

Disbiozis

Dr. Ömer Şentürk
Medical Park Göztepe

Disbiozis: Tanım

- İnsan vücudunda var olan mikroorganizmaların tamamı = **mikrobiyota**
- Bunların çoğu sağlıklı yaşam için gerekli faaliyetlerde bulunur, doğal hayatın sürdürülmesini sağlar
- Faydalı ve zararlı mo'lardan oluşan bu havuzda denge bozulduğunda ortaya çıkan tablo = **disbiozis**
- Disbiozis sindirim kanalının herhangi bir yerinde olabilir
- Çoğu zaman herhangi bir spesifik tedavi gerekmeden düzelir
- Eğer semptomlar ciddi ve süre uzamışsa tıbbi destek gerekir

Disbiozis: Nedenleri ve Riskler

Bu durum ne zaman ortaya çıkar?

- Diyetle alınan gıdaların dengesinin bozulması (aşırı protein, şeker ve yapılarında değişiklik olan gıdaların tüketilmesi)
- Katkı maddesi içeren veya yeterli hijyen sağlanmamış gıdaların tüketilmesi
- Aşırı alkol alınması
- Antibiyotik kullanımı
- Yeterli ağız ve diş sağlığının yapılmaması
- Bağışıklık sistemini bozan aşırı stres

Disbiozis

- Disbiozis sadece sindirim kanalında değil, farklı yerlerde de olabilir
- **Cilt**, disbiozisin en sık görüldüğü yerlerden biridir
- Zararlı bakterilere maruz kalma veya tek bir bakteri türünün aşırı çoğalması sonucu meydana gelebilir
- Örneğin *Staphylococcus aureus* kontrolsüz çoğalabilir ve staf enfeksiyonuna yol açabilir
- *Gardnerella vaginalis* vaginal bölgede aşırı çoğalarak kaşıntı, yanma ve akıntıya neden olabilir

Disbiozis: Nedenleri

Disbiozis patofizyolojik olarak 4 ana nedenle ortaya çıkar:

- 1.Fermentasyon
- 2.Putrefakasyon
- 3.Sensitizasyon
- 4.Eksiklik

Disbiozis: Nedenleri

1. Fermentasyon

- Aynı zamanda ince barsak **bakteriyel aşırı çoğalması** olarak da bilinir
- Mide, ince barsaklar ve kolonun proksimal bölümünde lokalize bakterilerin aşırı çoğalması sonucu **karbonhidrat entoleransı** gelişmesi nedeniyle meydana gelir

1. Fermentasyon Bakteriyel Aşırı Çoğalma

- Hipoklorhidri
- Dismotilite, ince ve kalın barsakta staz
- Cerrahi operasyonlar
- İmmun yetmezlik ve
- Malnütrisyon sonrası meydana gelir

1. Fermentasyon Bakteriyel Aşırı Çoğalma: Nedenleri

- **Hipoklorhidri** – midede bulunan paryetal h.lerin normal miktarlarda hidroklorik asit üretememesi ve neticede mide muhtevasının alkali olması
- **Dismotilite, ince ve kalın barsak stazı** – gastrointestinal traktta içeriğin uzun süre kalması ve bunun sonucu olarak da zararlı bakterilerin çoğalması
- **Cerrahi operasyonlar** – gastrointestinal sisteme uygulanan cerrahi işlemler peristaltik hareketlerde bozulma ve geçici staza neden olabilir

1. Fermentasyon Bakteriyel Aşırı Çoğalma: Nedenleri

- **İmmun yetmezlik** – aslında fiziksel olarak tümüyle görülebilen bir durum olmamakla beraber, bağışıklık sisteminin sağlıklı olması bakterilerin çoğalmasını kontrol altında tutarken, bozulması (yetmezlik hali) GİT içerisindeki bakterilerin çoğalmasına neden olur, en sık aşağıdaki durumlara bağlı olarak ortaya çıkar:
 - ✓ HIV
 - ✓ İmmünespresif tedavi
 - ✓ Steroid tedavisi
- **Malnütrisyon** – bu durum da bir önceki nedende tanımlanan bağışıklık sistemi üzerinden etki ederek bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olabilir

