li> <li>• Enfeksiyonun önlenmesi</li> <li>• Bağışıklığın uyarılması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sağlıklılığın sürdürülmesi</li> <li>• Yaşlanmanın önlenmesi</li> </ul>
Zararlı olan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium perfringens</i></li> <li>• <i>Staphylococcus</i></li> <li>• <i>E.Coli (toksik türler)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntestinal pütrifikasyon</li> <li>• Bakteri toksin üretimi</li> <li>• Karsinojenik maddelerin üretimi</li> <li>• Gaz üretimi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sağlıklı halin engellenmesi</li> <li>• Hastalıklarda tetiği çekme</li> <li>• Yaşlanmayı hızlandırma</li> </ul>
Fırsatçı olan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroides</i></li> <li>• <i>E.Coli (toksik olmayan türler)</i></li> <li>• <i>Streptococcus</i></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sağlıklı halde sorun yok</li> <li>• Genel vücut sağlığı bozulduğunda patolojik durumların hızlandırılması</li> </ul>

## İntestinal Mikrobiyata: Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler



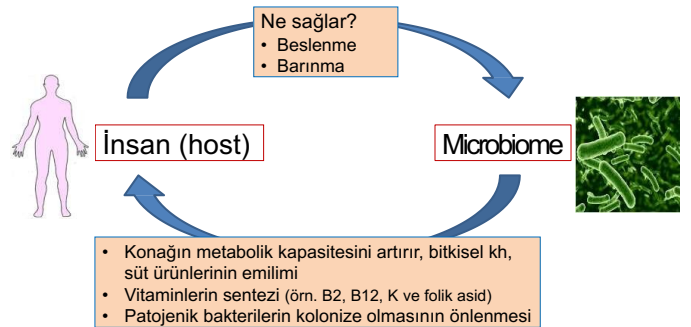
## Mikrobiyata ve Modern Yaşam Tarzı

- İnsan ekolojisindeki değişiklikler insanın gelişim süreci boyunca mikrobiyotaya kompozisyonunu da etkilemiştir (son yıllarda bu değişiklik daha radikal olmuştur)
- En önemli bulgulardan biri, gelişmiş ülkelerde, mikrobiyotaya biyoçeşitliliğinin ortaya çıkmasıyla birlikte, **on yıllar önce bağırsaklarımızı kolonize eden bazı türlerin ortadan kalkmış** olmasıdır
- Mikrobiyotadaki bu değişikliğin üzerine etki eden faktörler;
  - Sulardaki hijyen
  - Sx oranında artış
  - Yaşamın erken döneminde AB kullanma sıklığında artış
  - Emzirmenin azalması
  - Artan hijyen
  - Antibakteriyel sabunların yaygın kullanımı

## Sağlıkta Mikrobiyatanın Rolü

- **Simbiyotik ilişki:** Yakın fiziksel ilişki içerisinde yaşayan iki farklı organizma tipik olarak bu ilişkiden avantaj sağlar

## Sağlıklılıkta GIT Mikrobiyatası- Symbiosis

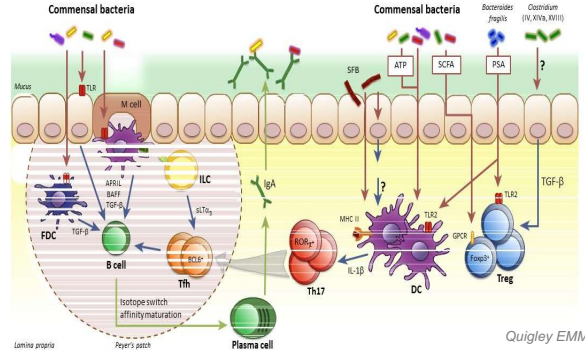


## Sağlıkta Mikrobiyatanın Rolü

- **Simbiyotik ilişki:** Yakın fiziksel ilişki içerisinde yaşayan iki farklı organizma tipik olarak bu ilişkiden avantaj sağlar
- **Bağışıklığı şekillendirme ve sürdürme:**
  - Doğuştan gelen bağışıklık (*Innate immunity*)
  - **Kazanılmış bağışıklık (*Adaptive immunity*)**

## Sağlıklılıkta GİT Mikrobiyatası- Kazanılmış Bağışıklık

- Mikrobiyota, B hücrelerini stimule ederek sIgA oluşumu, regülatör T hücre indüksiyonu ve T hücresinden Th17 farklılaşmasına yol açar

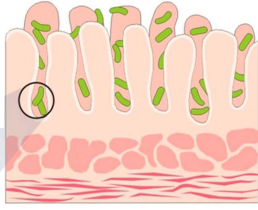


Quigley EMM. 2017

## Sağlıkta Mikrobiyata

### Koruyucu Fonksiyonlar

- Patojenlerin engellenmesi
- Besinlerin sindirimine yardımcı olma
- Reseptörlerin korunması
- Anti-mikrobiyal faktörlerin üretimi
- Anti-diyabetik, anti-kanserojen ve hipokolesterolemik etki
- Alerjinin önlenmesi



### Metabolik Fonksiyonlar

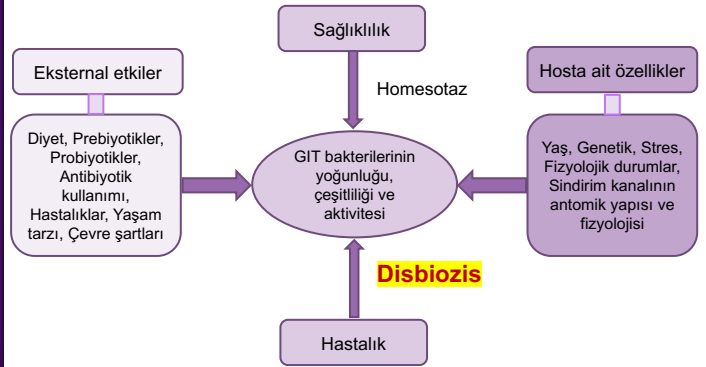
- Epitel hücre farklılaşma ve gelişiminin kontrol altında tutulması
- Diyetle alınan kansinojenlerin metabolize edilmesi
- Vitaminlerin sentezi
- Diyetle alınan ve emilmeyen maddelerin ve epitel hücrelerinden oluşan müküsün fermentasyonu
- İyon absorpsiyonu
- Enerji sağlanması

### Yapısal Fonksiyonlar

- Bariyer fonksiyonu
- IgA indüksiyonu
- Tight junction'ların apikal bölgeden sıkıştırılması
- Bağışıklık sisteminin geliştirilmesi

### Koruyucu bakteriler

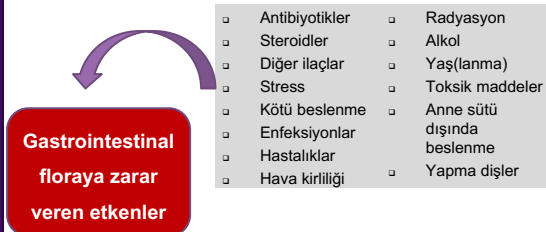
## Disbiyozis ve Hastalık



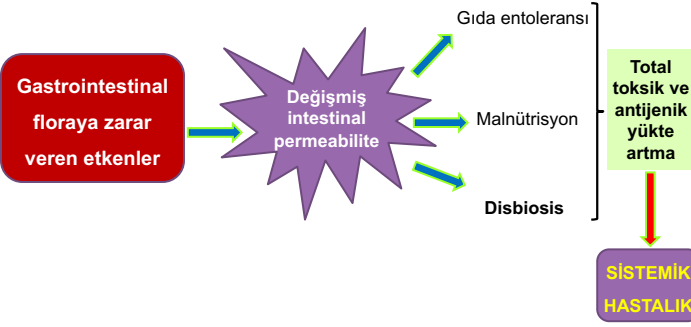
## Disbiyozis: Hastalığın Oluşumuna Yol Açtığı Düşünülen Mekanizmalar

- Genetik ve çevresel faktörler → bariyer fonksiyonunun bozulması
- Patojenik bakterilerin aşırı çoğalması → koruyucu bakterilerin inh. in
- Bakteri ve bakteri ürünlerinin translokasyonu
- İmmunaktivasyon ve proinflatuvar sitokinlerin üretilmesi
- Kronik enflamasyon, doku hasarı ve komplikasyonlara yol açar
- **'Leaky gut'** kavramı