1. Fermentasyon Bakteriyel Aşırı Çoğalma

- **Bakteriyel aşırı çoğalma** → karbonhidrat entoleransı → bunların zararlı bakteriler tarafından fermente edilmesi (şeker etanole dönüşür) → toksik ürünlerin salınımı → sistemik enfeksiyon riski ↑
- Karbonhidrat entoleransı, bakteriyel aşırı çoğalmanın sıklıkla tek semptomu olup, **intestinal candidiasise** oldukça benzerdir
- Karbonhidrat entoleransı olguların çoğunda mantar enfeksiyonu (%80), az bir kısmında da (%20) bakteriler tarafından oluşturulur
- Bakteriyel aşırı çoğalma ile **mide kanseri** arasında ilişki
- Aşırı laktik asit üretimi sonrası kan pH'sının daha fazla asidik olmasına bağlı **asidoz**

1. Fermentasyon Bakteriyel Aşırı Çoğalma: Semptomları

- **Karında distansiyon** – karbonhidratların fermentasyonu → bakterilerin salınımı → **gaz**
 - Gaz, ince ve kalın barsaklarda birikir, karın içi basıncında artma, dolgunluk-şişkinlik hissi, bulantı, kramp ve karın ağrısı
- **Karbonhidrat entoleransı** – basit ve kompleks kh'ların sindirimini sağlayamadığından sıklıkla yorgunluk, irritabilite ve malnütrisyon ortaya çıkar
- **Mental fonksiyonlarda bozulma** – endojen etanol üretimi sonrası bakteriler tarafından oluşturulan toksinler ve özellikle **beynin** esas enerji kaynağı olan kh emiliminin olamaması nedeniyle ortaya çıkar

2. Putrefakasyon

- **Putrefakasyon disbiozisi** aşırı et ve yağ ile beslenme (düşük lifli diyet) sonucu meydana gelir → Lüminal organizmaların metabolik aktivitesinde ↑ ve sonrasında:
- **Klepsiella, Proteus, Bacteroides** konsantrasyonu ↑ ve **Bifidobacteria** konsantrasyonunda ↓ → Üreaz aktivitesinde ↑
(bu bakteriler tarafından oluşturulan) → Ürenin amonyuma hidrolize olması (bu enzimle)
→ Dışkı pH'sında ↑ → **Kolon kanser riski** ↑

2. Putrefakasyon

Değişen bu bakteri popülasyonu sonucu:

- Batı tipi beslenme (aşırı yağ ve et ile beslenme) → Dekonjuge enzimlerin miktarında ↑ → **Bakteriyel beta-glukronidaz** → Konjuge östrojen hidrolizinde ↑ → Normal östrojen regülasyonunda bozulma ve sirkülasyondaki östrojen miktarında ↑ → **Plazma östrojen miktarı** ↑ → **Meme kanseri riski** ↑

2. Putrefakasyon

Değişen bu bakteri popülasyonu sonucu:

- Batı tipi beslenme (aşırı yağ ve et ile beslenme) → Dekonjuge enzimlerin miktarında ↑ → **Bakteriyel beta-glukronidaz** → Safra asitlerinin dekonjugasyonu → Oluşan yeni safra asitleri kolonun iç yüzeyi için toksik etkiler → **Ülseratif kolit riski** ↑

2. Putrefakasyon

Değişen bu bakteri popülasyonu sonucu:

- Dekonjuge safra asitleri → Kanserojenik etkiler → **Kolon kanser riski** ↑
- Lüминаl bakteriler → Primer safra asitlerinde (kolat ve kenodeoksikolat) ↓, sekonder safra asitlerinde (deoksikolat ve litokolat) ↑ → Sekonder safra asitlerinin daha az emilimi → **Kolon kanser riski** ↑