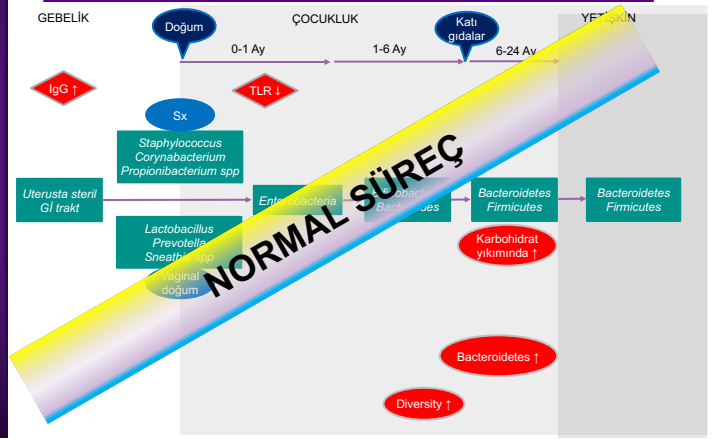
## Patofizyoloji-İntestinal Permeabilite



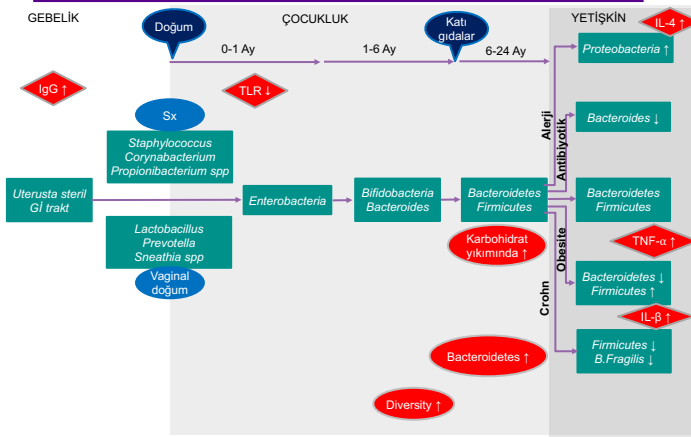
## Patofizyoloji-İntestinal Permeabilite



## Mikrobiyatının Gelişimi

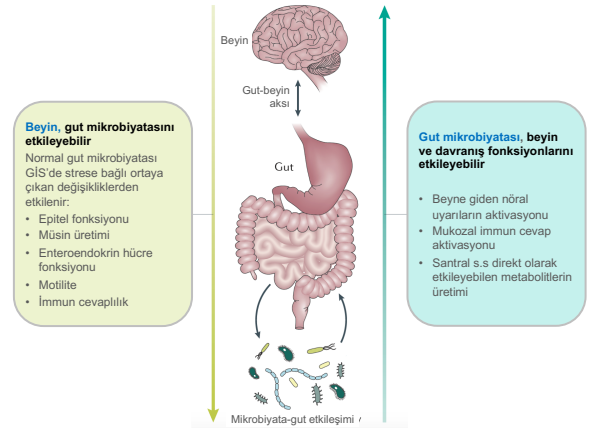


## Mikrobiyatının Gelişimi



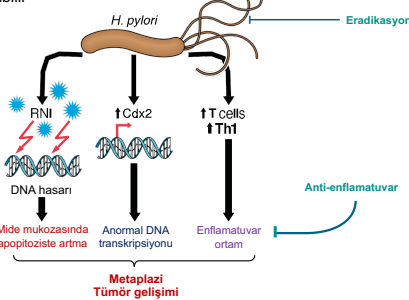
## Mikrobiyata ve Beyin

Barsak mikrobiyomu, barsaklarla beyin arasında karşılıklı (çift yönlü) bir ilişki içerisindedir



## Mikrobiyata ve Gİ Kanser

- o Gİ mukozada artan pro-inflamatuvar uyarılar epitel tamir ve yenilenmesini bozarak malignite gelişmesine yol açabilir
- o Bazı mikrobiyal türler direkt veya indirekt olarak hücreler üzerinde sitotoksik etki oluşturur
- o Mikrobiyal metabolizma toksik ürünler oluşturarak epitel hasarı ve sonuçta da neoplastik süreci başlatabilir



## Mikrobiyata ve KRK

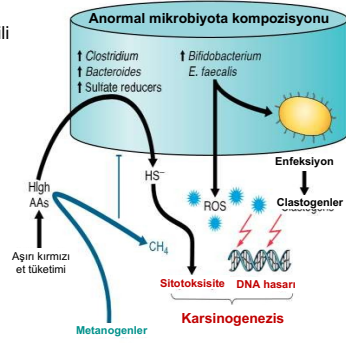
**Kolon bakterileri kanseri başlatabilir:**