Dışkıda deoksikolat konsantrasyonu = Kolon kanser riski

2. Putrefakasyon

- Değişen lüминаl bakteri popülasyonu → Amino a. dekarboksilasyonu → **Nörotoksik ve vazoaaktif aminleri oluşumu** (triptamin, tiramin, oktapamin, histamin)
- Karaciğer genellikle bu aminleri inaktif forma dönüştürür (deamine eder)
- Bununla beraber kc yetmezliğinde (siroz) bu durum gerçekleşemez ve **hipotansiyon, hepatik ensefalopati** meydana gelir
- Lüминаl bakteriler aynı zamanda bakteriyel triptofanaz üretimi yaparak triptofanın parçalanmasına ve buna bağlı olarak da **karsinojenik fenollerin** oluşumuna neden olur

2. Putrefakasyon

- Lüминаl bakterilerin tüm metabolik işlevleri zararlı değildir
- Örneğin **Bifidobacteria** grubu eriyebilen lifleri **kısa zincirli yağ asitlerine** fermente eder (esas olarak butirat), bunlar kolon mukozaya hücreleri için besleyici etkiye sahiptir
- Faydalı bakteriler tarafından oluşturulan **butirat** aynı zamanda:
 - Neoplastik h.hlerin farklılaşmasını etkileyerek kanser gelişimini engeller
 - Barsaktan amonyumun reabsorpsiyonunu azaltır
 - Enflamasyonun azalmasını sağlar (ü.kolit)
 - Kc'de kolesterol sentezini azaltır
 - Dışkı pH'sını azaltarak kolon kanser riskini azaltır

2. Putrefakasyon

- **Putrefakasyon disbiozisi**, diyetle **et ve yağın** azaltılması, **Lacto-** ve **Bifidobacteria** konsantrasyonunda artışa yol açabile **yüksek lifli gıda ile beslenme** sonrası düzeltilebilir

3. Sensitizasyon

- Bu tip disbiozis immun sistemin normal intestinal mikroflora ve onun komponentleri ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur
- Sıklıkla fermentasyon disbiozisini tamamlayıcı olarak görülür
- **Spondiloartropatiler, İBH ve deri hastalıkları** (akne ve psöriazis gibi) bu tür disbiozis sonucu meydana gelir
- Tedavisi farklı değildir (benzerdir)

4. Eksiklik

- **Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı** ve lifli gıdalardan eksik beslenme **E. coli, Lactobacillus** ve **Bifidobacteria** gibi faydalı bakterilerin konsantrasyonunda azalmaya neden olur
- Bu durum direkt olarak dışkıda **Lactobacillus** veya **E. coli** miktarının ölçülmesi veya indirekt olarak dışkıda kısa-zincirli yağ asitlerinin ölçülmesi ile anlaşılabilir
- Eksiklik ve putrefakasyon disbiozisi sıklıkla birlikte ortaya çıkar ve tedavileri de aynıdır

Disbiozis: Semptomları

- Disbiozisin semptomları nonspesifiktir, bu nedenle de yıllarca tedavi edilmeden devam edebilir
- Ayrıca oluşum şekli (tipi) de semptomlar üzerine etkilidir, örneğin fermentasyon disbiozisinde lüminal bakteriler tarafından kh'ların fermentasyonu sonucu **kronik yorgunluk, konsantrasyon kaybı** ve **şişkinlik** sık olarak görülür

Disbiozis: Semptomları

Aşağıdaki durumların varlığında disbiozisten şüphe edilmelidir:

- Kilo artışı
- Şişkinlik
- Çölyak hastalığı
- Kronik yorgunluk sendromu
- Akne, ekzema, psöriazis
- Gıda alerjileri
- Pankreas yetmezliği
- Karaciğer disfonksiyonu
- Artrit, RA
- İBS, ÜK