1. Et ve yağdan zengin diyetlerden **karsinojen üretimi** (nitroz bileşikler)
2. Diyetteki kanserojenlerin **kolon hücre DNA'sını hasar uğratması**
3. **Anarımdaki anormallikler** neoplastik dönüşümlere yol açabilir
4. **Mikrobiyal metabolizma** yan ürünleri epitel için toksik üretebilir
5. GIT mukozasında **orantısız proinflamatuvar sinyalleşme**, epitelde elastikiyetin artmasına, bu da neoplazi gelişimine yol açabilir
6. Bazı mikrobiyal türler, hücreler üzerinde doğrudan veya dolaylı (konak hücre aktivasyonu yoluyla) **sitotoksik etkilere** sahip olabilir



## Mikrobiyata ve KRK

- **Artmış** kolon kanser riski ile ilişkili bulunan;
  - *Bacteroides vulgatus* ve *Bacteroides stercoris*
- **Düşük** kolon kanser riski ile birlikte bulunan;
  - *Lactobacillus acidophilus*, *Eubacterium aerofaciens*

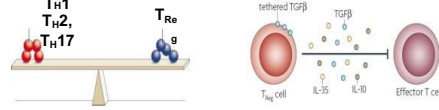


Kanıtlar kesin olmamasına rağmen, kolonik flora insanlarda kolon CA riskini modüle eden önemli bir çevresel faktör gibi görünmektedir.

## İBH T Hücreleri Tarafında Oluşturulur

### Mukozal homeostaz

→ Düzenleyici (TReg) T hücreleri tarafından sitokin üretimi proinflamatuar yanıtları bastırır



### Mukozal enflamasyon

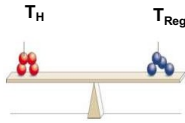
→ Yardımcı (TH) hücreleri tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin artmış üretimi



Vignali, et al 2008

## Mikrobiyata ve İBH

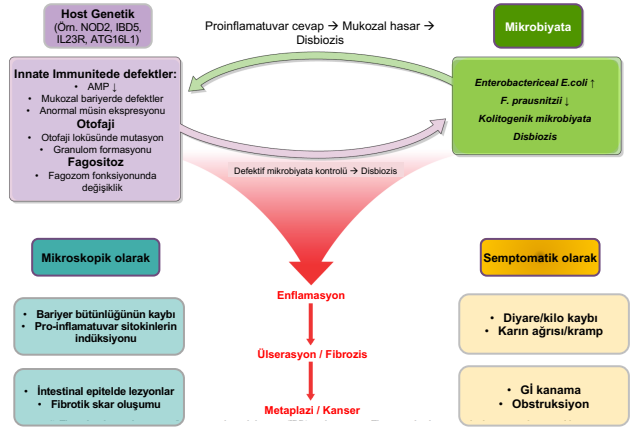
GİT'ta T<sub>H</sub> ve T<sub>Reg</sub> hücre alt grupları arasındaki dengenin sağlanmasında mikrobiyotanın etkisi:



Bağırsak bakterileri hem pro ve hem de anti-inflamatuar T hücre popülasyonlarının farklılaşmasını yönlendirir...

## İBH Patogenezinde Mikrobiyotanın Rolü

Sekirov I, et al. Physiol Rev 90: 859-904, 2010;

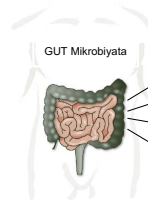


## Obezite ve Metabolik Sendrom

- Bağırsak mikrobiyotaları **enerji oluşturulması, depolanması** ve **harcanmasında** rol oynar
- **Mikrop içermeyen fareler obeziteye karşı korunur**
- Bağırsak mikropları obez hayvanlardan olmayanlara transfer edilirse vücut yağ içeriklerinde ve insülin direncinde artışa neden olur
- Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, zayıf ve obez insanlarda birbirinden farklı ve diyet faktörlerine cevap olarak hızla değişir

## Mikrobiyata ve Alerji

- Batı toplumlarında alerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır (son 10 yılda >%20)
- Alerjik hastalıklar genetik ve çevresel faktörler sonucu ortaya çıkarlar
- Batı tipi yaşam tarzı çeşitli risk faktörlerini de beraberinde getirerek mikrobiyata dengesini bozmaktadır:
  - Yoğun AB kullanımı (özellikle çocuklukta)
  - Sx oranlarında ciddi artış
  - Yapay gıdalarla beslenme (anne sütü yerine)



- Kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) üretiminde artma
- Th1 ve Treg yollarında olgunlaşma
- Simbiyonların pro-regülatuar etkileri
- IL-10/TGF gibi dominant tolerejenik maddelerin salınımı, sIgA üretiminde artma