Disbiozis: Semptomları

- **Kilo artışı** – östrojen miktarındaki artma vücutta daha fazla yağın depo edilmesine neden olur
- **Şişkinlik** - bakteriler tarafında kh'ların fermente edilmesi sonucu mg
- **Kronik yorgunluk sendromu** –
- **Gıda alerjileri** – ince barsakta bulunan patojenik bakteriler, barsağın bu bakterilerin toksinlerine karşı koruyucu özelliklerini hasara uğratar → alınan gıdaların yetersiz emilimi

Disbiozis: Semptomları

- **Çölyak hastalığı** – disbiozisin semptomundan çok, nedeni olarak değerlendirilir
 - Çölyak hastalarında sıklıkla **sekretuar IgA** düşüktür
 - Sekretuar IgA barsakta alerjen ve bakterilere bağlanarak onların emilimine ve kana geçmelerine mani olur (koruyucu etki)
 - Sekretuar IgA aynı zamanda barsak bakterileri arasındaki dengeyi sağlar, düşük seviyede olması disbiozise yol açar

Disbiozis: Semptomları

- **Akne** – ince barsak bakteriyel aşırı çoğalma sonucu ortaya çıkan putrefakasyon disbiozisine sahip olanlarda akne sıklığı ↑
- Barsaktan kana geçen ('leaky GUT') bakteriler immun sistemi etkileyerek bireyi daha duyarlı hale getirir, akne şiddetlenir
- İnce barsak bakteriyel aşırı çoğalma aynı zamanda **kronik enflamatuvar duruma** ve **otoimmün hastalıkların** oluşumuna zemin hazırlar

Disbiozis: Semptomları

- **Artrit, RA**
 - **İBS, ÜK**
 - **Psoriasis, ekzema**
 - **Karaciğer disfonksiyonu** – Putrefakasyon disbiozisi → Lüminal bakteri popülasyonunda değişiklik → Amino a. dekarboksilasyonu → **Nörotoksik ve vazoaktif aminleri oluşumu** → **Karaciğer toksisitesi**
- Kronik enflamatuvar sürece bağlı

Disbiozis: Semptomları

- **Pankreas yetmezliği** – anormal barsak lüminal mikroçevre → anormal bakteriyel enzimler → pankreas enzimlerinin yıkılması (normal pankreas fonksiyonuna sahip olduğu halde) → gıdaların emiliminde (sindiriminde) bozulma

Disbiozis: Semptomları

- **Semptomların farklılığı ve çeşitliliği sonuçta disbiozisin anlaşılmasını geciktirir**
- Aslında bu durum (ekteki yakınmaların bulunması) disbiozisten şüphe edilmesine ve araştırılması yönünde dikkat çekici olabilir

Disbiozis: Semptomlar (özet)

- Nefesin kötü kokması
- Mide rahatsızlığı
- Bulantı
- Kabızlık
- Diyare
- İdrar yapmada yakınmalar
- Vajinal veya rektal kaşıntı
- Şişkinlik
- Göğüs ağrısı
- Rash veya kızarıklık
- Yorgunluk
- Düşünme ve konsantrasyon bozukluğu
- Anksiyete
- Depresyon

Disbiozis: Tanı

İnflamatuvar, gastrointestinal veya otoimmün hastalıklar, gıda entoleransı ve alerjisi, kolon veya meme kanseri, açıklanamayan yorgunluk, nöropsikiyatrik semptomlar veya malnütrisyon



Disbiozis ?

Disbiozis: Tanı

- Disbiozis için en faydalı test **kapsamlı dışkı testidir**, bu testler:
- **Sindirim biyokimyasal değerlendirilmesi** – kimotripsin, fekal trigliserid, fekal pH
- **İntestinal absorpsiyonun değerlendirilmesi** – fekal kolesterol düzeyleri, kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin düzeyleri
- **İntestinal metabolizmanın metabolik belirteçleri** – fekal butirat seviyesi, beta-glukronidaz düzeyi, dekonjuge safra asitleri ve dışkıda östrojenin düzeyleri
- **Bakteriyel mikrofloranın değerlendirilmesi**
- **Anormal mantar durumunun değerlendirilmesi**

Disbiozis: Tanı

Ayrıntılı dışkı analizi dışında skorlama sistemi de 'Gut Dysbiosis Score' geliştirilmiştir:

- **Her birisi 1 puan** – aşırı lifli sebze, et veya trigliserid. Her birisi bakteriyel aşırı çoğalmanın hem nedeni ve hem de etkisi olabilir
- **Her birisi 1 puan** – aşırı yağ asitleri veya kolesterol. Bakteriyel aşırı çoğalmanın neden olduğu malabsorpsiyonu gösterir
- **Her birisi için 1 puan** – yüksek konsantrasyonda atipik *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* veya *Proteus*.

Disbiozis: Tanı

- **Her birisi 2 puan** – kısa zincirli yağ asiti veya butirat konsantrasyonu düşük. Eriyebilen liflerin anaerobik fermentasyonunun düşük olduğunu yansıtır. Bu durum ya *Bifidobacteria* eksikliğinden veya diyetle eriyebilen liflerin azlığından kaynaklanır.
- **Her birisi 2 puan** – kısa zincirli yağ asiti veya butirat konsantrasyonu yüksek. Aşırı anaerobik fermentasyonu yansıtır.
- **2 puan** – **alkali dışkı pH**. Sıklıkla düşük butirat konsantrasyonu eşlik eder. Butirat düzeyleri normalde, amonyum üretimi artmış demektir, bu durum ya aşırı üreaz aktivitesini veya diyetle aşırı et tüketildiğini yansıtır.

Disbiozis: Tanı

- **Her birisi 3 puan** – Dışkı kültüründe *E. coli* veya *Lactobacillus* yok. Disbiozis için direkt kanıt.
- Toplam **skor 7** ve **üzeri kuvvetle klinik disbiozis**
- **Skor 5-6 muhtemel disbiozis**
- **Skor 3-4** ise **sınırdaki disbiozis** yansıtır

Disbiozis: Tanı

Şiddetli olgularda disbiozis kan testlerinde ilave bozukluklar yapabilir:

- **B-12 vitamini düzeyinde azalma** – barsak mukozasının hasarlanması → B-12 vitaminin malabsorpsiyonu → B-12 ↓
- **Hipoalbuminemi** – proteinlerin malabsorpsiyonu sonucu
- **Eritrosit makrositozis** – B-12 ve folik asit eksikliği nedeniyle

Disbiozis: Tedavi

Tedavi, disbiozisin tipine göre belirlenir

Disbiozis: Tedavi

Putrefakasyon disbiozisi

- Putrefakasyon disbiozisi genellikle diyetle kırmızı et ve yağın azaltılması, eriyebilen ve erimeyen lifli gıdaların artırılması ile tedavi edilir
- Erimeyen lifli gıdalar patojenik bakteriler ve bunlardan salınan enzimlerin miktarını azaltırlar, uzun dönemde kolon kanser gelişimini de önlemiş olurlar
- Fermente edilmiş günlük ürünler (örn.yoğurt gibi) faydalı olabilir
- Diyetle yapılan bu değişiklikler ile *Bacteroides* türleri azaltılırken, *Streptococci*, *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* türleri artırılır

Disbiozis: Tedavi

Fermentasyon disbiozisi

- Fermentasyon disbiozisinde ise tam tersi olarak eriyebilen lifli gıdalar problemi alevlendirebilir
- Duodenum ve jejunumun etkilendiği olgularda basit şekerler kontrendikedir
- Sebze ve meyveler hastadan hastaya göre değişkenlik arz eder

Disbiozis: Tedavi

- Benign bakterilerin alınması patojenik bakterilerin konsantrasyonunu azaltır
- Lyophilized *Lactobacillus* preparatları ve fermente günlük ürünler shigellosis, salmonellosis ve antibiyotiğe bağlı diyareyi düzeltirler ve kolon kanser gelişim riskini azaltırlar
- Bununla birlikte, bu tedavinin temel problemi, laktik asit üreten bakterilerin, bağırsak içindeki mide ve safra içindeki hidroklorik asidin etkisinden kolay etkilenmeleridir (bu nedenle çok azı hayatta kalır)
- Ayrıca, kalın bağırsağın mukozasına yapışmakta güçlük çekerler

Disbiozis: Tedavi

- İyi huylu bakterilerin mide asidinden kurtulabilmeleri için ya sadece kalın bağırsakta çözünen ya da çok yüksek bir konsantrasyonda yutulması gereken özel kapsüllere yerleştirilmeleri gerekir, ancak o zaman yeterli miktarda bakteri kalın bağırsağa ulaşabilir ve etki edebilir

Disbiozis: Tedavi

- *Bifidobacterium brevum* alımı, *Enterobacter* ve *Clostridia* türlerinin fekal konsantrasyonlarını, bakteriyel enzimlerin (tryptophanase ve beta-glucuronidase) ve de amonyumun azalmasını sağlar
- *E.coli* ve *Enterococcus* Avrupada yaygın olarak kullanılmakla beraber, disbiozis tedavisindeki sınırlı etkileri
- *Bacillus laterosporus*, yaklaşık 10 yıldan bu yana ABD'de ince barsak disbiozisinde başarılı bir şekilde kullanılmakta olup, **anti-tümör, antibiyotik ve immün sistemi düzenleyici etkilere sahiptir**

Disbiozis: Tedavi

Antimikrobiyal Tedavi

- Antimikrobiyal tedavi bazı olgularda kullanılabilir
- Örneğin anaeroblarla ince barsak kontaminasyonunda tetrasiklin ve metronidazol kullanılır
- Eğer hastalığın esas nedeni *enterobacterial* aşırı çoğalma ise **ciprofloxacın** kullanılır
- Bakteriyel aşırı çoğalma sıklıkla uzamış AB kullanımını gerektirdiğinden, bu durumlarda daha güvenli olarak bitkisel ürünler alınabilir
- ***Saccharomyces boulardii*, *Clostridium difficile*** bağlı kolit ve antibiyotikle ilişkili kolitte kullanılmaktadır

Disbiozis: Tedavi

Atopik Ekzema

- o Atopik ekzamaya sahip hastaların büyük kısmında ince barsak malabsorpsiyonu ve disbiozis bulunur
- o Greylfurt tohumlarından yapılan doğal antibiyotikler atopik egzama olan hastaların durumunu önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir
- o Greylfurt çekirdeği ekstraktının standart antibiyotiklere tercih edilmesinin nedeni sekonder kandidiazis gelişmesini engelleyen anti-fungal aktiviteye de sahip olmasıdır

Disbiozis: Tedavi

Candidiazis

- o İnsan vücudunda hemen daima kontrol altında bulunurla *Candida albicans* esas tipi oluşturur
- o İmmün sistem hasarlandığında veya benign bakteriler popülasyonu suprese edildiğinde (AB kullanımı) bu m.o'lar çoğalmaya ve klinik sonuçlar doğurmaya başlar
- o Vücudun her bölümünü etkileyebilir ve semptomlar hafiften oldukça şiddetli noktaya gelebilir
- o Eğer vücut savunma sistemleri tümüyle bununla mücadele edemez hale gelirse anksiyete, depresyon, yorgunluk, güçsüzlük, bağıışıklık siteminin çökmesi ve hatta ölüm (yaşlılarda özellikle) görülebilir

Disbiozis: Prognoz

Uzun süreli tedavi edilmemiş disbiozis → Bakteriyel enzimler ↑ →

Pankreatik enzimlerin yıkımı → İntestinal fırçamsı kenarlarda

hasarlanmalar → Dekonjuge safra asitlerinin emilememesi →

Toksik etkiler/ şiddetli fungal enfeksiyonlar →

KANSER RİSKİNDE ARTMA

